

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  
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 présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

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

N° d'ordre :  
N° de série :

Intitulé :

---

**Étude statistique du myélome multiple dans la région de Sétif**

---

Présenté et soutenu par : BENZEGGOUTA Bilel  
SAIFI Taha Nasr Eddine

Le 15/07/2021

**Jury d'évaluation :**

**Président :** SATTA Dalila (PROF - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

**Encadreur :** REZGOUN Mohamed Larbi (MC-A - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

**Examineur :** CHELLAT Djalila (MC-A - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

**Année universitaire  
2020 - 2021**

# Remerciements

*Tout d'abord on commence par dire **al hamdoullah** et merci Dieu de nous avoir aidés à réaliser ce travail. C'est grâce à l'aide de Dieu qu'on écrit ces mots-là, grâce à lui qu'on a pu achever plus de 19 ans d'étude avec ce mémoire merci de nous avoir mis sur le bon chemin, merci de nous avoir donné la bonne santé, la patience et la force d'y aller jusqu'au bout.*

*Nous tenons à remercier notre encadreur **Dr. Mohammed Larbi REZGOUN** Maitre de conférences A à l'Université Frères Mentouri Constantine 1 pour sa disponibilité à tous les moments. On vous remercie également pour vos précieux conseils pour votre patience et votre soutien tout au long de cette période. On ne trouve pas les mots pour exprimer à quel point on est reconnaissant... merci infiniment.*

*Nos remerciements s'adressent à la présidente du jury **Pr. SATTA Dalila** Professeur à l'Université Frères Mentouri, Constantine 1 et à l'examinatrice de ce mémoire **Dr CHELLAT Djalila** Maitre de conférences A à l'Université Frères Mentouri Constantine 1 d'avoir accepté d'évaluer et examiner ce mémoire*

*Nous remercions aussi **Dr ZIADA Hadia**, **Dr CHETTOUM Aziz**, ainsi que tous les enseignants de la spécialité Génétique à l'Université Frères Mentouri, Constantine 1 pour tous les efforts et que vous avez donné durant ces 3 années.*

*Un grand merci aux médecins du centre Anti-Cancer de Sétif **Dr SAADOUI. S** **Dr MADANI. M**, **Dr HARBADJI. H** et **Dr SAIFI. K** de nous avoir bien accueillis et de nous avoir aidés à réaliser une étude statistique dans les meilleures conditions malgré la situation sanitaire compliquée ces derniers temps. Ce travail a pu voir le jour grâce à votre aide... merci .*

# *Dédicaces*

*Je dédie ce modeste travail à tous ceux qui me sont chers*

*À mes parents, vous avez été à mes côtés tout au long  
de ces années, avec un amour et une patience sans faille.*

*Toujours présents, toujours disponibles, toujours à l'écoute.*

*Chacun à votre manière, vous m'avez accompagné  
dans mes choix, motivés dans les moments de doute, soutenus  
dans les difficultés. Vous avez toujours cru en moi, et vous avez  
su me donner confiance. Difficile d'exprimer tout l'amour,  
l'admiration et la reconnaissance que j'ai pour vous...*

*De tout mon cœur, je vous dis un immense merci.*

*À mon grand frère Khaled et mes sœurs, j'adresse  
mes remerciements les plus sincères et les plus profonds  
en reconnaissance de leurs sacrifices, leur soutien  
et leur encouragement.*

*À tous mes amis qui m'ont toujours encouragé, et à qui je  
souhaite plus de succès*

*À tous ceux que j'aime.*

**SAIFI Taha Nasr Eddine**

# Dédicaces

*Je tiens à dédier ce travail à tous ceux qui me sont chers :*

*À mes parents un grand merci pour vous, vous étiez là à mes côtés du début jusqu'à la fin vous avez cru en mes capacités au moment où personne n'y croyait, vous m'avez aidé et accompagné dans mes choix vous étiez toujours à ma disponibilité, toujours à l'écoute de mes problèmes et toujours à mon soutien.*

*Je serais reconnaissant à vie pour vous, de tout mon cœur...  
merci infiniment.*

*À mon frère **Zakaria** et ma sœur : je vous remercie infiniment pour votre soutien et votre aide, vous êtes vraiment une source d'inspiration. Je vous souhaite tous le bonheur du monde.*

*Aux amis les plus proches **Younes BOUATIT**,  
**Dabouz BELHADJ** et mon binôme **SAIFI Taha**, vous étiez là pour me soutenir vous m'avez encouragé du premier jour jusqu'à la fin. Merci infiniment. Je vous souhaite de mon cœur une excellente carrière et plein de bonheur.*

*Un grand Merci aussi à tous mes amis pour votre soutien et votre aide surtout dans cette période, je vous souhaite une bonne continuation inchallah.*

**BENZEGGOUTA Bilel**

# Abréviations

**AcM** : Anticorps Monoclonaux  
**ADC** : Antibody Drug Conjugates  
**AG** : AntiGène  
**AL** : Amylose à Chaînes légères d'immunoglobuline  
**ANOVA** : ANalysis Of Variance  
**β2M** : bêta 2 microglobuline  
**BCMA** : B-Cell Maturation Antigen  
**BOM** : Biopsie Ostéo-Médullaire  
**CAC** : Centre Anti-Cancer  
**CAR-T** : Chimeric Antigen Receptor T  
**CDR** : Complementarity Determining Region  
**CLG** : immunoglobuline cytoplasmique  
**CLL** : Chaîne Légère Libre  
**CMH** : Complexe Majeur d'Histocompatibilité  
**CPA** : Cellules Présentatrices d'Antigène  
**CG** : Centre Germinatif  
**CRP** : Protéine C-Réactive  
**CSF** : Facteur de Croissance Hématopoïétique  
**CSH** : Cellule Souche Hématopoïétique  
**CSP** : Cellules Souches Périphériques  
**DLBCL** : Lymphome Diffus à Grandes Cellules B  
**EBF-1** : Early B-Cell Factor 1  
**EPS** : Électrophorèse des Protéines Sériques  
**EPU** : Électrophorèse des Protéines Urinaires  
**FDC** : Cellule Folliculaire Dendritique  
**FISH** : Hybridation *In Situ* Fluorescente  
**FLT3** : Fms like tyrosine kinase  
**FNS** : Formule Numération Sanguine  
**GC** : Gluco-Corticoïdes  
**GEP** : Gene Expression Profiling  
**GWAS** : Genome Wide Association Study  
**H** : Heavy chain

**HDACi** : inhibiteurs d'Histone Désacétylases  
**HEV** : High Endothelial Venules  
**HVR** : Régions Hyper-Variables  
**ICOS** : Inducible T-cell COStimulator  
**IÉP** : Immuno-Électro-Phorèse  
**IF** : Immuno-Fixation  
**IFN** : INterFéron  
**Ig** : Immunoglobuline  
**IL** : Interleukines  
**IMiD** : Médicament Immuno-Modulateur  
**IMWG**: International Myeloma Working Group  
**IP** : Inhibiteurs du Protéasome  
**ISS** : International Staging System  
**IWMM** : International Work Multiple Myeloma  
**L** : Light chain  
**LDH** : Lactates Dés-Hydrogénases  
**LMNH** : Lymphomes Malins Non Hodgkiniens  
**MALT** : Mucosae Associated Lymphoid Tissue  
**Mc** : Monoclonal  
**MM** : Myélome Multiple  
**MO** : Moelle Osseuse  
**MP** : Melphalan-Prednisone  
**NGS** : Next-Generation Sequencing  
**NK** : Natural Killer  
**OLS** : Organes Lymphoïdes Secondaires  
**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé  
**PBJ** : Protéines de Bence Jones  
**PLP** : Progéniteurs Lymphocytaires Précoces  
**RAG** : Recombination Activating  
**SLC** : Surrogate Light Chain  
**TCR** : Récepteur des Cellules T  
**TNF** : Facteur de Nécrose des Tumeurs

# Table des matières

## Partie bibliographique

### Chapitre I : système hématopoïétique, différenciation lymphocytaire B et immunoglobulines

<b>1- Sang, moelle et hématopoïèse.....</b>	<b>03</b>
<b>1-1- Sang.....</b>	<b>03</b>
<b>1-2- Moelle osseuse.....</b>	<b>03</b>
<b>1-3- Hématopoïèse.....</b>	<b>03</b>
<b>2- Lignée plasmocytaire physiologique.....</b>	<b>04</b>
<b>2-1- Lymphopoïèse B .....</b>	<b>04</b>
2-1-1- Définition et localisation .....	04
2-1-2- Différents stades de développement.....	04
2-1-3- Évolution du phénotype B au cours de la lymphopoïèse.....	06
2-1-4- Cytokines, chimiokines et contact avec le stroma.....	06
<b>2-2- Immunopoïèse, vers le lymphocyte B mémoire et le plasmocyte.....</b>	<b>07</b>
2-2-1- Définition et localisation.....	07
2-2-2- Phase pré-centre germinatif .....	07
2-2-3- Réaction du centre germinatif.....	08
2-2-4- Différenciation en lymphocyte B mémoire ou en plasmocyte.....	09
2-2-5- Adressage des cellules B au cours de l'immunopoïèse .....	10
<b>3- Les immunoglobulines .....</b>	<b>10</b>
3-1- Définition, structure et caractéristiques.....	10
3-1-1- Superfamille des immunoglobulines.....	11
3-1-2- Caractéristiques structurales des immunoglobulines.....	11
3-1-3- Relations structure-fonction .....	12
3-1-4- Différentes classes d'immunoglobulines.....	13

### Chapitre II : myélome multiple

<b>1- Définition.....</b>	<b>14</b>
<b>2- Épidémiologie.....</b>	<b>14</b>
<b>3- Physiopathologie du myélome multiple.....</b>	<b>14</b>
<b>4- Aspects cliniques.....</b>	<b>15</b>
4-1- Atteinte osseuse.....	15
4-2- Atteinte rénale.....	15
4-3- Atteinte neurologique.....	15
4-4- Amylose AL.....	16
4-5- Complications infectieuses.....	16
4-6- Syndrome d'hyperviscosité.....	16

<b>5- Exploration de l'immunoglobuline monoclonale.....</b>	<b>17</b>
5-1- Analyse du sérum.....	17
5-2- Analyse d'urine.....	18
5-3- Hémogramme.....	18
5-4- Myélogramme.....	19
5-5- Cytogénétique et biologie moléculaire.....	19
<b>6- Diagnostic.....</b>	<b>20</b>
<b>7- Pronostic.....</b>	<b>21</b>
<b>8- Traitement.....</b>	<b>21</b>

## **Chapitre III : génétique du myélome multiple**

<b>1- Oncogenèse du myélome multiple.....</b>	<b>22</b>
<b>2- Altérations génétiques associées au myélome multiple.....</b>	<b>22</b>
2-1- Anomalies cytogénétiques récurrentes.....	24
2-1-1- Translocations.....	25
2-1-2- Hyperdiploïdie.....	26
2-1-3- Délétions.....	27
2-1-4- Gains de copies du bras long du chromosome 1.....	27
2-2- Mutations.....	28
2-2-1- <i>FAM46C</i> .....	28
2-2-2- <i>TP53</i> .....	28
2-2-3- <i>BRAF</i> .....	29
2-2-4- Voie de signalisation <i>RAS</i> .....	29
2-2-5- <i>DI53</i> .....	29
2-2-6- Autres mutations.....	30
2-3- Anomalies affectant les microARN.....	30
<b>3- Impact des altérations génétiques associées au myélome multiple.....</b>	<b>31</b>

## **Partie pratique**

### **Patients et méthodes**

<b>1- Objectifs de l'étude.....</b>	<b>33</b>
<b>2- Type de l'étude.....</b>	<b>33</b>
<b>3- Patients et méthodes.....</b>	<b>33</b>
3-1- Patients.....	33
3-2- Analyse des données.....	34

### **Résultats et discussion**

<b>1- Paramètres socio-démographiques.....</b>	<b>35</b>
1-1- Âge.....	35
1-2- Sexe.....	37
1-3- Habitat.....	38



<b>2- Paramètres cliniques.....</b>	<b>39</b>
2-1-Type de myélome.....	39
2-2-Stade.....	40
<b>3- Paramètres biologiques.....</b>	<b>40</b>
3-1- Taux d'hémoglobine.....	42
3-2- Taux de LDH.....	43
3-3- Taux d'albumine.....	44
3-4- Calcémie.....	45
3-5- Dosage de la CRP.....	46
3-6- Créatininémie.....	47
3-7- Électrophorèse des protides.....	49
3-8- Composant monoclonal.....	51
3-9- Protéinurie de Bence Jones.....	53
3-10- Dosage des chaînes légères libres sériques.....	55
3-11- Dosage de la bêta-2-microglobuline.....	58
3-12- Plasmocytose médullaire.....	59
3-13- Taux de Plaquettes.....	61
<b>4- Antécédents familiaux.....</b>	<b>62</b>
<b>Conclusion et perspectives .....</b>	<b>64</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>67</b>

## **Annexes**

## **Résumés**

# Liste des figures

<b>Figure 01</b> : le centre germinatif et son microenvironnement .....	<b>09</b>
<b>02</b> : structure générale des immunoglobulines .....	<b>11</b>
<b>03</b> : relations structure-fonction des immunoglobulines .....	<b>12</b>
<b>04</b> : principales altérations génétiques rencontrées dans le MM .....	<b>23</b>
<b>05</b> : anomalies cytogénétiques associées au MM .....	<b>24</b>
<b>06</b> : translocation t(4;14) et la fusion <i>FGFR3/IGH</i> .....	<b>26</b>
<b>07</b> : récapitulatif des altérations géniques associées au MM .....	<b>32</b>
<b>08</b> : répartition en tranches d'âge .....	<b>35</b>
<b>09</b> : comparaison de la moyenne d'âge entre les deux sexes .....	<b>36</b>
<b>10</b> : sex-ratio des cas de myélome multiple .....	<b>37</b>
<b>11</b> : répartition selon la provenance géographique .....	<b>38</b>
<b>12</b> : répartition selon le type de myélome .....	<b>39</b>
<b>13</b> : répartition selon le stade de la maladie .....	<b>40</b>
<b>14</b> : répartition selon le taux d'hémoglobine .....	<b>41</b>
<b>15</b> : répartition selon le taux de LDH .....	<b>42</b>
<b>16</b> : répartition selon le taux d'albumine .....	<b>43</b>

<b>17</b> : répartition selon le taux de calcium .....	<b>44</b>
<b>18</b> : répartition selon la valeur de la CRP .....	<b>45</b>
<b>19</b> : répartition selon la créatininémie .....	<b>46</b>
<b>20</b> : répartition selon le résultat de l'électrophorèse des protides .....	<b>47</b>
<b>21</b> : répartition selon le résultat du dosage des gammaglobulines .....	<b>48</b>
<b>22</b> : répartition selon le composant monoclonal retrouvé dans le sérum .....	<b>49</b>
<b>23</b> : répartition selon la protéinurie de Bence Jones .....	<b>50</b>
<b>24</b> : répartition selon le dosage de la chaîne légère kappa .....	<b>52</b>
<b>25</b> : répartition selon le dosage de la chaîne légère lambda .....	<b>52</b>
<b>26</b> : répartition selon le rapport kappa / lambda .....	<b>53</b>
<b>27</b> : répartition selon le dosage de la $\beta$ 2M .....	<b>54</b>
<b>28</b> : répartition selon la plasmocytose médullaire .....	<b>55</b>
<b>29</b> : répartition selon le taux de plaquettes .....	<b>56</b>
<b>30</b> : répartition selon la présence d'antécédents familiaux .....	<b>57</b>

Le terme « cancer » englobe un groupe de maladies se caractérisant par la multiplication et la propagation anarchique de cellules anormales. Si les cellules cancéreuses ne sont pas éliminées, l'évolution de la maladie va mener plus ou moins rapidement au décès de la personne touchée. Le cancer est considéré comme la deuxième cause de décès dans le monde, il fait environ 10 millions de morts par an (c'était le cas en 2020), près d'un décès sur six est dû au cancer à l'échelle mondiale (**Old, 2021**).

Le Myélome Multiple (MM), également appelé maladie de Kahler, est une hémopathie maligne classée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) parmi les tumeurs à cellules B matures (**Swerdlow et al., 2008**). Le MM est caractérisé par la prolifération d'un clone unique de plasmocytes tumoraux envahissant la Moelle Osseuse (MO) hématopoïétique. Le clone plasmocytaire produit une protéine, une Immunoglobuline (Ig) monoclonale, complète ou non, appelée paraprotéine ou aussi protéine M, que l'on peut mettre en évidence dans le sérum et/ou dans l'urine des patients (**Emile, 2015**). Le MM peut avoir des présentations cliniques variées, d'une forme asymptomatique à des formes agressives avec l'apparition de symptômes dus, entre autres, aux dépôts de chaînes d'Ig dans les tissus. Ce processus de prolifération plasmocytaire entraîne habituellement, des destructions des structures squelettiques, avec des douleurs osseuses et des fractures. Quelquefois, les plasmocytes peuvent aussi pénétrer d'autres organes. De plus, la protéine M produite par les plasmocytes malins peut être responsable d'une atteinte rénale. Le diagnostic du MM est basé sur le regroupement de caractéristiques cliniques, radiologiques et biologiques (**Bouatay et al., 2017**).

Le MM est une atteinte relativement rare, avec une incidence annuelle de 3 à 5 pour 100 000 habitants. Il représente 1% des cancers et 10 à 15% des hémopathies malignes. Néanmoins, il s'agit de la deuxième hémopathie maligne par ordre de fréquence de survenue après les Lymphomes Malins Non Hodgkiniens (LMNH). Cette hémopathie touche essentiellement l'adulte après 40 ans et son incidence s'accroît avec l'âge. Ainsi, 90% des cas se manifestent après 50 ans. La survenue du MM chez les adolescents et les jeunes adultes est extrêmement rare. Dans les pays développés, mais aussi ces dernières années dans les pays en voie de développement, il a été constaté une augmentation constante de l'incidence du MM. Celle-ci devrait encore augmenter au cours des prochaines décennies, en raison du vieillissement de la population (**Becker, 2011**).

Des différences dans l'incidence du MM ont été constatées entre populations et ethnies. En effet, son incidence double chez les Afro-Américains par rapport aux Caucasiens, et elle est au contraire faible chez les Asiatiques. Ces données suggèrent l'existence très probable de facteurs génétiques impliqués dans la pathogenèse de cette hémopathie (**Alexander et al., 2007**).

Des études récentes suggèrent également l'implication de facteurs environnementaux dans deux cas de figure. Une stimulation antigénique chronique (infections chroniques), ainsi que l'exposition à des produits toxiques (pesticides, benzène, solvants organiques, etc.) ou des radiations ionisantes semblent incriminés dans l'étiologie de cette hémopathie. Cependant, la plupart des patients atteints de MM ne présentent aucune de ces caractéristiques et leur effet concret dans la contribution à l'oncogenèse demeure encore difficile à évaluer avec précision (Swerdlow *et al.*, 2008).

La survenue d'un MM est généralement précédée par une étape préalable (état pré-tumoral) de prolifération plasmocytaire, le plus souvent identifiée comme une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS : Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance). Cette étape dont la durée est variable existe chez environ un tiers des patients atteints de MM, et souvent non diagnostiqué, car asymptomatique. L'existence d'une MGUS représente un facteur de risque non négligeable de développer un MM (Mailankody *et al.*, 2011).

En Algérie, l'incidence annuelle est de 0,98 / 100 000 habitants avec un âge médian au diagnostic de 60 ans. Le traitement des sujets âgés (au-delà de 65 ans) a reposé pendant longtemps sur l'association Melphalan-Prednisone (MP) avec des taux de réponse partielle ne dépassant pas 50% et une survie médiane de 30 mois. Malgré les progrès de la médecine et de la thérapie qui ont augmenté de manière notable la survie globale des patients, le myélome multiple reste une maladie incurable, au pronostic sombre, et avec de nombreuses rechutes (Saidi *et al.*, 2013).

Dans ce modeste travail de recherche, nous nous sommes assignés comme objectifs la réalisation une étude statistique sur les patients atteints de MM, pris en charge au niveau du service d'hématologie et d'oncologie au Centre Anti-Cancer (CAC) de la ville de Sétif. Les données cliniques et biologiques relatives à ces patients seront examinées afin de contribuer à définir le profil épidémiologique de cette hémopathie dans la région.

**PARTIE**  
**BIBLIOGRAPHIQUE**

# **CHAPITRE I**

**SYSTÈME HÉMATOPOÏÉTIQUE,  
DIFFÉRENCIATION LYMPHOCYTAIRE B  
ET IMMUNOGLOBULINES**

### 1- Sang, moelle et hématopoïèse

#### 1-1- Sang

C'est un fluide qui circule dans les vaisseaux sanguins, il est constitué d'un liquide appelé plasma, il est considéré comme le liquide biologique le plus important, car il irrigue tous les organes et apporte de l'oxygène et les éléments nutritifs. En plus du plasma, le sang est composé aussi de trois types de cellules :

- **Globules rouges** : aussi appelés hématies ou érythrocytes, ce sont des cellules riches en hémoglobine, une protéine qui est capable de transporter le dioxygène ou le carbone, ces cellules portent aussi les antigènes du système ABO (**Gilles et Anctil, 2006**).
- **Globules blancs** : appelés également leucocytes, ils constituent une famille variée de cellules immunitaires, elles assurent la défense de l'organisme contre les bactéries et les virus et combattent l'infection (**Kubab et al., 2015**).
- **Plaquettes** : appelés aussi thrombocytes, ce sont des fragments de cellules, capables de s'agréger entre elles, elles sont responsables également de la coagulation du sang et de la formation des croûtes à la surface de la peau en cas de blessure (**Berthet et al., 2011**).

#### 1-2- Moelle osseuse

La moelle osseuse est une substance trouvée à l'intérieur des os, cette substance contient une partie appelée tissu hématopoïétique qui produit les différentes cellules sanguines à partir de la Cellule Souche Hématopoïétique (CSH) qui la constituent. Ce processus s'appelle l'hématopoïèse. Chez les adultes, la moelle osseuse est principalement située dans les os courts et les os plats (colonne vertébrale, côtes et sternum) (**Chabbert et al., 2014**).

#### 1-3- Hématopoïèse

L'hématopoïèse est définie comme l'ensemble des mécanismes qui conduisent à la production continue et régulée de cellules sanguines ayant pour objectif d'assurer l'équilibre du tissu hématopoïétique ; c'est-à-dire l'homéostasie. L'hématopoïèse permet la formation des cellules sanguines avec une production quotidienne de  $10^{11}$  à  $10^{12}$  cellules matures par jour. Elle est assurée par un système hématopoïétique formé par tout un ensemble de tissus et d'organes répartis dans le corps. Deux types d'hématopoïèse ont été déterminés : l'hématopoïèse embryonnaire et fœtale où tous les éléments du sang sont d'origine mésenchymateuse. L'hématopoïèse adulte où la moelle est le site prépondérant de la formation des éléments figurés du sang (**Chabbert et al., 2014**).



### **2-    Lignée plasmocytaire physiologique (lymphopoïèse et immunopoïèse B)**

#### **2-1- Lymphopoïèse B**

##### **2-1-1- Définition et localisation**

La lymphopoïèse B est définie comme étant le processus de différenciation des Lymphocytes B. Elle se déroule essentiellement dans la moelle osseuse et fait appel à des mécanismes génétiques bien connus, ainsi qu'à des mécanismes épigénétiques. Il existe de nombreux gènes qui interviennent simultanément ou séquentiellement dans ce mécanisme, mais seule une fraction d'entre eux est spécifiques du lymphocyte B (**Plonquet, 2013**).

##### **2-1-2- Différents stades de développement**

###### **a-    Cellules souches hématopoïétiques**

Ces cellules-là possèdent la capacité d'autorenouvellement lorsqu'elles sont en contact avec les travées osseuses. Si elles interrompent ce contact en surface des travées, elles perdent leurs capacités d'autorenouvellement et commencent une autre étape qui est la différenciation en se déplaçant progressivement vers les sinus veineux médullaires où les éléments matures seront libérés dans la circulation sanguine (**Mufti et al., 1997**).

###### **b-    Progéniteur multipotent**

La perte de la capacité d'auto-renouvellement se traduit par l'expression du récepteur Flt3 (Fms like tyrosine kinase). La cellule souche multipotente devient alors un progéniteur multipotent. Ces cellules expriment faiblement des gènes associés avec des progéniteurs plus matures, car cette faible expression permet à la cellule de maintenir les régions d'ADN concernées sous forme accessible aux complexes moléculaires tels que les ARN polymérase, ou les facteurs de transcription. À ce stade-là, il existe deux protéines : BMI-1 et PRC-1 qui sont essentielles pour la préservation de la différenciation lymphoïde et la répression du programme de différenciation myéloïde. Puis, la protéine PU-1 joue un rôle important pour faciliter l'action des facteurs de transcription intervenant plus tard (**Welinder et al., 2011**).

###### **c-    Progéniteurs multipotents « marqués lymphoïdes » (lymphoid primed) (LMPP)**

Les LMPP se développent dans la voie lymphoïde en se différenciant en Progéniteurs Lymphocytaires Précoces (PLP), qui expriment les enzymes RAG (Recombination Activating) 1 et RAG2. Ces derniers sont responsables des réarrangements des différents segments des gènes codants pour les chaînes d'immunoglobulines.

Lorsque RAG est exprimé, la cellule commence à réarranger les segments D et J du gène de la chaîne lourde (H : Heavy). La population de progéniteurs lymphoïdes communs est elle-même hétérogène, composée de cellules connues à leur phénotype, et certains d'entre eux ont un potentiel de différenciation T, B, et NK (Natural Killer), tandis que d'autres gardent un taux de différenciation B augmenté, avec un faible potentiel T et une perte de sa différenciation en NK. La différenciation B commune nécessite alors la perte de différenciation en cellules myéloïdes, puis NK, finalement la perte du potentiel T, le tout avant l'expression de la molécule transmembranaire CD19 (**Medina KL *et al.*, 2004**).

### **d-    Stade pro-B**

Ce stade est caractérisé par deux étapes principales, le pro-B précoce, distingué par l'expression de la molécule CD19 et le réarrangement des segments variables Vh-DJh. Si ce réarrangement est productif, une chaîne lourde complète  $\mu$  peut être synthétisée accompagnée par l'expression de VpreB et de  $\lambda 5$ , formant la SLC (Surrogate Light Chain) qui remplacera au stade suivant les chaînes légères dans la cellule pro-B tardive qui est la 2<sup>ème</sup> étape dans ce stade. Ces deux protéines font partie du complexe multi-moléculaire appelé le récepteur pré-B. Pour dépasser le stade pro-B, un facteur de transcription appelé EBF-1 (Early B-Cell Factor 1) est essentiel, car il va persister sous forme active jusqu'au stade de plasmocyte (**Vale, 2010**).

### **e-    Stade pré-B**

Comme le stade précédent, il existe aussi deux étapes essentielles : pré-B précoce caractérisé par l'exclusion allélique mise en place (avec l'expression d'un seul locus arrangé). L'étape suivante comprend 4 à 6 cycles de divisions cellulaires accompagnés par une réduction en taille de la cellule, qui commence à réarranger les segments de gène de la chaîne légère. C'est à ce stade que la spécificité antigénique du BCR récemment réarrangé et exprimé avec succès va devenir critique pour le prochain stade de développement de la cellule (**Plonquet, 2013**).

### **f-    Lymphocyte B immature**

Pour survivre dans ce stade il est essentiel d'exprimer un BCR complet, mais ce n'est pas suffisant, car la cellule exprime aussi une immunoglobuline complète en surface suivant à cette étape une sélection négative visant à éliminer les cellules exprimant un BCR potentiellement auto-réactif (**Mufti *et al.*, 1997**).

### **2-1-3- Évolution du phénotype B au cours de la lymphopoïèse**

Les lymphocytes B et les plasmocytes possèdent à leur surface plusieurs marqueurs, dont les CD « clusters of differentiation », ces molécules d'adhésion permettent de les distinguer les uns des autres. Le phénotype des plasmocytes est souvent basé sur la présence de CD138, mais aussi avec expression élevée de CD27 et CD38 et une faible expression de CD19. sans oublier la présence de plusieurs autres marqueurs dont CD20, CD31, CD39, CD126 et les récepteurs de chimiokines CCR2 et CCR1 peuvent aider à les distinguer des cellules matures et des plasmablastes. Les techniques de cytométrie en flux ont permis la visualisation de plusieurs marqueurs de surface en simultanée et aussi faire augmenter nos connaissances du phénotype des plasmocytes du sang, des organes lymphoïdes et de la moelle osseuse. Cependant, il existe tout de même des marqueurs intéressants pour la distinction des plasmocytes des autres populations de lymphocytes B (**Mufti *et al.*, 1997**).

### **2-1-4- Cytokines, chimiokines et contact avec le stroma**

#### **a- Cytokines**

Du grec *cyto*, cellule, et *kinos*, mouvement, ce sont des « hormones » du système immunitaire, produites en réponse à différents stimulus, elles jouent un rôle important dans la régulation des fonctions immunitaires, mais aussi dans l'hématopoïèse et l'hémostase. Les cytokines les plus connues sont ceux qu'on appelle les interleukines (IL), les interférons (IFN), les Facteurs de Croissance Hématopoïétiques (CSF), les Facteurs de Nécrose des Tumeurs (TNF) (**Vohr, 2016**).

#### **b- Chimiokines**

Les chimiokines sont des cytokines à activité chimio-attractrice, elles peuvent être classées en quatre groupes : -CXC-, -CC-, -C- et -CX3C - en fonction de la position des acides aminés au N-terminal. Elles jouent un rôle majeur dans la constitution d'un infiltrat inflammatoire, en déclenchant un recrutement des cellules immunocompétentes. Les chimiokines se lient à un récepteur membranaire dont la stimulation conduit à l'activation des molécules d'adhésion (intégrines). En plus de leur rôle dans le recrutement, les chimiokines sont impliquées dans l'angiogenèse, l'hématopoïèse et dans certaines maladies infectieuses (**Marfaing-Koka, 1998**).

#### **c- Chimiokines et contact avec le stroma**

La lymphopoïèse des cellules B dépend du microenvironnement fourni par le foie fœtal et de la moelle osseuse. Ces organes contiennent des cellules stromales qui fournissent des facteurs de croissance essentiels pour le développement des lymphocytes B (**Ansel et Cyster, 2001**).

La CXCL12 est une chimiokine produite par les cellules stromales de la moelle osseuse et elle a été identifiée comme un facteur essentiel de la stimulation pour les cellules pré-B (Ansel et Cyster, 2001).

### **2-2- Immunopoïèse, vers le lymphocyte B mémoire et le plasmocyte**

#### **2-2-1- Définition et localisation**

L'immunopoïèse est la Synthèse et la maturation des cellules immuno-compétentes telles que les cellules plasmatisques (B). Cette maturation se fait à partir des cellules pré-B (Pham-Ledard, 2014). Elle s'effectue au niveau des organes lymphoïdes périphériques ou secondaires, déterminés comme l'endroit de l'organisation de la réponse immune au niveau loco-régional. Ils incluent les ganglions lymphatiques, la rate, les amygdales et aussi le tissu lymphoïde associé aux muqueuses, c'est un processus gradué qui est dépendant des antigènes (Feuillard et Raphaël, 2000).

#### **2-2-2- Phase pré-centre germinatif**

##### **a- Rencontre avec l'antigène et pré-activation du BCR**

La rencontre des lymphocytes B naïfs avec les antigènes est essentielle pour leurs survies, sans cette rencontre la cellule se met directement en apoptose au bout de quelques jours. Dès qu'elles quittent la moelle osseuse, les lymphocytes B circulent et rejoignent dans le sang et les Organes Lymphoïdes Secondaires (OLS) : ganglions lymphatiques, rate, MALT (Mucosae Associated Lymphoid Tissue) : plaques de Peyer de l'iléon, anneau de Waldeyer du pharynx. Dans ces endroits, les antigènes étant portés par une CPA (Cellules Présentatrices d'Antigène) : cellules dendritiques, macrophages) rencontrent les lymphocytes B. Cette rencontre induit l'activation du BCR via les molécules CD79a et CD79b qui enchaîne une cascade de transduction, conduisant à une action positive sur la prolifération et la survie de la cellule B (Feuillard *et al.*, 2000).

##### **b- Rencontre avec le lymphocyte T CD4 dans la zone inter folliculaire**

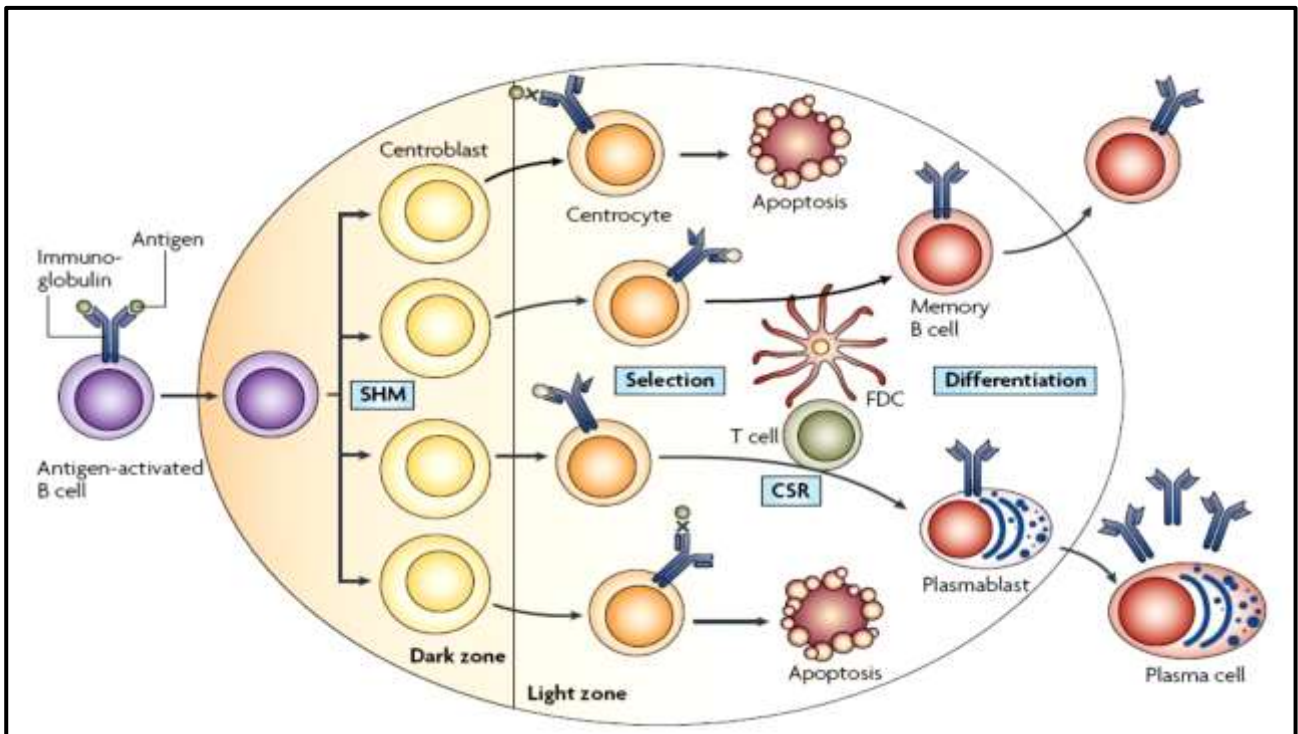
L'activation du lymphocyte B pourra être complète grâce à la fixation avec un lymphocyte T CD4 spécifique du même antigène et avec les cellules folliculaires dendritiques présentatrices de l'antigène, au niveau de la zone T inter-folliculaire. La fixation de l'Ag sur le BCR donne un premier signal d'activation, et les lymphocytes T helper fournissent un second signal par leur CD154 (CD40-L), ainsi que plusieurs cytokines notamment la molécule ICOS exprimée par les lymphocytes T qui se lie à la molécule B7-H2 sur le lymphocyte B (Pham-Ledard, 2014).

Les cellules issues de cette prolifération ont la capacité de se différencier en cellules productrices d'anticorps et de migrer dans la zone médullaire du ganglion ou la pulpe rouge de la rate sous forme de plasmocytes (**Pham-Ledard, 2014**).

### **2-2-3- Réaction du centre germinatif**

Cette réaction va permettre la maturation d'affinité de l'immunoglobuline, ayant pour objectif la production d'anticorps de haute affinité pour l'antigène. Elle se déroule dans une structure formée dans les organes lymphoïdes secondaires après l'activation par l'antigène appelé le centre germinatif est qui est considéré aussi comme le site de l'hypermutation somatique et de la commutation isotypique lors de la rencontre des LB avec l'antigène, et un lymphocyte TCD4 helper de même spécificité, il peut se rendre dans un follicule. Dans cette situation, il prolifère rapidement grâce à l'environnement spécial produit par la Cellule Folliculaire Dendritique (FDC), produisant le centre clair, et repousse ainsi en périphérie du follicule, tandis que le reste du contenu cellulaire du follicule primaire, s'organise en un « manteau » de cellules B quiescentes. Cette phase résulte une modification des cellules qui prennent l'aspect de centroblastes. À ce moment-là, les hypermutations somatiques des régions variables des deux chaînes d'Ig (segments VH et VL, et dans les introns adjacents) vont avoir lieu, mais c'est aussi le cas d'autres gènes comme *BCL6* (**Le Bien et Tedder, 2008**).

À la fin de la phase de prolifération, les centroblastes se différencient ensuite en centrocytes qui ne prolifèrent plus. Les centrocytes sont programmés à mourir par apoptose sauf s'ils ne sont « sauvés » par la rencontre avec l'antigène. Ils ont la capacité d'expression de certaines protéines pro-apoptotiques (Fas, Bax), et aussi peu de protéines anti-apoptotiques (bcl-2). Dans ce niveau-là, il existe une compétition basée principalement sur l'affinité du BCR pour l'antigène qui est fixé à la surface de la cellule folliculaire dendritique, et couplée de nouveau par un signal délivré par les T helper du CG, par CD40-L (ou bien CD40 / CD154). Les centrocytes pour lesquels les hypermutations somatiques ont donné comme résultat un BCR de haute affinité ont un avantage sur les autres centrocytes, car ils reçoivent préférentiellement les signaux de survie, tandis que les autres centrocytes enclenchent leur programme de mort par apoptose (**Manser *et al.*, 2008**) (**figure 01**).



**Figure 01 :** le centre germinatif et son microenvironnement (Klein et Dall, 2008).  
**SHM:** Somatic Hyper-Mutation, **CSR:** Class Switch Recombination.

#### 2-2-4- Différenciation en lymphocyte B mémoire ou en plasmocyte

Cette étape est appelée aussi phase post-germinative. Elle suit l'étape de la sélection des clones de haute affinité qui se déroule dans le centre germinatif. Dans cette phase-là, les cellules B vont se différencier soit en lymphocytes B mémoire soit en plasmoblastes. Les signaux qui orientent la différenciation des LB vers le plasmocyte ou vers le lymphocyte B mémoire ne sont pas bien connus. En revanche, les facteurs permettant à un LB « post CG » de s'orienter dans la voie plasmocytaire sont bien clairs et comprennent également l'expression de facteurs de transcription tels que *BLIMP-1* et *XBP-1*, ainsi que l'extinction d'autres gènes tels que *BCL-6* et *BSAP* (Wolniak *et al.*, 2004). Les lymphocytes B mémoire s'accumulent dans la zone marginale, puis elles quittent le centre germinatif et se dirigent vers les tissus périphériques et les zones d'inflammation. Dans cet endroit ils peuvent se différencier en plasmocytes en synthétisant une Ig de haute affinité lors d'une stimulation antigénique tardive. Il existe des cas où ils peuvent aussi retourner dans le centre germinatif pour entamer une nouvelle sélection dans l'objectif est d'avoir plusieurs types d'immunoglobulines, soit rentrer dans la circulation pour avoir une réponse immunitaire rapide par une deuxième rencontre avec l'antigène. Dans certains cas, on remarque l'existence des cellules B (IgM+ IgD+) qui portent des hypermutations somatiques des gènes des immunoglobulines, mais sans avoir effectué la commutation isotypique, qui correspond à des cellules B mémoire (Klein *et al.*, 2006).



### 2-2-5- Adressage des cellules B au cours de l'immunopoïèse

À l'issue de la lymphopoïèse, le lymphocyte B naïf va être dirigé vers les organes lymphoïdes périphériques, en quittant la circulation sanguine et en traversant l'endothélium spécialisé des veinules des ganglions, HEV (High Endothelial Venules), puis dans les organes lymphoïdes périphériques. L'adressage des cellules B vers les follicules lymphoïdes va être renforcé par l'expression, des cellules stromales et les cellules dendritiques de la zone T, de chemokines ligands de CCR7 et CXCR5, et des récepteurs exprimés par les cellules B. Plus globalement, le contact entre les CPA et les très rares lymphocytes B et T qui en sont spécifiques est essentiel à l'établissement d'une réponse immune efficace. Favoriser la rencontre entre ces cellules est la principale fonction des organes lymphoïdes secondaires qui synthétisent de façon constitutive certaines chemokines et dirigent ainsi la migration des lymphocytes B au cours des étapes successives du développement de la réponse immune humorale (**Morlon, 2010**).

### 3- Les immunoglobulines

#### 3-1- Définition, structure et caractéristiques

Les immunoglobulines (Ig) sont des glycoprotéines produites exclusivement par les lymphocytes B et les plasmocytes. Elles sont liées à de multiples activités biologiques, en particulier l'activité anticorps. Ce sont des macromolécules protéiques qui ont le pouvoir de reconnaître et de se lier à l'antigène (Ag). Cette fonction de reconnaissance permet d'initier une cascade d'évènements pour assurer la réponse immunitaire complète jusqu'à la phase effectrice de contrôle et d'élimination d'Ag (**Hennen, 1996**).

Les immunoglobulines sont composées principalement de deux chaînes lourdes identiques (H: Heavy chain) et de deux chaînes légères identiques (L: Light chain). Ils ont un poids moléculaire de 50 à 70 000 Da et 25000 Da respectivement. Les chaînes légères possèdent deux formes différentes : kappa (K) et lambda (L) (**Burmester, 2000**).

Les chaînes lourdes comportent quatre domaines, tandis que les chaînes légères ont deux, chaque domaine est constitué de 110 acides aminés, la séquence d'acides aminés du premier domaine pour les chaînes lourdes et légères est variable entre les différents anticorps de la même classe. Les domaines variables d'une chaîne lourde et une chaîne légère constituent l'ensemble la région variable de l'anticorps qui détermine la spécificité de liaison de l'antigène, les autres domaines forment la région constante de l'anticorps (3 domaines dans la chaîne lourde et 1 domaine dans la chaîne légère) détermine la capacité de liaison à compléter et les récepteurs de Fc sur les cellules phagocytaires (**Schroeder et al., 2010**) (**figure 02**).





Les immunoglobulines peuvent elles-mêmes être reconnues comme antigènes puisqu'elles possèdent trois déterminants antigéniques différents : les déterminants isotypiques, allotypiques et idiotypiques. Les déterminants isotypiques correspondent aux différences entre les différentes classes d'immunoglobulines, les sous-classes et les chaînes lourdes et légères, tandis que les déterminants allotypiques identifient les différences entre les immunoglobulines d'un même isotype et sont surtout trouvés dans le cas des IgG. Les déterminants idiotypiques correspondent aux déterminants individuels d'un anticorps donné, c'est-à-dire à la variabilité des CDR (Gros *et al.*, 2018).

### 3-1-3- Relations structure-fonction

#### a- Fragment Fab

Les fragments Fab sont composés d'une chaîne légère et les domaines VH et CH1 d'une chaîne lourde. Ils sont formés après la digestion par la papaïne qui va casser l'anticorps au niveau de la région charnière. Ces fragments contiennent les sites de liaison à l'antigène. Ce site est créé par la mise en commun des domaines VH et VL (Murray *et al.*, 2020).

#### b- Fragment Fc

La digestion par la papaïne donne aussi un fragment nommé Fc, ce dernier contient le reste des deux chaînes lourdes et chacune contient les domaines CH2 et CH3. Ce fragment porte une fonction essentielle pour les immunoglobulines appelée les fonctions effectrices, mais aussi d'autres fonctions portées par ce fragment (Woof et Burton., 2004) (figure 03).

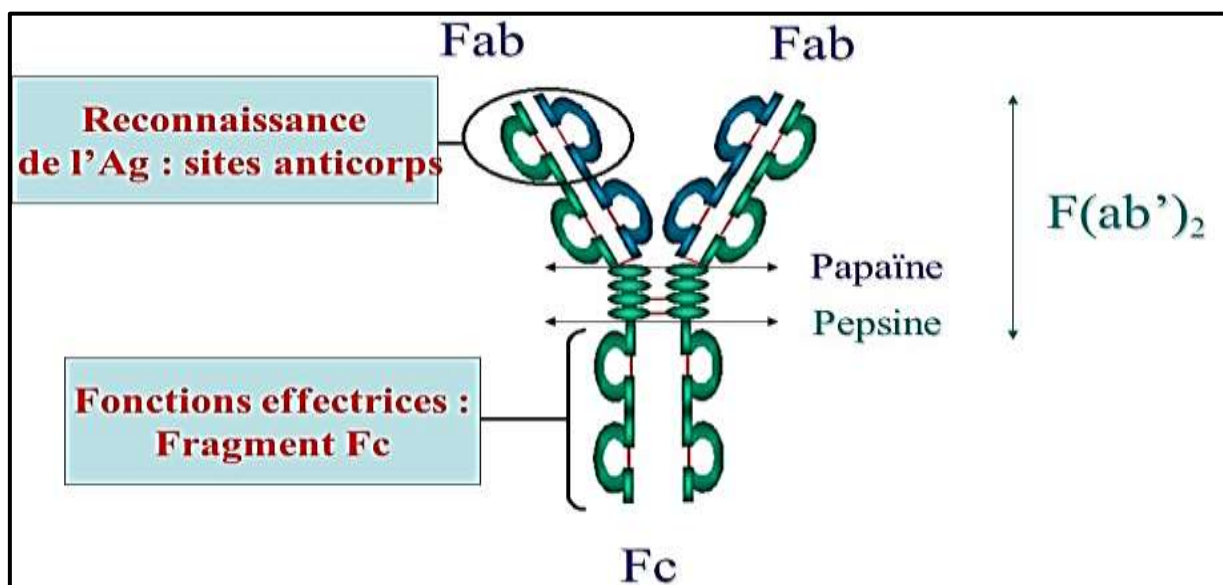


Figure 03 : relations structure-fonction des immunoglobulines (Gros *et al.*, 2018).

### c- Fragment F(ab')<sub>2</sub>

Ce fragment est formé après un clivage de la chaîne lourde suite à un traitement des IG par la pepsine. Ce fragment est divalent, sa fonction est de se lier à l'antigène, mais sans porter les fonctions des anticorps (**Murray et al., 2020**).

### 3-1-4- Différentes classes d'immunoglobulines

#### a- IgG

Ces Ig représentent plus de 75% des Ig dans le sérum humain. Elles sont divisées en quatre sous-classes différentes les unes des autres dans la structure des régions constantes nommées : IgG1, IgG2, IgG3 et IgG4 (**Vidarsson et al., 2014**). Il est à noter que les IgG3 sont celles qui possèdent le poids moléculaire le plus élevé. Elles ont un rôle important de lutte contre les infections bactériennes virales ou fongiques (**Woof et Burton, 2004**).

#### b- IgM

Elles représentent le premier type d'anticorps qui apparaissent face à l'antigène. Elles ont un poids moléculaire élevé ce qui explique leurs diffusions difficiles dans les tissus. Leur rôle est de reconnaître immédiatement l'antigène en cas d'une attaque virale ou bactérienne (**Burmester et al., 2000**).

#### c- IgA

Elle est considérée comme l'immunoglobuline essentielle des muqueuses et sécrétions. Elle est subdivisée en 2 sous-classes (IgA1 et IgA2). Les IgA ont un rôle important de lutte contre les infections gastro-intestinales et les infections des muqueuses. Les IgA sont fortement glycosylées et ne peuvent pas fixer le complément (**Burmester et al., 2000**).

#### d- IgD

Ce type d'immunoglobuline est fréquemment trouvée à la surface des cellules B humaines où elle agit comme récepteur pour l'antigène, sa fonction précise dans le sérum est inconnue et elles n'ont pas la capacité de se fixer sur le complément (**Murray et al., 2020**).

#### e- IgE

Cette classe est la moins abondante dans le sérum, car elle a un contact de liaison avec les récepteurs Fc sur les basophiles, ce qui résulte son implication sur les réactions allergiques. Elles jouent aussi un rôle important dans les maladies parasitaires dues à des helminthes. Ces immunoglobulines n'ont pas la capacité de se fixer sur le complément (**Murray et al., 2020**).

# CHAPITRE II

## MYÉLOME MULTIPLE

### 1- Définition

Le Myélome Multiple (MM), ou maladie de Kahler, est une hémopathie maligne caractérisée par l'infiltration de la moelle osseuse par des plasmocytes synthétisant une immunoglobuline monoclonale complète ou incomplète, et par une grande fréquence des lésions osseuses lytiques. La cellule caractérisant la maladie est le plasmocyte, tantôt très immature, tantôt différencié sans critères de malignité, mais toujours monoclonal : tous les plasmocytes sécrètent le même type de chaîne lourde et/ou légère d'immunoglobuline (Arock *et al.*, 2008).

### 2- Épidémiologie

Le MM est la deuxième tumeur maligne la plus fréquente du sang après les lymphomes non hodgkinien. Il représente environ 1% des maladies néoplasiques et 13% des hémopathies malignes. Cette hémopathie s'observe rarement avant 40 ans et son incidence augmente progressivement avec l'âge, quels que soient le sexe et l'ethnie pour un âge moyen au diagnostic de 70 ans. L'incidence est ajustée en fonction de l'âge et du groupe ethnique, elle varie globalement de 1/100 000 personnes en Chine, à environ 4/100 000 habitants dans les pays les plus développés. Environ 20 000 cas de MM surviennent chaque année aux États-Unis. Les études démontrent que le MM est plus fréquent chez les hommes que les femmes, et est deux fois plus élevé chez les Afro-américains que chez les Caucasiens, et plus rare chez les Asiatiques (Raab *et al.*, 2009).

### 3- Physiopathologie du myélome multiple

Aux stades initiaux du myélome, la croissance tumorale se fait surtout par accumulation cellulaire et repose sur l'inhibition de l'apoptose. L'évolution de la maladie est marquée par des modifications phénotypiques, cytogénétiques et moléculaires des cellules myélomateuses. Ces modifications se traduisent par une capacité croissante de prolifération du clone plasmocytaire. Le 1<sup>er</sup> événement survient lors du réarrangement de la région du chromosome 14 codant pour les gènes des chaînes lourdes des immunoglobulines. La cellule clonale initiale, pré-médullaire, circule dans le sang et va se loger dans la moelle osseuse. Cette fixation médullaire est réalisable grâce à des interactions entre des antigènes membranaires plasmocytaires « comme VLA-4 » et des molécules d'adhésion présentes sur les cellules du stroma médullaire et dans la matrice médullaire extracellulaire. L'activation des plasmocytes monoclonaux est provoquée par des interactions entre certains de leurs antigènes membranaires, en particulier le CD40, et leurs ligands présents dans le stroma médullaire. Cette activation conduit à l'expression membranaire de molécules d'adhésion ce qui va renforcer le contact entre plasmocytes et cellules du stroma médullaire et favoriser leurs interactions (Chaïbi *et al.*, 2000).

Ces interactions mettent en jeu de nombreuses cytokines dont la plus importante est L'IL-1 $\beta$  sécrétée par les plasmocytes myélomateux. Les plasmocytes ne produisent jamais d'IL-1 $\beta$  à l'état normal et exceptionnellement lors des MGUS. L'apparition d'une production d'IL-1 $\beta$  par les plasmocytes semble être un événement initial et essentiel de l'évolution d'une MGUS vers un myélome. L'IL-1  $\beta$  est le principal facteur activant les ostéoclastes. Elle joue aussi un rôle essentiel dans l'expression des molécules d'adhésion par les plasmocytes. Enfin, l'IL-1 $\beta$  stimule la sécrétion d'IL-6 par les cellules du stroma médullaire. La sécrétion des IL-6 est activée par l'adhésion des plasmocytes à celles-ci. L'IL-6 joue le rôle d'un facteur de survie tumorale en inhibant l'apoptose des plasmocytes monoclonaux. Elle stimule aussi la prolifération plasmocytaire et constitue un véritable facteur de croissance tumorale (**Chaïbi et al., 2000**).

#### 4- Aspects cliniques

##### 4-1- Atteinte osseuse

L'infiltration plasmocytaire est accompagnée par une résorption ostéoclastique et d'une inhibition de la fonction reconstructrice osseuse des ostéoblastes. Les douleurs et les signes osseux sont présents chez 70% des patients ou plus tard dans l'histoire de la maladie, et intéressent surtout le squelette axial. Les fractures pathologiques sont notées chez un tiers des patients. L'atteinte peut se compliquer de compressions neurologiques, médullaires, radiculaires ou tronculaires, secondaires à un tassement vertébral, une épidurite ou un plasmocytome (**Vital, 2001**).

##### 4-2- Atteinte rénale

Elle est présente chez environ 50% des patients au diagnostic, avec des degrés différents. Le recours à l'hémodialyse est requis dans 5 à 10% des cas. La cause la plus fréquente de cette atteinte est la tubulopathie myélomateuse (63 à 87% des atteintes rénales). L'atteinte rénale est caractérisée par la précipitation de cylindres qui est formés de chaînes légères d'immunoglobulines et de protéines de Tamm-Horsfall dans les tubules distaux (**Vital, 2001**).

##### 4-3- Atteinte neurologique

La compression médullaire de la gaine nerveuse par la prolifération plasmocytaire se traduit cliniquement par des signes radiculaires puis par une paraplégie nécessitante, après IRM, un traitement chirurgical d'urgence. On peut également observer des neuropathies sensitivo-motrices, rares, souvent associées à un plasmocytome localisé ostéo-condensant ou à une amylose. Enfin, d'autres symptômes neurologiques peuvent apparaître comme des troubles de la vision, des bourdonnements d'oreilles ou une confusion peuvent accompagner le MM (**Morlon, 2010**).

#### 4-4- Amylose AL

Le myélome multiple, caractérisé par une prolifération plasmocytaire maligne, se manifeste par la synthèse massive d'une paraprotéine monoclonale immunoglobulinique. Lorsqu'il s'agit d'un fragment de chaîne légère, il peut se compliquer d'une amylose AL (A pour amylose et L pour chaînes légères d'immunoglobuline). L'amylose est une pathologie caractérisée par le dépôt et l'accumulation extracellulaire d'une substance protéique dite « amyloïde » (**Cambronne, 2016**). Dans l'amylose AL (amylose « primitive »), les fibrilles de la substance amyloïde sont constituées par la polymérisation de fragments monoclonaux de chaînes légères d'immunoglobulines les dépôts amyloïdes au niveau de la langue sont alors fréquemment à l'origine de macroglossies plus ou moins invalidantes. La macroglossie peut même être le premier signe clinique révélateur d'une amylose primaire, voire d'un myélome (**Christiaens et al., 1999 ; Cambronne, 2016**).

#### 4-5- Complications infectieuses

La présence de la lignée plasmocytaire, et plus précisément par l'intégrité des plasmocytes, est nécessaire pour la défense de l'organisme contre les infections, puisque ce sont eux qui assurent l'immunité humorale par la production d'anticorps. Lorsqu'une cellule plasmocytaire est transformée, il peut en résulter une prolifération illimitée d'un seul clone. C'est ce qui se passe dans le MM. L'Ig produite est monoclonale, caractérisée par son homogénéité, à l'opposé de l'extrême hétérogénéité des Ig physiologiques. Elle est mono-spécifique (identité des régions variables des chaînes lourdes et légères) et ne contribue pas à la défense immunitaire. Le myélome est accompagné donc d'un déficit de l'immunité responsable de l'apparition de complications infectieuses fréquentes et sévères, souvent cause de décès. Elles sont le plus souvent bactériennes, respiratoires (50% des cas ; *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*), rénales (30% des cas ; *Escherichia coli*, *Pseudomonas sp*, *Proteus sp*, *Klebsiella*) ou systémiques (8% des cas) (**Morlon, 2010**).

#### 4-6- Syndrome d'hyperviscosité

Il se rencontre rarement dans le MM, ce qui s'explique par le fait que l'IgG et l'IgA ont un poids moléculaire plus faible que l'IgM. Il s'observe lorsque le taux du composant monoclonal sérique (IgA ou IgG) est très élevé, particulièrement dans le MM à IgA, puisque ces molécules ont tendance à se polymériser. Les signes cliniques sont neurosensoriels (troubles visuels ou auditifs), neuropsychiques (céphalées, vertiges, convulsions, coma) et hémorragiques (hémorragies au fond d'œil, épistaxis) (**Manier et al., 2011**).

## 5- Exploration de l'immunoglobuline monoclonale

Le diagnostic du myélome multiple nécessite l'examen de la moelle osseuse montrant une infiltration des plasmocytes, la détection et la quantification de la protéine monoclonale dans le sérum ou l'urine, et des signes d'atteinte des organes terminaux (hypercalcémie, insuffisance rénale, anémie ou lésions osseuses). Les tests de diagnostic ont trois objectifs principaux : contribuer au diagnostic et au diagnostic différentiel des maladies, contribuer au diagnostic et au diagnostic différentiel des gammopathies monoclonales, fournir des informations sur les facteurs pronostiques afin de faciliter le processus de décision thérapeutique, et fournir des outils appropriés pour surveiller l'efficacité du traitement (**Lapalus et Chevaller, 2000**).

### 5-1- Analyse du sérum

La mesure de l'immunoglobuline monoclonale sérique et urinaire est un pilier du traitement des patients atteints de myélome multiple. L'électrophorèse en gel d'agarose ou l'électrophorèse en zone capillaire du sérum et de l'urine est préférée pour dépister la présence d'immunoglobuline monoclonale, mais la quantification des immunoglobulines sériques (en particulier celles qui ne sont pas impliquées) par néphélométrie doit également être réalisée. Le myélome de Bence Jones, ou à IgD doit être suspecté en l'absence d'immunoglobuline monoclonale sérique, mais d'une hypo-gammaglobulinémie sévère. Une fois l'immunoglobuline monoclonale sérique détectée, les isotypes des chaînes lourdes et légères doivent être identifiés par immuno-fixation. S'il est négatif pour les IgG, IgA et IgM, mais positif pour les chaînes kappa ou lambda, une immuno-fixation pour IgD ou IgE doit être réalisée. Une collecte d'urine sur 24 heures est obligatoire pour évaluer la quantité totale de protéines excrétées pour évaluer la quantité totale de protéines excrétées. Une aliquote doit être concentrée (150 à 200 fois) pour l'électrophorèse (détection de la chaîne légère monoclonale) et l'immuno-fixation (identification de l'isotype). Le niveau le plus bas détecté de M-protéine par électrophorèse se situe entre 0,2 g/L et 0,6g/L, tandis que pour l'immuno-fixation sérique, il se situe entre 0,12 g/L et 0,25 g/L selon le groupe de travail international sur le myélome, une MC sérique de 3 g/dL ou plus distingue les patients atteints d'un myélome latent des patients atteints d'une MGUS, mais il n'est pas nécessaire pour définir une maladie symptomatique. La taille de la MC n'a pas d'influence pronostique dans le MM au cours de la dernière décennie, la mesure des chaînes légères sans immunoglobulines sériques fait désormais partie des tests cliniques de routine un rapport CLL sérique anormal indique la présence d'une clonalité chez environ un tiers des patients atteints de MGUS et chez 90% ou plus des patients atteints de MM (**San-Miguel, 2013**).

### 5-2- Analyse d'urine

Pour la détermination de la quantité totale de protéines excrétées par jour il est nécessaire de recueillir des urines de 24 heures. La plupart des bandelettes urinaires utilisées pour la recherche de protéinurie ne mettent en évidence que de l'albumine et ne détectent pas les chaînes légères d'Ig. Une protéinurie significative, souvent supérieure à 1 gramme par 24 heures, peut évoquer l'existence d'un passage de CLL (Chaîne Légère Libre) monoclonale dans les urines nommée Protéinurie de Bence Jones (PBJ). Cependant, la protéinurie doit être complétée par une analyse qualitative des protéines urinaires par Électrophorèse des Protéines Urinaires (EPU), après concentration d'un échantillon des urines de 24 heures (**Lapalus et Chevailer, 2000 ; Beauvillain et al., 2008**).

### 5-3- Hémogramme

L'hémogramme permet d'évaluer le retentissement de l'infiltration plasmocytaire, fréquent sur la lignée érythrocytaire. Il est réalisé afin de rechercher une éventuelle anémie : normochrome normocytaire et rarement une leucopénie et/ou thrombopénie. La Formule Numération Sanguine (FNS) est un examen de base dans le bilan diagnostique d'un myélome, elle permet souvent de mettre en évidence :

- **Une anémie** : le taux d'hémoglobine peut être normal ou bas. Une anémie normochrome normocytaire arégénérative est observée dans 60% des cas. Elle peut parfois être très importante. Son mécanisme est multifactoriel : elle peut être liée à l'infiltration médullaire tumorale, à une augmentation de cytokines inflammatoires inhibant l'érythropoïèse ainsi qu'à une production insuffisante d'érythropoïétine secondaire à une IR (**Imrani, 2013**).
- **Une leucopénie** : rarement observée, mais elle est plutôt présente à la phase avancée de la maladie ou chez les patients sous chimiothérapie (**Imrani, 2013**).
- **Une thrombopénie** : le taux des plaquettes est souvent normal. La thrombopénie est observée à la phase avancée de la maladie ou chez les patients sous chimiothérapie. La thrombopénie résulte d'une insuffisance de production médullaire. Cependant, la présence d'hémorragies au cours de MM relève très souvent de mécanismes complexes intriqués. Le défaut qualitatif des plaquettes serait plus fréquent que le défaut quantitatif, à savoir la thrombopénie (**Touaoussa, 2013**).
- **Une neutropénie** : elle est très rare et apparait dans les stades tardifs de la pathologie. Le nombre de lymphocytes est normal ou parfois diminué.



#### 5-4- Myélogramme

Cet examen permet l'évaluation quantitative et qualitative de la plasmocytose médullaire et il est considéré comme une démarche diagnostique d'un myélome multiple. Il est toutefois indispensable de confronter les résultats de l'examen médullaire avec les données des autres investigations cliniques et paracliniques. La moelle est prélevée de préférence à la crête iliaque. L'échantillon de moelle est prélevé par aspiration, généralement au niveau sternal ou iliaque, étalé sur lame, coloré au Giemsa et observé au microscope. Dans le MM, la moelle est généralement de richesse normale, parfois augmentée si l'envahissement plasmocytaire est massif, et quelquefois un peu diminué, ce qui permet d'obtenir dans un même temps du matériel d'aspiration pour frottis (examen cytologique) et un cylindre de biopsie (examen histologique). Ces deux techniques, aspiration et biopsie, sont complémentaires, car la distribution de la plasmocytose dans la moelle osseuse est souvent hétérogène. La biopsie est indispensable lors de myélome multiple à moelle fibreuse et notamment lors du myélome multiple ostéo-sclérosant. Dans ces situations, l'aspiration de moelle est le plus souvent insuffisante (Tricot, 1996 ; Narquin 2013).

#### 5-5- Cytogénétique et biologie moléculaire

Le myélome multiple contient des anomalies génétiques acquises fréquentes souvent non précisées par l'analyse cytogénétique conventionnelle (caryotype). Pour cela, l'Hybridation *In Situ* Fluorescente (FISH) est devenue comme l'outil de choix pour identifier la majorité de ces anomalies mais contrairement aux autres désordres hématologiques malins, où la FISH est standardisée, pour le myélome, cette technique doit être bien normalisée. Des recommandations strictes ont été proposées par le réseau européen de myélome pour assurer un taux suffisant de détection des anomalies par FISH. Cet examen est considéré comme une méthode fiable et nécessaire pour l'évaluation des anomalies cytogénétiques dans le myélome, en particulier parce qu'elle révèle de nombreuses anomalies cryptiques telles la translocation t(4;14). Pour la réaliser, cette technique exige une purification des plasmocytes et une rapidité du traitement des échantillons prélevés afin d'éviter des résultats faux négatifs par suite de l'hémodilution des plasmocytes monoclonaux dans la moelle aspirée. Les plasmocytes doivent être triés en utilisant des billes marquées à l'anti-CD138 ou être identifiés en utilisant la combinaison de la détection par immunofluorescence de la chaîne légère d'immunoglobuline cytoplasmique (cIg) et la FISH (Taoussi *et al.*, 2015).

## 6- Diagnostic

Le myélome multiple peut être découvert dans un contexte hématologique (syndrome anémique), rhumatologique (signes osseux) ou néphrologique (découverte d'une insuffisance rénale). La découverte peut aussi être fortuite, devant la constatation d'une vitesse de sédimentation (VS) très élevée ou d'un pic à l'électrophorèse des protéines sanguines. Le diagnostic du MM repose sur un faisceau d'arguments clinico-biologiques. L'expression clinique est variable, allant de la forme indolente à la forme symptomatique agressive, ces formes se succédant souvent séquentiellement au cours de l'évolution. Des biomarqueurs très spécifiques ont été ajoutés : plasmocytose  $\geq 60\%$ , ratio des CLL  $\geq 100$ ,  $> 1$  lésions focales sur l'IRM à une (ou plusieurs) atteinte(s) organique(s) couramment désignées sous l'acronyme « CRAB », comme une hypercalcémie, supérieure à 2,75 mmol/L (soit 110 mg/L) ou supérieure à 0,25 mmol/L au-dessus de la limite supérieure normale, une atteinte rénale, avec une créatininémie supérieure à 175  $\mu\text{mol/L}$  (soit 20 mg/L), une anémie, avec un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dl ou plus de 2 g/dl en dessous de la limite inférieure normale des lésions osseuses, lésions lytiques ou ostéopénie sévère ou fractures pathologiques. Le diagnostic du MM repose également sur la présence d'une plasmocytose médullaire supérieure à 10%, souvent dystrophique, avec présence d'au moins un des critères CRAB, décrits ci-dessus, ce qui différencie le MM de la MGUS et du MM asymptomatique (**Rajkumar et al., 2014**).

## 7- Pronostic

La classification de Salmon et Durie a été mise au point en 1975, elle permet de refléter l'importance de la masse tumorale en se basant sur les critères suivants : le taux sérique ou urinaire de la protéine monoclonale, la valeur de l'hémoglobine et de la calcémie, créatinémie, l'existence de lésions ostéolytiques sur les radiographies (**annexe I**). La classification de Durie et Salmon fournit la meilleure corrélation directe avec les caractéristiques cliniques observées chez chaque patient. Les patients de stade I souffrent de myélome indolent, tandis que les patients de stade II et III présentent un myélome actif (**Durie, 2016**).

Un nouveau système de classification, International Staging System (ISS), a été mis au point par l'IMWG (International Myeloma Working Group). En 2005, basée sur la combinaison de l'évaluation de deux paramètres biologiques facilement manipulables et reproductibles : le taux de  $\beta 2$ -microglobuline et le taux d'albuminémie, ce système a été plus largement accepté après la démonstration de son efficacité par rapport à la classification de Durie et Salmon sur des patients de moins de 65 ans bénéficiant d'un traitement standard ou d'une autogreffe. Cette classification a été mise à jour en 2014 (**annexe II**) (**Durie, 2016**).

## 8- Traitement

Depuis les années 1960, le traitement du MM était basé sur le schéma d'Alexanian associant le Melphalan à la Prednisone à cause d'une grande ambiguïté physiopathologique. Mais l'évolution de ce traitement a commencé dans les années 1990, grâce à une meilleure compréhension de la biologie de la maladie, et l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques, avec l'incorporation de l'autogreffe de Cellules Souches Périphériques (CSP) en 1996. Puis, l'introduction des Inhibiteurs du Protéasome (IP) en 2003, et des médicaments immunomodulateurs (IMiD) ainsi que l'utilisation et l'optimisation des combinaisons de ces médicaments ont permis d'améliorer la survie globale des patients (**Pinto, 2020**). Les IMiD et les IP de nouvelle génération ont été introduits dans la thérapie des patients en rechute et réfractaires et plus récemment, l'utilisation des Anticorps Monoclonaux (AcM) et des inhibiteurs d'Histone Désacétylases (HDACi) ont également été approuvés pour le traitement de la MM. Cette révolution a permis d'élargir les possibilités thérapeutiques offertes aux patients atteints de MM, pour améliorer leur survie et leur qualité de vie. D'autres molécules innovantes sont en cours d'examen pour être utilisées comme traitement du MM telles que l'anti-BCL2 qui semble avoir une efficacité notable dans les MM avec translocation t(11;14) qui présentent un ratio BCL-2 / BCL-XL élevé et l'inhibiteur de XPO1 Sélinexor. Et aussi, l'une des prochaines cibles sera la molécule BCMA (B-Cell Maturation Antigen), avec des anticorps dits bispécifiques (CD3-BCMA), conjugués à des toxines dites ADC (Antibody-Drug conjugates), ou des stratégies CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T) pour élargir les cibles thérapeutiques (**Manier et al., 2019**). Les médicaments les plus connus pour le traitement du myélome multiple sont :

- **Agents Alkylants** : comme le Melphalan (moutarde à l'azote), mais aussi la cyclophosphamide qui agit par interaction directe sur l'ADN en formant des liaisons covalentes entre les deux brins, ce qui empêche leur séparation et donc leur réplication
- **Les Gluco-Corticoïdes (GC)** : tels que la prednisone et la dexaméthasone qui sont des hormones stéroïdes utilisées depuis plus de 50 ans pour traiter le MM. Les GCs se lient de façon réversible aux récepteurs cytosoliques des glucocorticoïdes, qui se déplacent ensuite vers le noyau où ils participent à la transcription et à la synthèse de protéines anti-inflammatoires (**Castella et al., 2018**).

# **CHAPITRE III**

## **GÉNÉTIQUE DU MYÉLOME MULTIPLE**

### 1- Oncogenèse du myélome multiple

La provenance de la cellule responsable de la genèse du myélome multiple reste jusqu'à aujourd'hui méconnue. Elle est probablement, pareillement aux tumeurs B, centro-germinative ou post-centro-germinative, c'est-à-dire subséquente aux événements de mutations somatiques, de sélection et de commutation isotypique. Il a été constaté que la protéine monoclonale relevée au cours d'un MM est en général une IgG (60% des cas) ou une IgA (20%), très rarement une IgD (1 à 2%) et exceptionnellement une IgM. La synthèse d'une Ig commutée est un argument en faveur du caractère post-centro-germinatif de la cellule à l'origine de cette hémopathie maligne. La cellule à l'origine du MM présente une (ou plusieurs) altération(s) génique(s), mais demeure capable de migrer dans la moelle osseuse et de se différencier en plasmocyte sécrétant une Ig. Le fait qu'il existe, chez un même patient, des populations de cellules myélomateuses de degrés de maturité distincts, suggère que la partie la plus immature de ces cellules, qui est la fraction proliférante, soit capable de s'autorenouveler et permettre ainsi l'expansion du clone malin. Ainsi, la majorité des cellules myélomateuses ne constituent pas un compartiment de cellules tumorales prolifératives, mais un compartiment d'accumulation de cellules plasmocytaires matures, alimenté par un petit compartiment de cellules tumorales prolifératives immatures (plasmoblastes). La cause de la prolifération plasmocytaire maligne n'est pas parfaitement connue, et ce en dépit du fait que plusieurs éléments favorisant sont suspectés. Cependant, une instabilité génétique est probablement impliquée, se manifestant par des erreurs au cours des modifications spécifiques de l'ADN des cellules B que sont la recombinaison VDJ, le switch de classe d'Ig, ou l'hypermutation somatique. Ces erreurs peuvent mener à des réarrangements chromosomiques qui peuvent conduire à une activité cellulaire anormale maligne. L'état des connaissances acquises sur cette pathologie suggère que les étapes d'apparition du myélome sont chronologiquement : la stimulation antigénique, la sélection d'un clone anormal, et enfin, l'expansion de ce clone et la progression vers la malignité à la suite d'événements génétiques comme l'activation d'oncogènes (Ghosh et Matsui, 2009 ; Bolli *et al.*, 2014 ; Barwick *et al.*, 2019).

### 2- Altérations génétiques associées au myélome multiple

Les études génétiques et moléculaires du MM ont mis en exergue l'existence de nombreuses altérations génétiques issues, pour la plupart, d'altérations du switch ou des hypermutations somatiques des gènes codants pour les immunoglobulines. Ces constatations montrent que la cellule tumorale dérive d'une cellule B post-germinative. Néanmoins, 21% de t(11;14) et 25% de t(14;20) sont engendrées par des recombinaisons DH-JH, montrant qu'ils se produisent dans des cellules pro-B durant la lymphopoïèse B (Morgan *et al.*, 2012).

Les altérations génétiques primitives, essentiellement l'hyper-diploïdie et les translocations impliquant des régions 14q, semblent générer une instabilité génétique pouvant conduire, ou du moins, favoriser l'apparition, d'anomalies secondaires associées ayant un impact sur le pronostic. Ce panel d'anomalies génétiques est à l'origine de la très grande hétérogénéité clinique et biologique du MM (Morgan *et al.*, 2012) (figure 04).

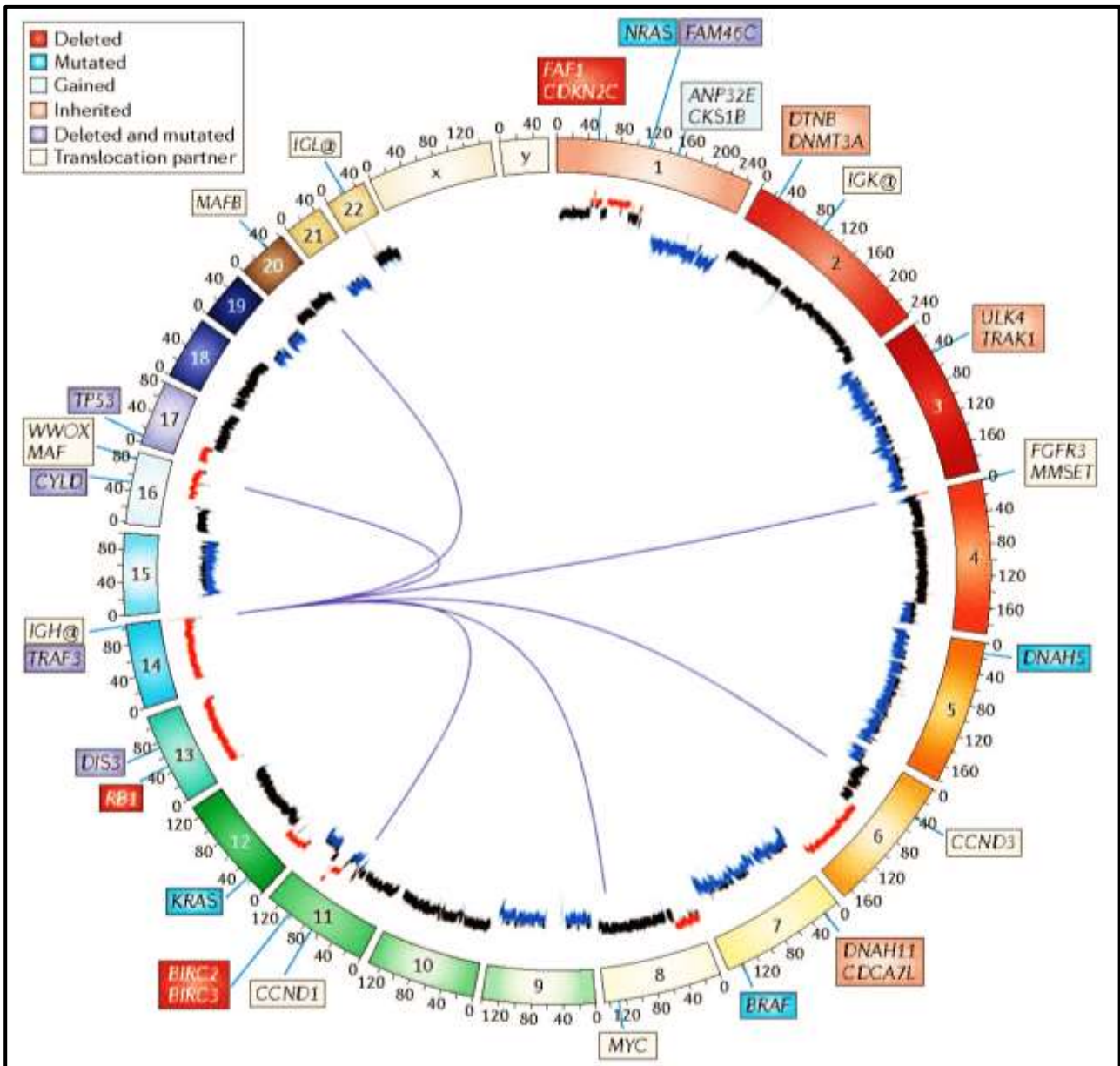


Figure 04 : principales altérations génétiques rencontrées dans le MM (Morgan *et al.*, 2012).

Les réarrangements chromosomiques de type translocations sont représentées par des lignes bleues joignant les chromosomes impliqués, les pertes (en rouge) et les gains (en bleu) chromosomiques sont indiquées dans le circos plot. Les gènes impliqués sont représentés.



### 2-1- Anomalies cytogénétiques récurrentes

L'application de la cytogénétique sur le MM est ardue du fait du faible taux de prolifération des plasmocytes. Le caryotype réalisé sur une ponction médullaire renferme un assortiment très hétérogène en proportion très variable de cellules plasmocytaires et d'éléments myéloïdes normaux beaucoup plus proliférants. Le soucis technique est que ces cellules normales peuvent submerger les rares mitoses anormales des plasmocytes (Feinman *et al.*, 1997).

Il est aujourd'hui admis que les anomalies chromosomiques sont quasi-universelles dans le MM, et sont observées chez près de 90% des patients. Ce sont des événements précoces qui contribuent au processus de pathogenèse (Terpos *et al.*, 2016). Sur le plan cytogénétique, le MM diffère des autres hémopathies malignes. En effet, alors que les leucémies sont caractérisées généralement une seule anomalie cytogénétique, le MM est caractérisé par l'existence d'anomalies cytogénétiques nombreuses et complexes, numériques et/ou structurales. Le caryotype d'un MM peut ainsi présenter une vingtaine d'anomalies chromosomiques différentes d'un patient à l'autre (Morgan *et al.*, 2012) (figure 05).

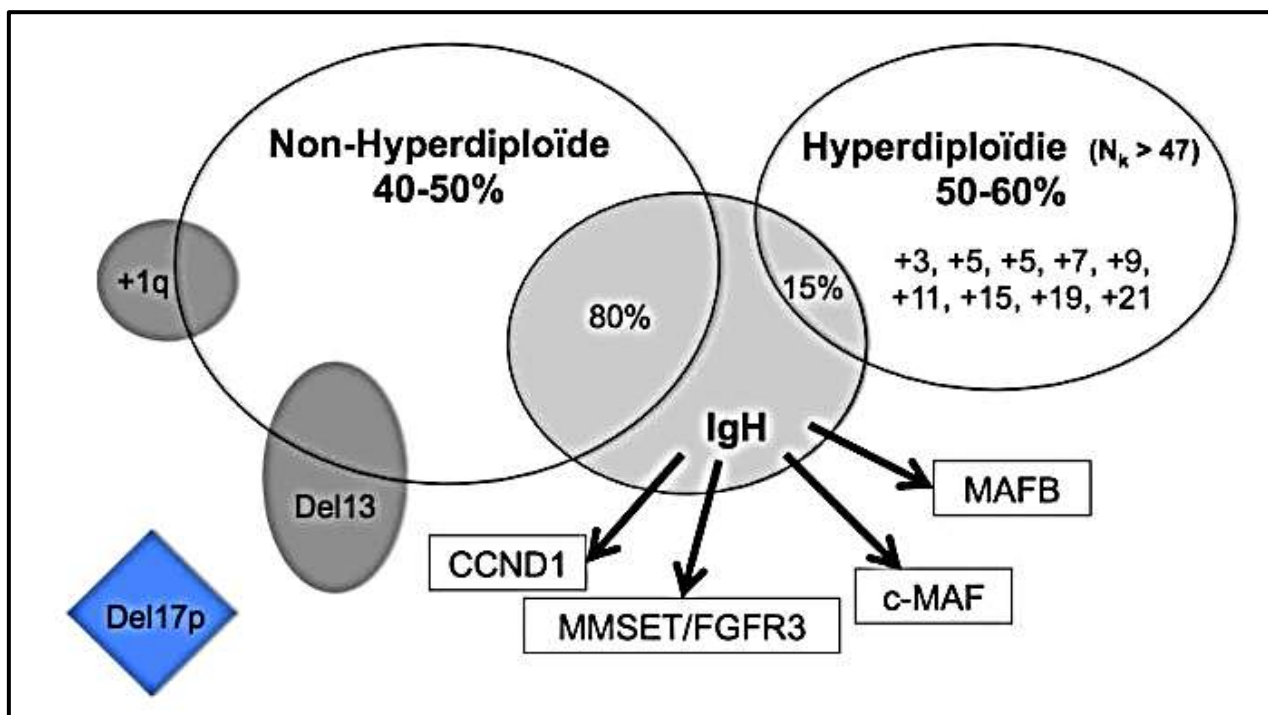


Figure 05 : anomalies cytogénétiques associées au MM (Rajan et Rajkumar, 2015).

### 2-1-1- Translocations

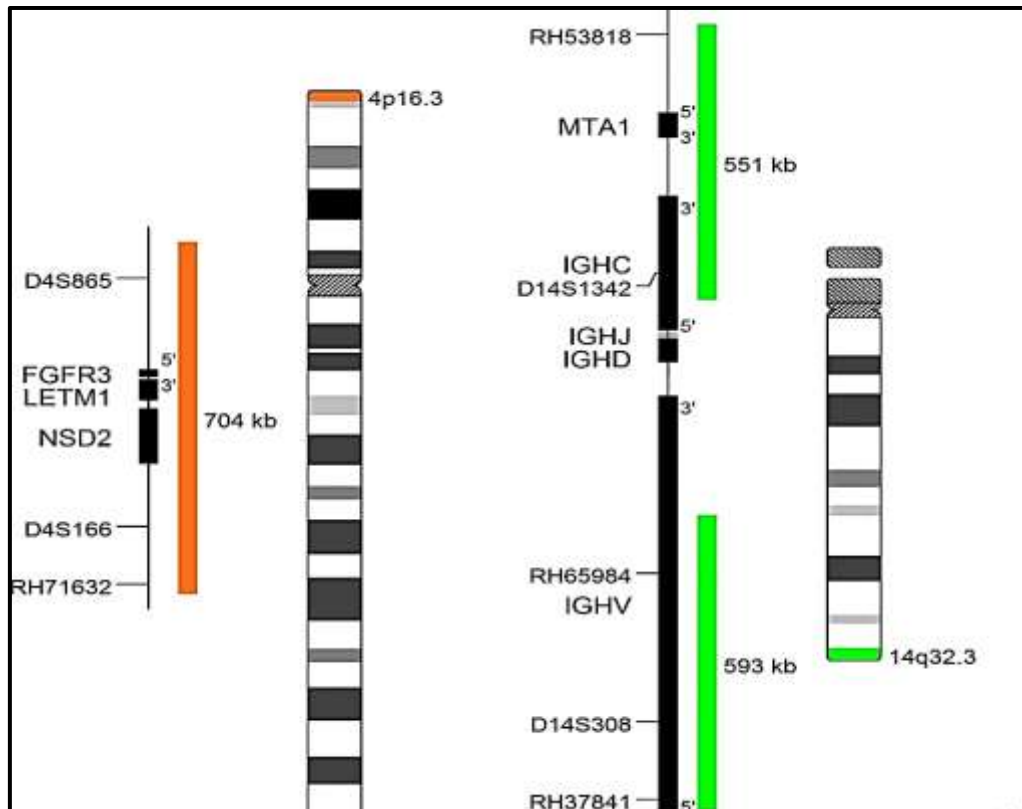
Au début de la lymphopoïèse, les cellules B activent le mécanisme de recombinaison des VDJ spécifiques des cellules lymphoïdes pour former et modifier les récepteurs d'antigènes par des réarrangements d'ADN régulés séquentiellement des loci *IgH* et *IgL*. À la fin de la réponse immunitaire, l'antigène stimule la recombinaison des commutateurs *IgH* au niveau des cellules B, qui se produisent principalement dans les cellules B GC, et l'hypermutation somatique, qui semble se produire exclusivement dans les cellules B GC. Des erreurs dans l'une de ces trois modifications de l'ADN spécifique des cellules B, chacune pouvant «déborder» sur des gènes non Ig, peuvent entraîner des translocations chromosomiques, des délétions, des insertions et même des mutations ponctuelles (Kuppers *et al.*, 1999).

#### a- Translocations 14q32

L'anomalie la plus fréquente dans les MM est représentée par les translocations impliquant la région 14q32, et en particulier le gène *IGH*. Ces anomalies se retrouvent chez environ 60% des patients. Les partenaires chromosomiques sont extrêmement variés, et à ce jour, plus de 30 régions chromosomiques ont été rapportées. Néanmoins, seules certaines d'entre elles paraissent réellement récurrentes. Par ordre de fréquence décroissante, on retrouve la t(11;14)(q13;q32) (~20% des patients), la t(4;14)(p16;q32) (~15%), la t(14;16)(q32;q23) (~5%), la t(6;14)(p21;q32) (< 2%) et la t(14;20)(q32;q11) (< 3%). Ces translocations entraînent la dérégulation de gènes spécifiques. Ainsi, la t(11;14) (q13;q32) retrouvée dans 20% des MM, dérégule le gène *CCND1*, ce qui va donner une hyper-expression de la cycline *D1*, la t(4;14) (p16;q32) est unique, d'un côté qu'elle n'a jamais été décrite dans d'autres pathologies, mais 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 télomérique est transloqué sur le dérivé du chromosome 14, ce qui donne surexpression de ce gène, en position proximale par rapport au point de cassure. Un autre gène a été identifié : le gène *MMSET*. Ce gène dont la fonction est méconnue comporte un domaine SET, ce dernier serait impliqué dans la régulation de la conformation chromatiniennne (Avet-Loiseau *et al.*, 2019).

La translocation conduit à la formation d'un gène chimérique sur le dérivé du chromosome 4, ce qui constitue un cas particulier dans les translocations 14q32. La t(14;16)(q32;q23) dérégule l'oncogène *MAF* en le déplaçant sur le der(14) alors que les deux dernières translocations récurrentes conduisent à une hyper-expression des gènes *CCND3* (cycline D3) et *MAFB*, respectivement. Cette disparité de partenaires chromosomiques explique sans doute, en partie, l'hétérogénéité de la pathologie (Avet-Loiseau *et al.*, 2019).





**Figure 06 :** translocation t(4;14) et la fusion *FGFR3/IGH* (Avet-Loiseau *et al.*, 2019).

#### b- Translocation t(6;14)(p21;q32)

La dérégulation de la cycline D3 résultant de la translocation de 6p21 en une séquence  $\gamma$  switch a été décrite dans une lignée cellulaire de myélome. Cette translocation a ensuite été identifiée chez (4%) des patients par une analyse chromosomique en métaphase pour l'expression de la cycline D3, puis confirmée par l'hybridation *in situ* en fluorescence (FISH). Une tumeur présentait une translocation t(6;22)(p21;q11). La fréquence globale des translocations impliquant la voie de la cycline D (cycline D1 dans 15-20% et cycline D3 dans 5%) dans le myélome souligne l'importance de cette voie (Pratt, 2002).

#### 2-1-2- Hyperdiploïdie

La seconde anomalie en termes de fréquence est l'hyperdiploïdie. Elle est présente chez 55% des patients. Ces trisomies touchent préférentiellement les chromosomes impairs (3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 et 21), mais les raisons de cette sélection des chromosomes impairs restent encore inconnues, l'hypothèse d'un échec mitotique unique est privilégiée par rapport à celle d'une acquisition séquentielle des trisomies. Les dernières recherches ont démontré que seules certaines trisomies ont véritablement un impact favorable sur la survie globale, les trisomies 3 et 5, tandis que les autres trisomies sont associées à un pronostic défavorable (Avet-Loiseau *et al.*, 2019).

### 2-1-3- Délétions

#### a- Délétion du chromosome 13

La del(13) est l'une des anomalies les plus courantes, trouvée chez ~50% des patients atteints de MM nouvellement diagnostiqués par analyse FISH. L'anomalie n'est pas considérée comme un marqueur de maladie à haut risque. Ces pertes (le plus souvent total) de matériel génétique sont associées avec une survie sans événement, mais aussi une survie globale, significativement plus courte. Un modèle pronostique basé sur la combinaison de la délétion du chromosome 13 et la valeur de la bêta-2-microglobuline sérique a été décrit. Alors que certaines études ont montré une prévalence similaire dans la MGUS, indiquant qu'il s'agit d'un événement initial dans la maladie, des publications ultérieures ont montré une prévalence légèrement inférieure, indiquant qu'il peut s'agir d'un événement de progression dans certains cas. La quantité d'information pronostique portée par la del(13) seule. La del(13) est fréquemment associée à d'autres anomalies chromosomiques la t(4;14) ou la del(17p), elles-mêmes associées à un pronostic défavorable. Des données récentes de l'Intergroupe Francophone du Myélome (IFM) semblent indiquer que l'essentiel de l'information pronostique est porté par les autres anomalies, et non par la del(13) (**Binder et al., 2017**).

#### b- Délétion du chromosome 17

Parmi tous les facteurs génétiques du MM, les délétions de 17p restent le facteur pronostique le plus important, présentes dans environ 10% des cas au moment du diagnostic. À la différence des anomalies décrites précédemment, la del(17p) est sans doute un événement oncogénique secondaire, acquis au cours de l'évolution de la maladie. Son incidence au diagnostic est peu élevée (~10%), rendant difficiles les analyses pronostiques (**Lakshman et al., 2019**).

### 2-1-4- Gains de copies du bras long du chromosome 1

Plusieurs études ont montré que les anomalies du chromosome 1 ne sont pas spécifiques au myélome, mais bien décrites dans de très nombreuses hémopathies malignes, mais également dans de nombreuses tumeurs solides. Il a été démontré une très forte corrélation entre des gains de 1q et l'hyper-expression du gène *CKS1B*, et que tous les cas d'hyper-expression de ce gène étaient associés à la présence de 1 à quatre copies supplémentaires de ce gène. Les délétions du chromosome 1p et les amplifications 1q sont fortement corrélées et que discerner une contribution individuelle est presque impossible. Bien que les aberrations du chromosome 1 n'aient pas encore fait leur chemin dans la pratique clinique standard et continuent d'être étudiées, elles sont maintenant acceptées comme marqueurs d'une maladie plus agressive (**Lentzsch, 2013**).

## 2-2- Mutations

### 2-2-1- *FAM46C*

*FAM46C* est l'un des gènes les plus fréquemment mutés dans le myélome multiple, appartient à la superfamille des nucléotidyl-transférases, avec trois autres protéines FAM46 (FAM46A, B et D). Plusieurs études ont rapporté des mutations de *FAM46C* dans 5 à 13% des tumeurs primitives du myélome multiple ce qui implique sa pertinence pathogène. Les mutations *FAM46C* sont moins fréquentes chez les patients atteints de MM nouvellement diagnostiqué et présentant une délétion 17p soutenant potentiellement un certain chevauchement de fonction. Des études récentes ont démontré que la surexpression de *FAM46C* induit une cytotoxicité substantielle dans les cellules de MM. En revanche, les mutations *FAM46C* trouvées chez les patients atteints de MM abrogent cette cytotoxicité, indiquant un avantage de survie conféré par le phénotype mutant *FAM46C*. La surexpression de *FAM46C* a régulé à la baisse *IRF4*, *CEBPB* et *MYC* et a régulé à la hausse la chaîne légère des Ig. Ceci améliore la croissance des cellules de MM, en activant aussi *ERK* et la signalisation anti-apoptotique, et confère une résistance relative aux traitements (dexaméthasone et lénalidomide) contre le MM. En général, ces résultats favorisent implication *FAM46C* dans la croissance et la survie des cellules myéломateuses et identifient *FAM46C* en tant que contributeur à la pathogenèse du myélome et à la progression de la maladie via une perturbation de la différenciation des plasmocytes et de l'homéostasie du réticulum endoplasmique (Zhu, 2017).

### 2-2-2- *TP53*

Le gène *TP53* localisé en 17p13.1, code pour un suppresseur de tumeur. L'ensemble du réseau de signalisation p53 est désactivé dans les conditions physiologiques normales. La plupart des mutations de *TP53* survenant dans le MM sont des mutations faux-sens. Il a été constaté que les produits de protéines de mutant faux-sens *TP53* peuvent obtenir gain de fonction des activités, ce qui rend ce gène un oncogène qui favorise la progression de la tumeur, plutôt que d'être un suppresseur de tumeur. Environ 10% des mutations de *TP53* s'avèrent être des mutations non-sens entraînant des protéines p53 tronquées. Des mutations du gène *TP53* sont signalées à des fréquences généralement faibles dans le MM. Les altérations de *TP53* sont de pronostic défavorable dans le MM comme dans le cancer en général. Dans le MM, *TP53* peut être dérégulé par différents mécanismes moléculaires, tels que la suppression 17p, les mutations *TP53*, la surexpression de *MDM2*, la méthylation du promoteur *TP53* et la dérégulation de miARN spécifiques. La connaissance de ces mécanismes moléculaires de *TP53* et l'altération de cette voie a aidé au développement de certaines stratégies thérapeutiques ciblées (Jovanović, et al., 2019).

### 2-2-3- *BRAF*

*BRAF* aussi appelé B-Raf proto-oncogène, est un gène situé sur le chromosome 7. Son rôle est la production de la protéine B-Raf (protéine B-Raf sérine/thréonine kinase B-Raf). La mutation oncogène *BRAF* est rare dans le MM, elle provoque une activation constitutive de la voie de signalisation RAS, stimulant la croissance, la différenciation et la survie cellulaires. Les patients présentant une mutation *BRAF* répondent très bien aux médicaments à action large et n'ont aucun lien avec le pronostic dans le myélome à un stade précoce en particulier. Les mutations de ce gène ne sont pas corrélées à une forme agressive de la maladie (**Rustad, 2015**).

### 2-2-4- Voie de signalisation RAS

Les altérations de la voie de signalisation Ras est chose courante dans le myélome. Les deux gènes *K-RAS* et *N-RAS* sont les plus fréquemment mutés dans le myélome. Les mutations *K-RAS*, *N-RAS* qui activent la signalisation MAPK surviennent chez la moitié des patients (36% pour *K-RAS*, et 20% pour *N-RAS*) atteints de myélome et confèrent un mauvais pronostic. Environ 15% des patients ayant subi une mutation *K-RAS* ont également des mutations *NRAS*. Compte tenu de la nature sous-clonale de la plupart des mutations *RAS*, il est concevable que dans les cas où à la fois *K-RAS* et *N-RAS* sont mutés, celles-ci se produisent dans des populations clonales distinctes et ne se chevauchent pas. Alternativement, cela peut suggérer que toutes les mutations *RAS* n'activent pas uniformément la signalisation MAPK. En revanche, les mutations *FGFR3* semblent être un inducteur plus puissant de la signalisation MAPK et s'excluent mutuellement avec les mutations *N-RAS* et *K-RAS* (**Barwick, 2019**).

### 2-2-5- *DIS3*

Le gène *DIS3*, localisé sur le chromosome 13 (13q22.1), code pour la sous-unité catalytique du complexe d'exosomes humains qui est régulièrement muté dans le MM. Il s'agit le plus souvent d'une mutation faux-sens localisée dans le domaine RNB abolissant principalement l'activité exoribonucléolytique. Les mutations du gène *DIS3* se produisent chez environ 10% des patients. L'expression de *DIS3* peut être affectée par la monosomie 13 ou la del(13q), qui se produisent dans environ 40% des cas de MM. Malgré plusieurs rapports sur la prévalence des *DIS3*mts, leur contribution à la pathologie du MM reste méconnue. La pertinence clinique des *DIS3*mts dépend strictement des facteurs suivants la cooccurrence de del(13q). En particulier, les lésions *DIS3* bi-alléliques qui affectent significativement la progression et la survie, indépendamment d'autres prédictors de mauvais résultats cliniques, tandis que les événements mono-alléliques ont surtout un impact sur la survie générale (**Pertesi et al., 2019**).

Les mutations de *DIS3* affectent le transcriptome du MM, impliquant des processus cellulaires et des voies de signalisation associées à l'ARN, ainsi que la dérégulation d'un grand nombre de lncRNA et sont souvent accompagnées d'une perte d'hétérozygotie ou d'une inactivation bi-allélique due à la délétion 13q14, impliquant un rôle suppresseur de tumeur pour *DIS3* dans le MM (Pertesi *et al.*, 2019).

### 2-2-6- Autres mutations

Un certain nombre de mutations variées touchant plusieurs gènes ont été identifiées comme étant impliquées dans le développement du MM : mutations ponctuelles faux-sens, non-sens, avec décalage de cadre de lecture, etc. Celles-ci incluent les mutations ponctuelles dans *CRBN*, ainsi qu'une mutation ponctuelle dans *PSMG2* et une mutation ponctuelle de *NR3C1*. Deux mutations non-sens de *SP140* ont été observées dans le MM, mais les effets cliniques ne sont pas clairs. *PRDM1* qui code pour un inhibiteur transcriptionnel impliqué dans la différenciation des plasmocytes et agit comme un gène suppresseur de tumeur dans le Lymphome Diffus à Grandes Cellules B (DLBCL). Des mutations affectant sa fonction ont été décrites dans le DLBCL, mais le rôle de *PRDM1* dans le MM est inconnu. *PRDM1* s'est avéré avoir des mutations récurrentes faux-sens, non-sens, ou des mutations au site d'épissage les mutations *PSMB5* induites par *BTZ* semblent conduire à une résistance à différents inhibiteurs du protéasome (Hu *et al.*, 2019).

### 2-3- Anomalies affectant les microARN

Les microARN (miRNA) sont de petites molécules d'ARN non codantes impliquées dans la régulation post-transcriptionnelle des gènes, généralement par clivage des ARNm ciblés et par inhibition indirecte de la traduction (Munshi et Avet-Loiseau, 2011). Plusieurs études ont démontré que des miRNA critiques affectent l'expression des gènes et les voies de signalisation clefs avec une survie globale variable en raison de la fonction générale de suppression de la traduction des miRNA. Les miRNA supprimés ou régulés à la baisse associés à la malignité sont probablement destinés à réguler les oncogènes, tandis que les miRNA régulés à la hausse de manière aberrante contribuent probablement à la cancérogenèse par la suppression excessive des ARNm de gènes suppresseurs de tumeurs (Calvo *et al.*, 2011).

Il a été démontré que *MIR19A* et *MIR19B* dérégulent *SOCS1*, qui inhibe normalement la signalisation de l'IL-6 par la voie JAK-STAT. Ces deux miARN sont nettement augmentés dans une étude d'échantillons de MM par rapport aux échantillons de plasmocytes normaux et de MGUS, ce qui va entraîner une activation incontrôlée de la voie JAK-STAT et la prolifération cellulaire dans le MM (Todoerti *et al.*, 2010).

Une étude a également montré que des niveaux élevés de *MIR21* bloquent l'inhibition de la voie JAK-STAT. Les premières études d'un inhibiteur de l'histone désacétylase, *ITF2357*, ont diminué significativement les niveaux de *MIR19A* et *MIR19B*. Cette diminution est connue pour être impliquée dans la pathogenèse du MM et pourrait être corrélée à la réponse clinique, mais ce concept nécessite des études supplémentaires pour être confirmé (Todoerti *et al.*, 2010).

Les miARN *MIR15A* et *MIR16-1* sont situés sur la région 13q14.3, qui est supprimée chez environ 50% des patients atteints de MM et de leucémie lymphoïde chronique. Il est noté qu'une étude chez des patients en rechute a également trouvé une diminution de l'expression chez les patients sans délétion du chromosome et elle montre une augmentation des niveaux de *MIR15A* et de *MIR16-1* chez les patients atteints de MM nouvellement diagnostiqués par rapport aux plasmocytes normaux, ce qui suggère que la perte de ces miRNA joue un rôle critique dans le MM plus avancé. D'une autre manière, un seul miRNA peut réguler plusieurs gènes de manière post-transcriptionnelle, et il a été démontré que *MIR15A* et *MIR16-1* jouaient un rôle de régulateurs de gènes de plusieurs voies clefs, notamment AKT3, cycline D1, TNF- $\alpha$ , sécrétion de VEGF et angiogenèse dans les cellules stromales de la moelle osseuse (Calvo *et al.*, 2011).

### 3- Impact des altérations génétiques associées au myélome multiple

Le MM est probablement l'un des cancers pour lequel le plus de facteurs pronostiques ont été décrits ; certains reliés au patient, comme l'âge et les comorbidités ; d'autres reliés à la charge tumorale comme les niveaux sériques de la  $\beta$ 2-microglobuline et des lactates déshydrogénases ; d'autres enfin, reliés à la tumeur elle-même, comme les anomalies cytogénétiques et moléculaires. Aujourd'hui, il est admis que ce sont indubitablement ces dernières qui portent le plus haut poids pronostique (Boutay *et al.*, 2013).

Les événements génétiques collaborent pour déterminer le profil clinique du MM. Comme cela a été démontré dans la plupart des hémopathies malignes, les modifications génétiques jouent un rôle majeur dans le pronostic du MM. Les anomalies génétiques représentent la valeur pronostique majeure, soit 75% de la prédiction de la survie globale. Les analyses préliminaires des données NGS (Next-Generation Sequencing) n'ont pas suggéré que les mutations présentent une valeur pronostique spécifique. Parmi les réarrangements chromosomiques à haut risque, les plus puissantes sont del(17p), t(4;14) et del(1p32). Ces anomalies ont un impact significatif sur la survie sans progression et la survie globale. Ces facteurs à haut risque n'ont pas d'impact sur la réponse au traitement, y compris le del(17p), ce qui soulève des questions quant à l'impact du del(17p) sur *TP53*. Des études mutationnelles ont montré que les mutations de *TP53* sont plus fréquentes chez les patients présentant un del(17p), mais seulement chez 30 à 40% d'entre eux.



D'autres modifications chromosomiques ont un impact sur la survie, comme les gains 1q61 le del(12p), ou le t(14;16). Mais, leur signification pronostique est soit faible (gains 1q), soit non confirmée dans toutes les études [del(12p) et t(14;16)] (Rajan et Rajkumar, 2015).

Concernant les autres modifications chromosomiques récurrentes, comme la t(11;14) ou l'hyperdiploïdie, elles sont associées à un risque standard, même si l'hyperdiploïdie est probablement hétérogène et peut contenir quelques combinaisons à « bon risque ». Jusqu'à présent, l'identification des patients à bon risque est essentiellement basée sur l'absence de caractéristiques génétiques à haut risque, associées à un faible taux de  $\beta$ 2-microglobuline (Corre et al., 2015).

Il est à noter que tous ces modèles sont définis par divers ensembles de gènes avec un nombre très limité de gènes en commun. Cependant, tous ces modèles sont capables de prédire la survie des patients, même si une étude récente a montré que le GEP (Gene Expression Profiling) n'était pas capable de prédire la réponse. Des résultats similaires ont été rapportés précédemment avec le FISH, les patients à haut risque présentant des taux de réponse similaires à ceux des patients à risque standard. Une meilleure compréhension de la clonalité et de l'évolution clonale pourrait améliorer ces modèles à l'avenir (Corre et al., 2015 ; Rajan et Rajkumar, 2015) (figure 06).

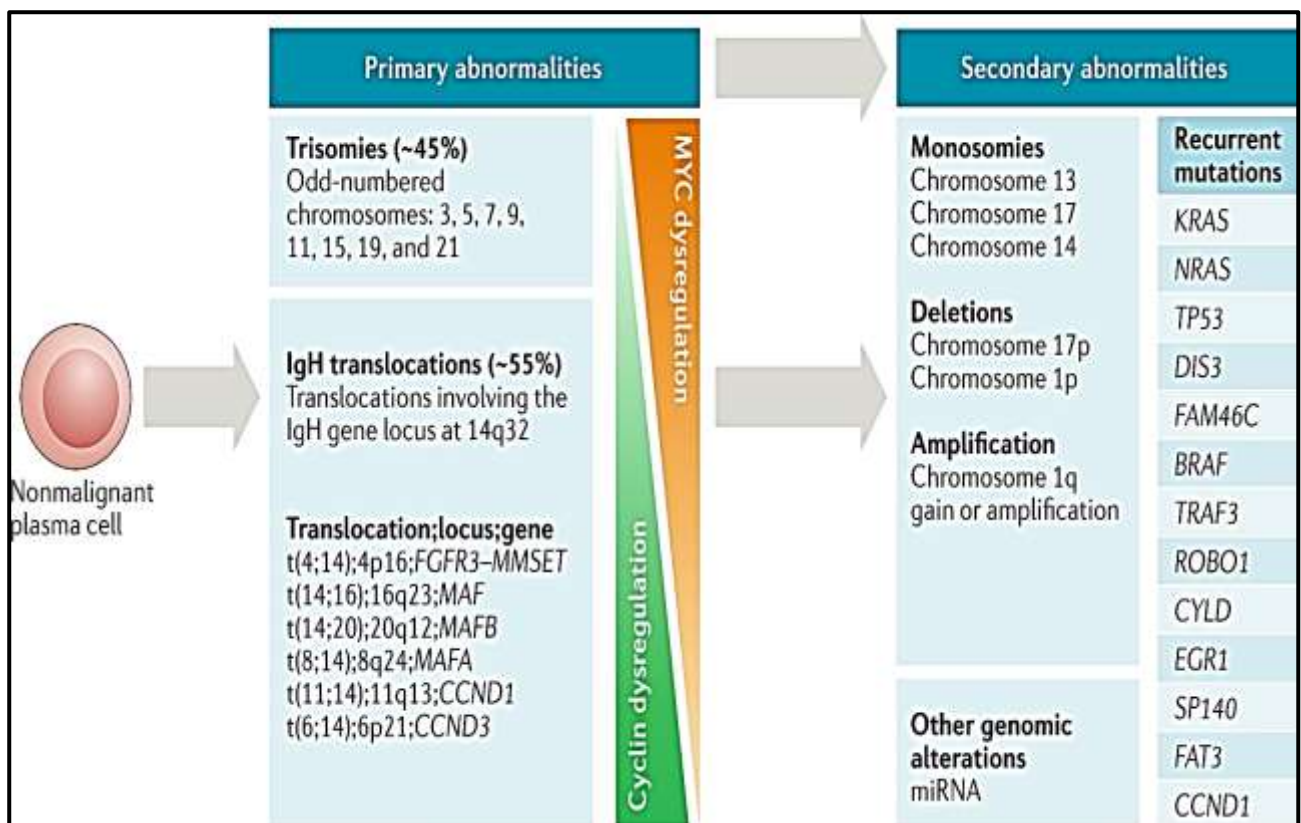


Figure 07 : récapitulatif des altérations génétiques associées au MM (Kumar et Rajkumar, 2018).

# Partie pratique



# Patients et méthodes

### 1- Objectifs de l'étude

L'objectif principal de notre étude est de rapporter les caractéristiques épidémiologiques ainsi que les résultats de l'exploration immunologique, sérique et biochimique d'une population de patients atteints de MM.

### 2- Type de l'étude

Nous avons réalisé une étude statistique transversale, descriptive, avec analyse rétrospective des résultats de l'exploration biochimique et immunologique chez une cohorte de patients atteints de la maladie de Kahler. Il s'agit d'une étude monocentrique menée au sein du service d'hématologie et d'oncologie de l'Établissement Hospitalier Spécialisé de lutte Contre le Cancer de la ville de Sétif. Les cas ont été enregistrés entre le 01 janvier 2017 et le 28 février 2021. Le recueil des données s'est fait durant les mois d'avril et de mai 2021.

### 3- Patients et méthodes

#### 3-1- Patients

Notre étude s'est faite au niveau service d'hématologie et d'oncologie au CAC de la ville de Sétif où les informations concernant un groupe de 35 patients ont été colligés. Les critères diagnostiques ont été ceux de l'International Work Multiple Myéloma (IWMM). La classification des patients s'est basée sur celle de Salmon et Durie et sur l'International Score Staging (ISS). Les patients inclus ont été pris en charge suite à l'apparition d'un signe évocateur d'un MM. Pour d'autres, la découverte de la maladie était fortuite à l'occasion d'un bilan de routine (FNS, CRP, calcémie, etc.) ou d'un bilan de suivi d'une autre pathologie. Il n'y a que les patients ayant présenté un pic monoclonal visible à l'Électrophorèse des Protéines Sériques (EPS) qui ont été inclus dans cette étude. Nous avons pris en considération les résultats des premiers bilans effectués par les patients au moment de la découverte de leur maladie. Dans notre étude, les résultats des dosages de quelques paramètres biologiques manquaient chez certains patients parce qu'on n'a pas pu les retrouver dans leurs dossiers médicaux. Nous avons exclu de cette étude les patients atteints de MM avec des dossiers qui manquaient cruellement d'informations, et qui étaient à notre sens, inexploitable.

### 3-2- Analyse des données

Le recueil des données a été réalisé de manière rétrospective sur les éléments du dossier médical et ce en utilisant une fiche de renseignement établie en amont (**annexe II**). Les informations collectées dans les dossiers médicaux concernaient les :

- Données socio-démographiques : âge, sexe et habitat.
- Paramètres cliniques : type de MM, stade d'évolution.
- Paramètres hématologiques : FNS (hémoglobine et taux de plaquettes), plasmocytose médullaire.
- Paramètres biochimiques : créatininémie, clairance de la créatinine, calcémie, urée, LDH, CRP.
- Électrophorèse des protéines sérique : albumine, pic de globulines, composant monoclonal, Beta2microglobuline, dosage des chaînes légères kappa et lambda.
- Analyse des urines : recherche de la protéinurie de Bence Jones.

Les données ont été traitées et analysées statistiquement avec le logiciel « Excel » Microsoft Office® 2016. Pour la comparaison de quelques paramètres, le test de l'ANOVA (ANalysis Of VAriance) a été utilisé.

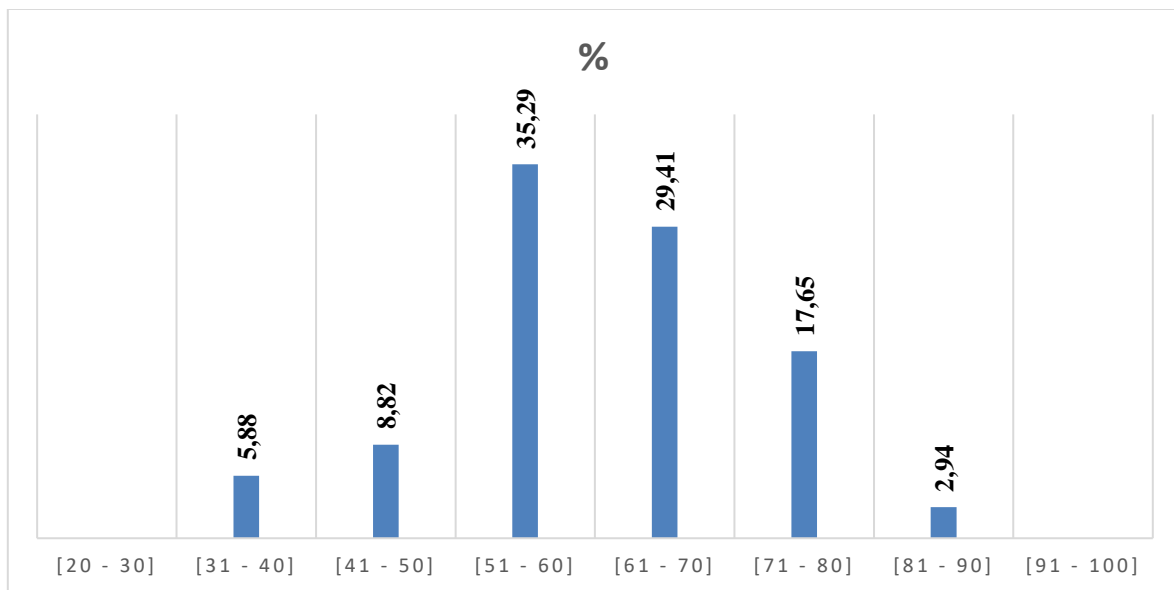
**Résultats  
et  
discussion**

Entre le 01/01/2017 et le 28/02/2021, **35** cas de MM ont été recensés et enregistrés au niveau du CAC de wilaya de Sétif.

## 1- Paramètres socio-démographiques

### 1-1- Âge

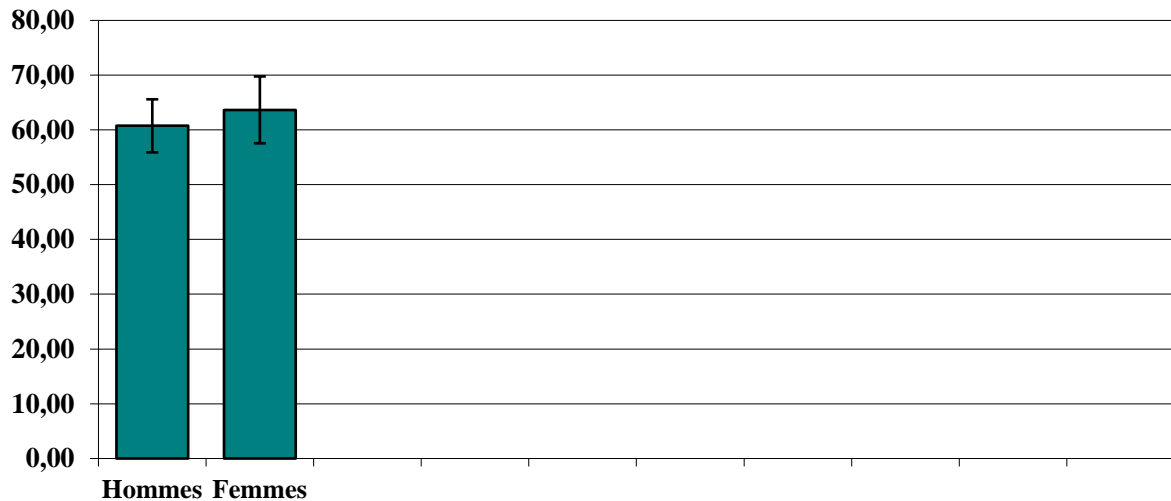
La moyenne d'âge était de **61,29 ans** ( $\pm 11,71$ ), le plus jeune patient avait **35 ans**, le plus âgé **90 ans**. Dans notre étude, 08 tranches d'âges ont été définies par intervalle de 10 ans, les résultats sont illustrés dans la figure ci-dessous (**figure 08**).



**Figure 08** : répartition en tranches d'âge.

L'analyse de cette représentation montre que la fréquence de survenue du myélome multiple augmente graduellement avec l'âge, de façon nettement plus marquée à partir de 50 ans, avec deux pics de fréquence pour les tranches d'âges **[51 à 60]** et **[61 à 70]**, avec respectivement **12 (35,29%)** et **10 (29,41%)** des cas. Nous avons constaté, dans notre cohorte que **17 patients (50%)** étaient âgés de plus de 50 ans, et uniquement un de nos patients (**2,88%**) était âgés de plus de 80 ans.

Dans notre série, il y avait une différence notable entre l'âge moyen des femmes (**63,67 ans  $\pm 7,94$** ) et l'âge des hommes (**60,75 ans  $\pm 12,73$** ). La comparaison des moyennes d'âges entre hommes et femmes a indiqué que la différence observée est statistiquement non significative. En effet, en utilisant le test statistique ANOVA, nous avons obtenu une valeur de  $p = 0,5220$ , supérieure au seuil de significativité fixé à 0,05 (**figure 09**).



**Figure 09** : comparaison de la moyenne d'âge entre les deux sexes.

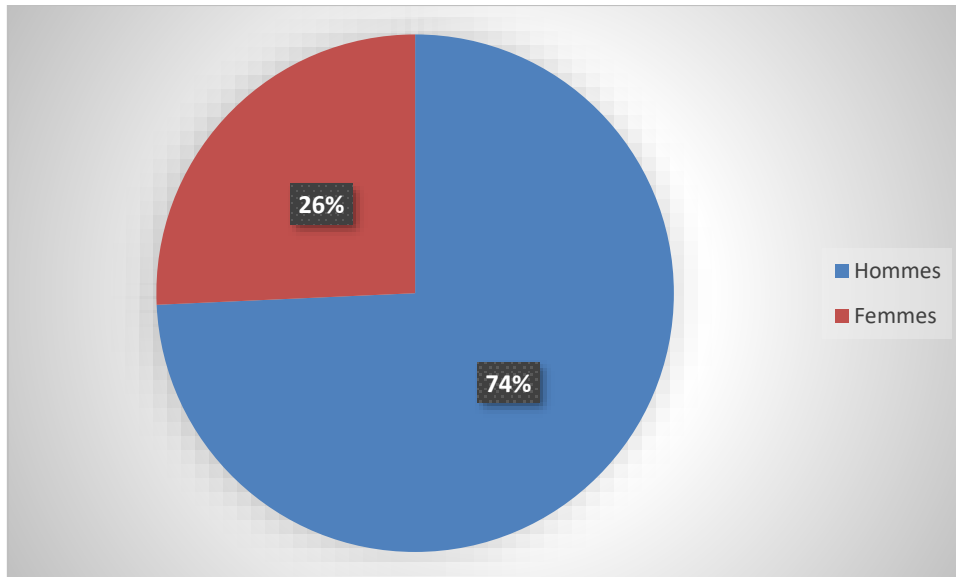
La moyenne d'âge que nous avons trouvé dans notre étude (61,29 ans) est similaire aux résultats d'une étude réalisée à Marrakech et publiée par **El-Houzi (2016)** qui a trouvé une moyenne d'âge de 61,5 ans, et aussi avec celle de la population américaine publiée par **Kyle et al (2007)** qui ont trouvé une moyenne d'âge de 61,5 ans. Par contre, nos résultats sont différents de ceux publiés dans une étude réalisée sur 344 patients par **Bouffard et al (2013)** et qui ont trouvé une moyenne d'âge de 72,1 ans.

La répartition en tranches d'âges que nous avons trouvé dans notre série est similaire avec celle mentionnée lors d'une étude précédente publiée par **Pulte et al (2015)**, et celle aussi réalisée par **Lamloum et al (2012)**. On peut conclure par cette similarité entre ces études que le risque de l'atteinte par un MM augmente progressivement avec l'âge, et les personnes qui ont plus de 50 ans ont plus de risque d'être atteintes par cette maladie.

D'après nos résultats, et après la comparaison de la moyenne d'âge entre les deux sexes, nous avons constaté que nos résultats sont différents de ceux de l'étude égyptienne publiée par **El-Husseiny et al (2013)** qui eux ont trouvé une valeur de *p* significative indiquant une différence dans l'âge de survenue de cette pathologie entre les individus de sexe masculin et féminin, mais les nôtres, qui rapportent une absence de différence significative entre les deux sexes, sont similaires avec ceux de **Ailawadhi et al (2012)** et ce malgré l'observation d'une différence caractérisée par le fait que les femmes avaient un âge plus avancé au moment du diagnostic.

### 1-2- Sexe

Dans notre cohorte, nous avons relevé la présence de **26 (74,29%)** hommes et **09 (25,71%)** femmes. Le sex-ratio H/F est de **2,89** ce qui illustre une très nette prédominance masculine pour cette hémopathie (**figure 10**).

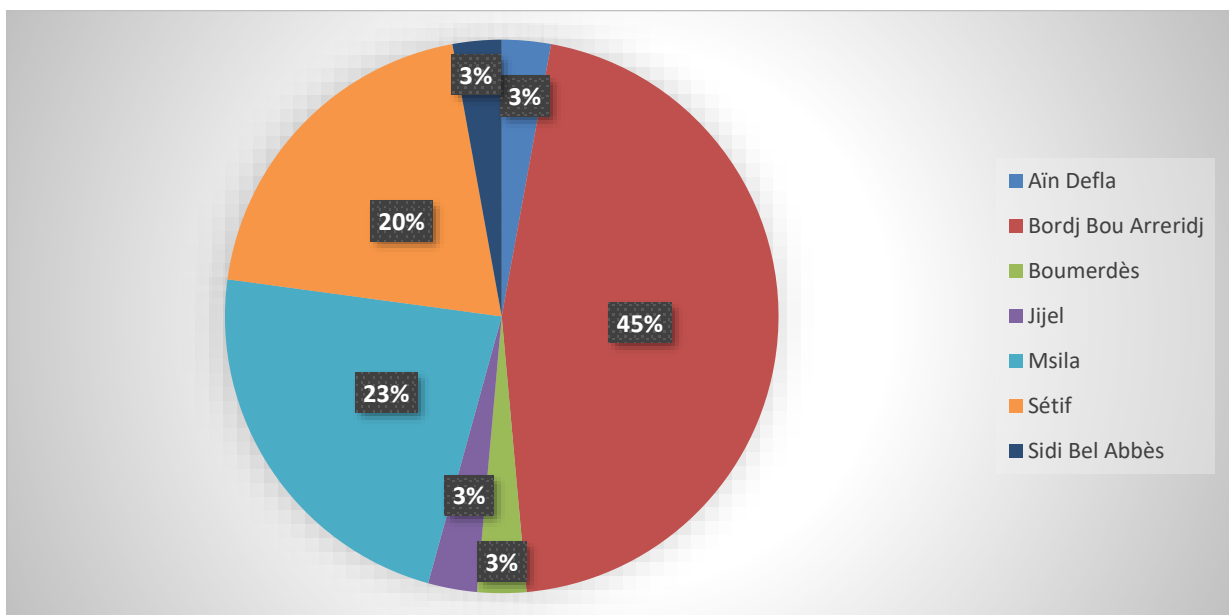


**Figure 10** : sex-ratio des cas de myélome multiple.

Les résultats que nous avons obtenus suite à cette étude montrent une très grande différence entre le nombre des patients des deux sexes, et une large prédominance masculine. Nos résultats sont similaires à la majorité des études qui ont traité du sex-ratio des cas de MM, mais avec un rapport H/F différent selon le nombre des patients dans chaque étude. La première étude qui montre une prédominance du sexe masculin a été publiée par **Lee et al** en Corée, sur 258 patients et une valeur de sexe-ratio de 1,08. Une autre étude a confirmé aussi cette prédominance masculine ; celle publiée en 2016 par **El-Houzi** a montré une prédominance masculine nette, le taux sexe-ratio (H/F) était de 1,85, rejoignant ainsi la plupart des séries de la littérature tout comme l'étude congolaise de **Ngolet-Lo et al (2016)** qui a trouvé un rapport H/F de 1,22. L'IMWG confirme aussi que le sexe masculin est bien prédominant sur le féminin, pour cette pathologie, voir 2 fois plus fréquent. Il existe aussi de rares études de la littérature qui ont signalé une prédominance féminine comme c'était le cas de celle de **Béatrice et al (2013)** qui ont trouvé une prédominance féminine avec un rapport F/H de 1,48. Cette rare prédominance féminine constaté dans quelques études serait probablement liée à un biais statistique d'échantillonnage due au nombre de patients dans cette étude.

### 1-3- Habitat

En dépit du fait que le lieu de recrutement de nos patients est une structure de santé située dans la ville de Sétif, l'essentiel de notre population d'étude, **28 cas (80%)**, est originaire des wilayas limitrophes. Ceux habitants dans la ville de Sétif ne représentent que **20% (7 cas)**. Les patients composant notre série sont originaires, pour la plupart, des villes de Bordj Bou Arreridj avec **16 cas (45,71%)**, suivis, respectivement par les wilayas de Msila et de Sétif, avec **8 (22,68%)** et **7 (20%)** cas. Enfin, les 4 cas restants inclus dans notre série proviennent respectivement des wilayas de Aïn Defla, Boumerdès, Jijel et Sidi Bel Abbès (**figure 11**).



**Figure 11** : répartition selon la provenance géographique.

Les villes de Bordj Bou Arreridj Msila et de Sétif sont classées parmi les wilayas dont l'agriculture est très fréquente, ce qui n'est relativement pas le cas des autres villes limitrophes. Pour que les produits agricoles soient en meilleure qualité, les agriculteurs utilisent les pesticides, ces derniers représentent un risque pour les habitants de ces villes d'attraper des maladies. Plusieurs études épidémiologiques confirment que le risque du MM est probablement lié avec l'exposition aux pesticides. Une étude italienne publiée par **Tual et al (2019)** a rapporté un risque significativement élevé associé à l'exposition aux pesticides par le biais de leur utilisation sur les cultures, et ont trouvé un risque accru chez les agriculteurs qui utilisent des pesticides sur les cultures et qui ont été en contact avec ces produits pendant une durée de 20 à 40 ans.



Une autre étude réalisée par **Packard *et al* (2019)** sur un cas de MM d'un agriculteur lié probablement à une exposition professionnelle aux pesticides fongiques (essentiellement le Captan) a consolidé ce constat. Des méta-analyses confirment aussi le lien probable entre les pesticides et le MM dont celle de **Perrotta *et al* (2008)** et **Jones *et al* (2009)**. Dans l'ensemble, toutes ces études montrent une augmentation du risque de survenue de MM allant de 9 à 39% chez les professionnels exposés aux pesticides par rapport aux autres professions la société.

Après une synthèse bibliographique, il est à signaler que le seul facteur de risque clairement identifié de cette hémopathie est l'exposition aux radiations ionisantes. Les pesticides utilisés dans les professions agricoles ont été aussi incriminés, même si le rôle exact de ces composés chimiques dans la genèse du MM n'est pas clairement prouvé.

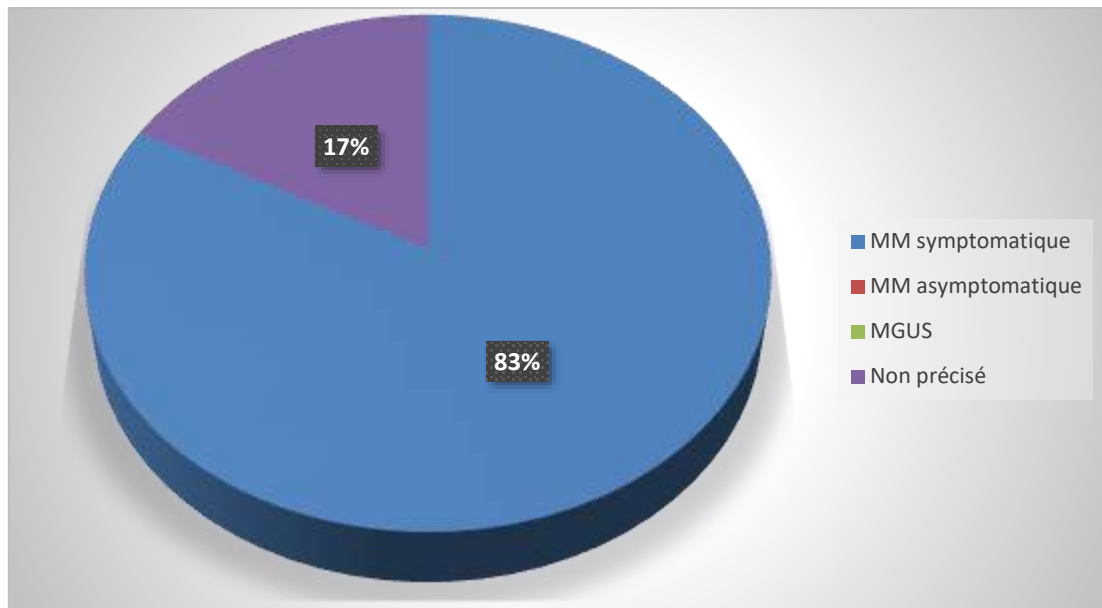
### 2- Paramètres cliniques

Lorsque le MM est symptomatique, c'est souvent l'altération de l'état général et les douleurs osseuses qui dominent le tableau clinique. Les douleurs osseuses sont présentes au diagnostic chez 70% des patients et intéressent habituellement le squelette axial (rachis, côtes et bassin). Les fractures pathologiques (dites aussi spontanées) sont fréquentes. Les tuméfactions osseuses (plasmocytomes) sont possibles. Néanmoins, le diagnostic du MM se fait essentiellement sur la base des paramètres biologiques (**Manier et Leleu, 2011**).

Dans notre série, pour les paramètres cliniques, seuls le type de myélome, ainsi que le stade de la maladie ont été évalués, et ce pour cause de manque d'autres informations cliniques exploitables dans les dossiers des malades.

#### 2-1- Type de myélome

Selon les critères de diagnostic différenciant le myélome multiple en usage, 3 entités clinico-biologiques de cette pathologie sont identifiées : le MM symptomatique, le MM asymptomatique et la MGUS. Dans notre série, **29 cas (82,86%)** ont été diagnostiqués avec un MM symptomatique. Aucun cas de MM asymptomatique ou de MGUS n'a été enregistré. Il est à signaler que pour **6 cas (17,14%)** le type de myélome n'a pas été précisé (**figure 12**).

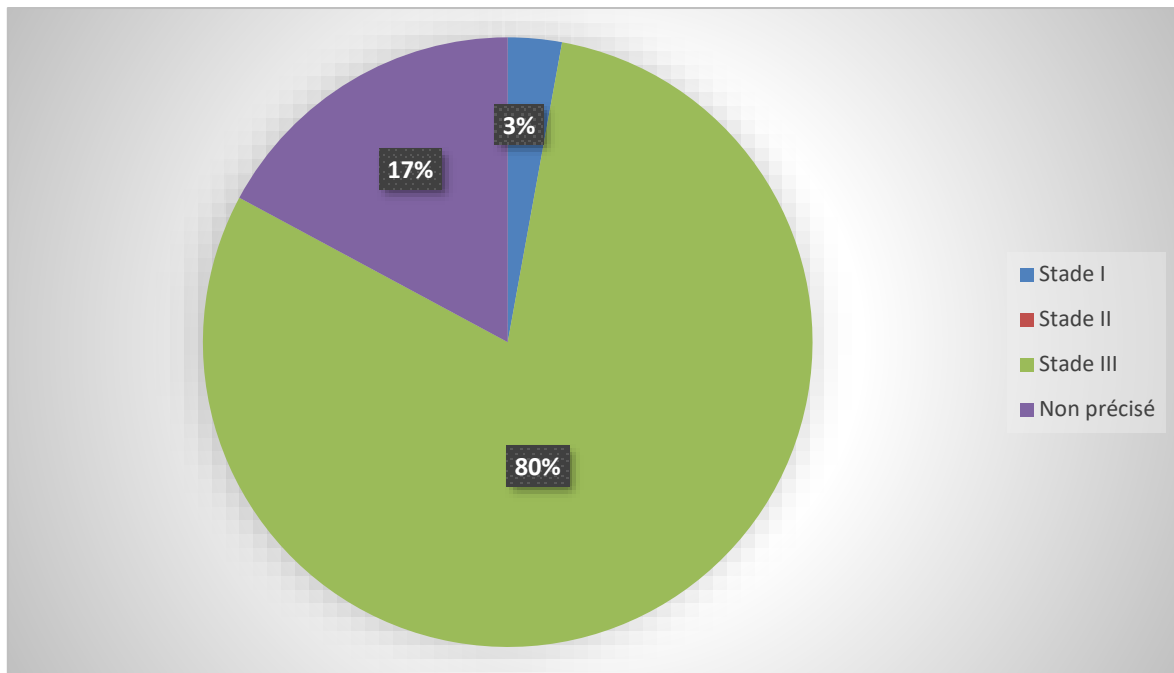


**Figure 12** : répartition selon le type de myélome.

Les résultats que nous avons trouvé sont similaires à d'autres études notamment celle de **Ngolet *et al* (2016)** qui a trouvé 40 patients sur 43 avec un myélome symptomatique et aussi celle d'**El-Husseiny *et al* (2013)** qui a trouvé plus de 73% des patients avec un myélome symptomatique, et l'étude d'**Usmani *et al* (2018)** avec un pourcentage majoritaire des MM symptomatique. Ces résultats communs prouvent que la majorité des patients ne font pas de diagnostic précoce de la maladie suite à une absence de signes inquiétants malgré leur avancement d'âge, mais bien jusqu'à la manifestation des symptômes réels et inquiétantes (stade tardif).

## 2-2- Stade

Selon la classification de Durie et Salmon réalisée après avoir établi la corrélation directe avec les caractéristiques cliniques et biologiques observées chez chaque patient, une stadification de I à III de la maladie est établie par le médecin traitant : les patients de stade I souffrent de myélome indolent, tandis que les patients de stade II et III présentent un myélome actif. Dans notre série, **80% (28)** des patients sont au stade III de la maladie, **2,86% (1)** au stade I, et aucun n'est au stade intermédiaire (II). Il est à mentionner que cette information n'est pas précisée dans les dossiers de **17,14% (6)** patients inclus dans notre série (**figure 13**).



**Figure 13** : répartition selon le stade de la maladie.

Les résultats que nous avons trouvé concernant la répartition de Salmon et Durie sont similaires à la majorité des études littérature, comme celle de **Dos-Santos *et al* (2018)** avec plus de 80% des patients qui sont au stade 3 et notamment celle d'**Usmani *et al* (2018)** avec aussi plus de 80% dans le stade III tandis que l'étude réalisée par **Ngolet *et al* (2016)** retrouve plus de 90% des cas. Dans la plupart des études, la proportion de patients diagnostiqués au stade 1 de la maladie sont très rares, voir même aucun patient dans certaines études comme celle publiée par **El-Mezouar (2010)**, tandis que la proportion des patients au 2<sup>ème</sup> stade de cette hémopathie maligne varie entre 10 et 15%. Ces résultats confirment l'interprétation des données précédentes indiquant souvent un diagnostic tardif des patients, et montrent que les patients ne se font diagnostiquer qu'après l'apparition des symptômes cliniques révélateurs plutôt graves, et c'est là que réside la difficulté de prise en charge thérapeutique du MM.

### 3- Paramètres biologiques

L'exploration du MM conçoit divers examens biologiques, indispensables au diagnostic, à l'évaluation du pronostic, à la décision thérapeutique (recherche des facteurs de gravité et de comorbidités associées), ainsi qu'au suivi de la pathologie et particulièrement l'évaluation de la réponse au traitement (**Bouatay *et al.*, 2013**).

### 3-1- Taux d'hémoglobine

La prolifération plasmocytaire médullaire retentit sur l'hémogramme à travers divers paramètres. Une anémie caractérisée par un taux d'hémoglobine inférieure à 12 g/dl est présente dans près de 70% des cas au diagnostic, et chez quasiment tous les patients dans les formes évoluées. Elle est généralement modérée en intensité, autour de 10 g/dl, mais peut être importante, hémoglobine inférieure à 8 g/dl, dans plus ou moins 10% des cas selon les études. Elle est normochrome normocytaire, parfois macrocytaire, arégénérative (Manier et Leleu, 2011).

Pour évaluer le syndrome anémique associé au MM, le taux d'hémoglobine a été apprécié. Dans notre série, la moyenne de nos patients pour ce paramètre biologique était de **10,67 g/dl ± 3,20**. La valeur minimale était de 2,7 g/dl observée chez un homme de 36 ans, et un maximum de 16,4 g/dl relevé sur une femme de 62 ans. Nos résultats indiquent que **65,71%** de nos patients présentent une anémie caractérisée par un taux d'hémoglobine inférieur à la valeur normale comprise entre 13 à 18 g/dl. Pour **28,57%** des patients de notre cohorte, le taux d'hémoglobine était dans les normes. Il est à préciser qu'aucun des patients de notre série n'avait un taux d'hémoglobine supérieur à la norme (> 18 g/dl). L'information concernant le taux d'hémoglobine n'avait pas été mentionnée pour **2 patients (5,71%)** (figure 14).

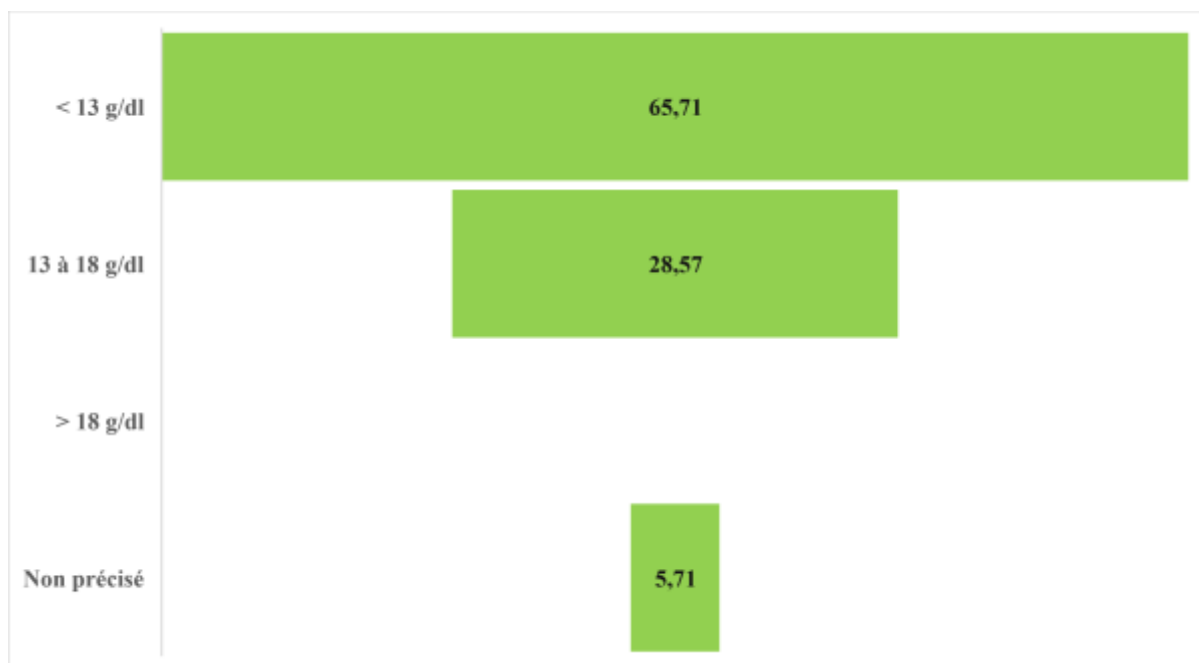


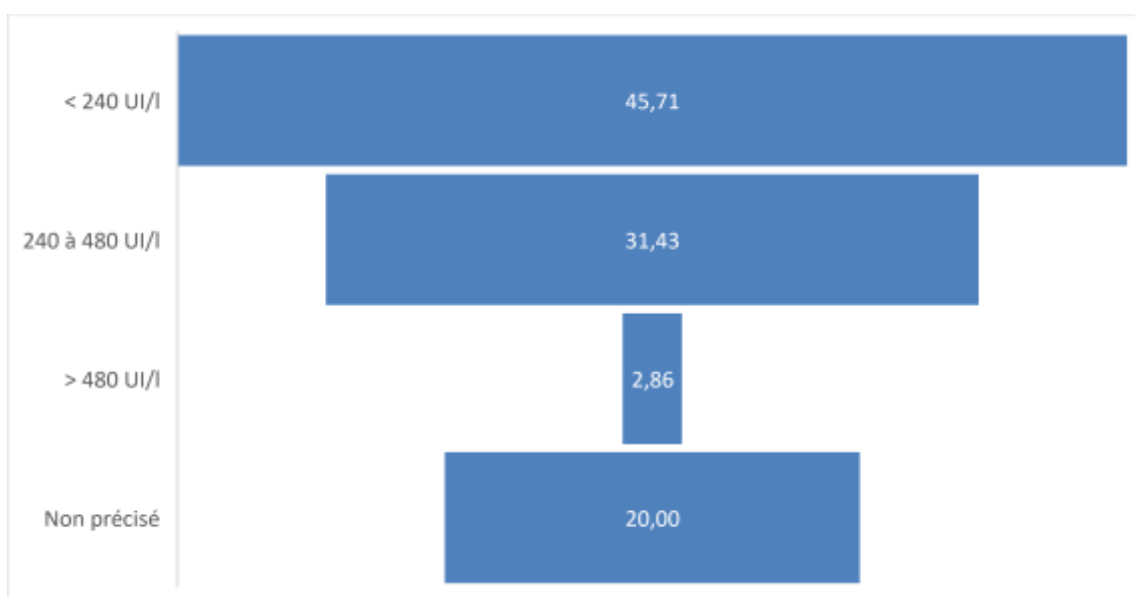
Figure 14 : répartition selon le taux d'hémoglobine.

Dans la classification historique de Durie et Salmon, le taux d'hémoglobine est l'un des paramètres permettant d'évaluer la masse tumorale. Chez les personnes atteintes d'un MM, l'anémie est due à une diminution de la production de globules rouges par la moelle osseuse, ainsi que celle de la synthèse par le rein d'une hormone appelée érythropoïétine (**Lodé *et al.*, 2005**).

Les résultats que nous avons trouvés sont quasi-identiques avec ceux d'une étude réalisée au Maroc par **Bouaouad (2011)** avec une proportion de patients MM anémiques de 70%, et aussi avec celle de **Ngolet *et al* (2016)** qui ont trouvé que plus 84% des patients MM présentent des signes d'anémie. Par contre, nos résultats sont beaucoup plus élevés que ceux rapportés par **Duvaferrier *et al* (2013)** qui n'ont trouvé un taux de 22%, et aussi celle de **EL-Harouz (2016)** avec un taux d'anémie de 37%. La différence entre ces pourcentages serait liée, très probablement, au nombre de patients inclus dans ces études, mais aussi au stade de la maladie des patients inclus dans ces séries.

### 3-2- Taux de LDH

Dans notre série, le taux de LDH a été précisé pour 80% de nos patients. Ce taux était en moyenne de **259,35 UI/l  $\pm$  86,89**. La valeur minimale était de 148 UI/l observée chez un homme de 50 ans, et un maximum de 538 UI/l relevé sur un homme de 53 ans. Environ **31,43%** des patients avaient une valeur de LDH comprise dans les normes (de 240 à 480 UI/l), **2,86%** supérieure à la valeur maximale normale et **45,71%** inférieure à la valeur minimale normale (**figure 15**).



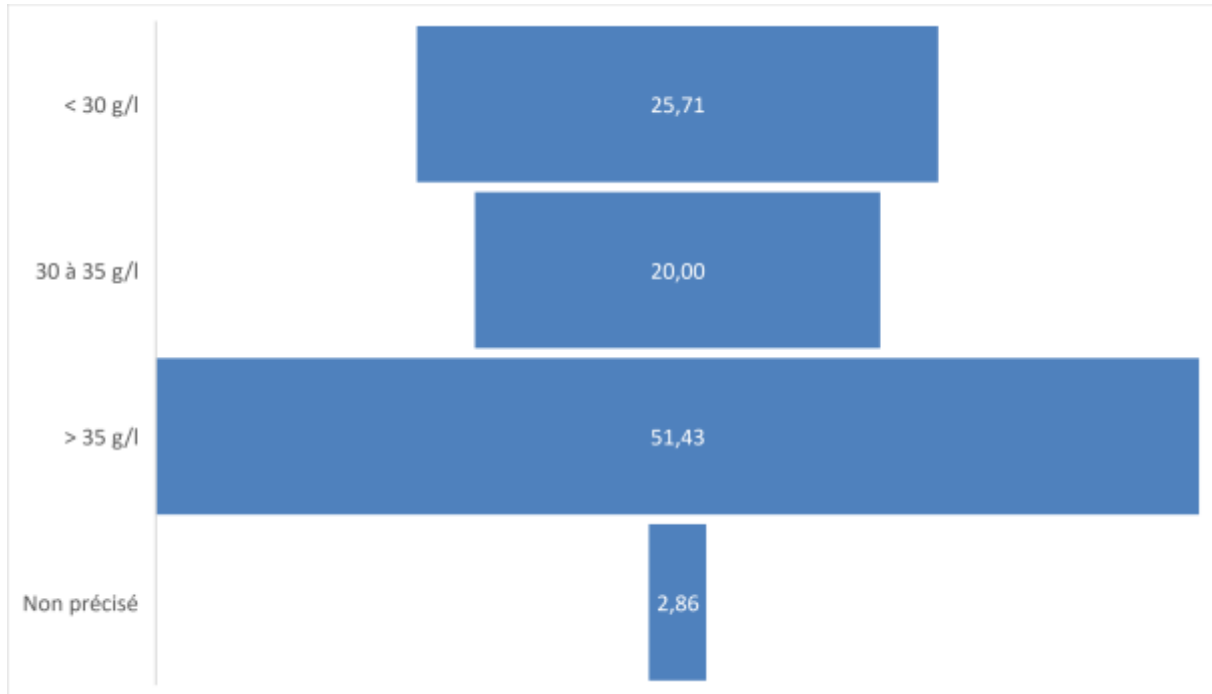
**Figure 15** : répartition selon le taux de LDH.

La LDH reflète la masse tumorale (charge tumorale). Elle est augmentée chez 15% des patients. Une forte augmentation et corrélée à l'existence d'un clone plasmocytaire agressif. Critère de pronostic majeur, un taux élevé de LDH est associé, le plus souvent, avec un pronostic plus sombre. Les résultats du taux de LDH que nous avons recherché sont similaires à ceux trouvés par **El-Mezouar (2010)** avec un taux de 81,4% pour les valeurs qui sont  $<460\text{UI/l}$  et correspond aussi à la valeur trouvée par **Gaougaou et al (2014)**.

### 3-3- Taux d'albumine

Dans notre population d'étude, le taux d'albumine a été précisé pour pratiquement tous les patients (**97,14%**). La moyenne pour ce paramètre biochimique était de **35,17 g/l  $\pm$  9,33**. La valeur la plus basse était de 16,2 g/l a été observé chez une patiente de 60 ans, la valeur la plus élevée, 59 g/l, a été indiquée également chez une patiente de 56 ans.

Dans notre série, une hyperalbuminémie avec taux d'albumine  $> 35\text{ g/l}$  a été constatée chez **51,43% (18)** patients. Une hypoalbuminémie, avec un niveau d'albumine  $< 30\text{ g/l}$ , a été observé chez **25,71% (9)** patients. **Vingt pour cent (7 patients)** de nos patients avaient un taux d'albumine dans les normes compris entre 30 à 35 g/l (**figure 16**).



**Figure 16** : répartition selon le taux d'albumine.

Il existe quelques études où les résultats ne correspondent pas aux nôtres, notamment celle de **Bouataya *et al*** et celle de **Bouaouad** avec, respectivement, 87% et 77,5% d'hypoalbuminémie. Mais existe plusieurs articles et études qui ont rapportés des résultats similaires aux nôtres comme ceux de **Chombart *et al* (2005)**, **Gaougaou *et al* (2014)** et celle de **Mrabet (2018)** avec un taux d'hyperalbuminémie assez élevé (83,3%). Nos résultats correspondent à la plupart des études, car l'albumine est la principale protéine dans le plasma qui aide à maintenir le volume sanguin. Un taux élevé d'albumine engendre un meilleur pronostic. Une hypoalbuminémie inférieure à 30g/L témoigne d'une maladie à un stade avancé, et est souvent un facteur de mauvais pronostic. Ce paramètre est corrélé avec le taux de l'hémoglobine et l'immunoglobuline monoclonale, donc avec la masse tumorale.

### 3-4- Calcémie

L'hypercalcémie due à une libération excessive de calcium dans le sang lors de la destruction osseuse est responsable de manifestations telles que des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et peut provoquer des troubles cardiaques. Des perturbations du métabolisme phosphocalcique reflètent l'ostéolyse induite par les plasmocytes malins. On peut ainsi observer une hypercalcémie dans 10% à 30% des cas. Moins fréquemment le MM peut s'accompagner d'une hyperuricémie (**Avet-Loiseau, 2018**).

Dans notre série, la calcémie a été évaluée pour la totalité de nos patients avec un MM. La moyenne obtenue était de **91,62 mg/l ± 23,07** avec des extrêmes allant de 2,82 à 151 mg/l. Nous avons constaté que **65,71% (23)** de nos patients présentaient un taux de calcium normal compris entre 80 et 104 g/l, et une valeur < 80 g/l correspondant à une hypocalcémie a été relevée chez **14,29% (5)** des patients. Nous avons observé le fait que l'hypercalcémie définie par un taux de calcium supérieur à 104 g/l a été constatée chez 20% des patients inclus dans notre étude (**figure 17**).

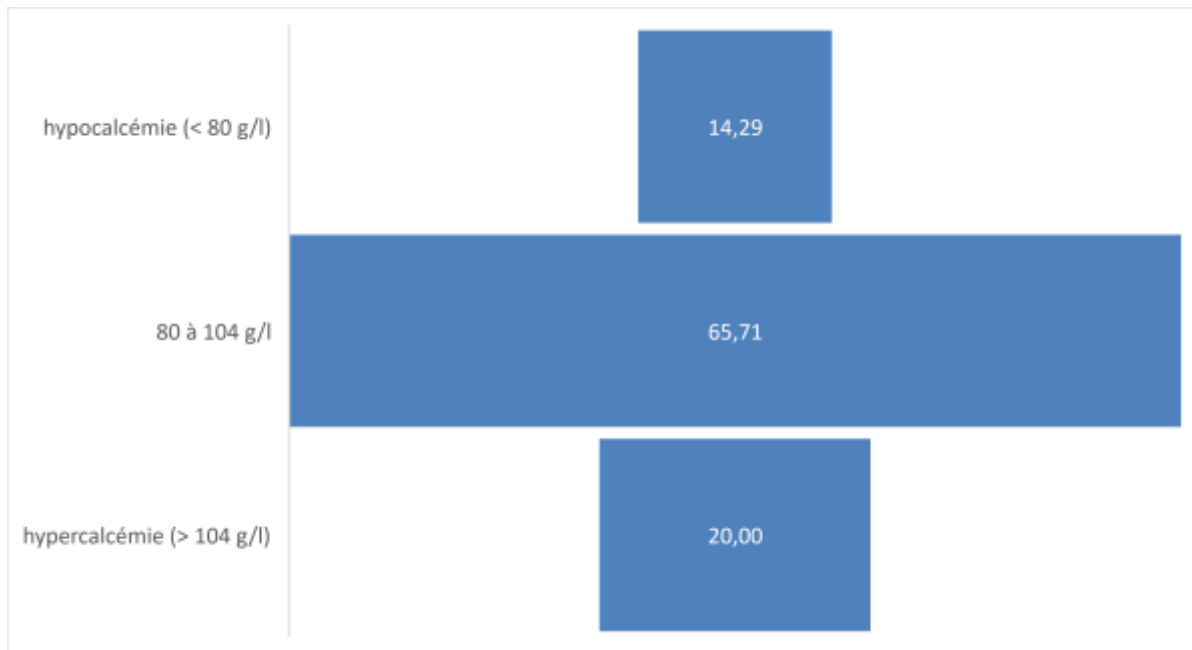


Figure 17 : répartition selon le taux de calcium.

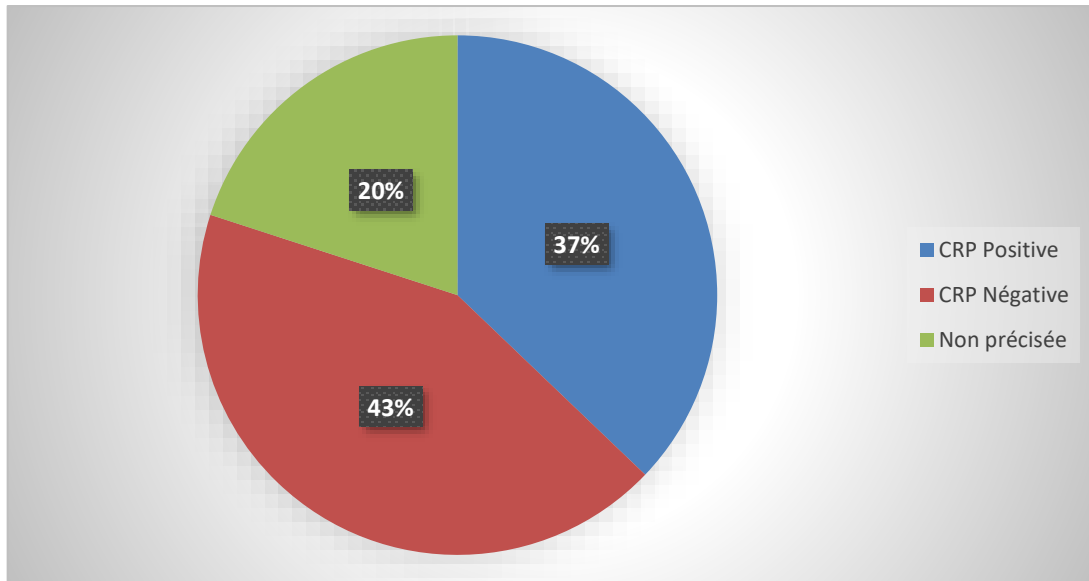
Ces résultats que nous avons élaboré sont en accord avec celles rapportées par les travaux de **Ouataya et al** qui étaient de 26% **Ozaki et al (2015)** de 11,1% et **Bouaouad (2011)** avec 35%. Enfin, celle de **Houzi (2016)** rapporte un taux de 25% d’hypercalcémie.

### 3-5- Dosage de la CRP

Notre organisme est fréquemment confronté à des agressions, qu’elles soient d’origine exogène (bactérie, virus, traumatisme, etc.) ou endogène (maladies auto-immunes, cancers, etc.). Lorsque c’est le cas, il met en place une stratégie de défense : c’est la réaction inflammatoire. De nombreux composants cellulaires et chimiques sont alors libérés pour lutter contre l’agression, parmi lesquelles des messagers qu’on appelle les cytokines. Ceux-ci vont provoquer de multiples signes clinico-biologiques ayant un effet sur le système nerveux (fièvre, somnolence, anorexie), sur les vaisseaux sanguins, mais aussi sur le foie qui va synthétiser les protéines de l’inflammation, dont les CRP font partie (**Lee et al., 2011**).

Le dosage de la C-Réactive Protéine (CRP) a été réalisé chez 80% des patients de notre série. Ce dosage a mis en évidence un taux de la CRP normal, inférieur à 6 mg/L, pour **42,86%** des participants. Une CRP positive a été décelée chez **37,14%** des cas étudiés. Il est à mentionner que la valeur exacte de la CRP n’est pas toujours mentionnée dans les dossiers des patients, seules les mentions positives et négatives sont reportées (**figure 18**).



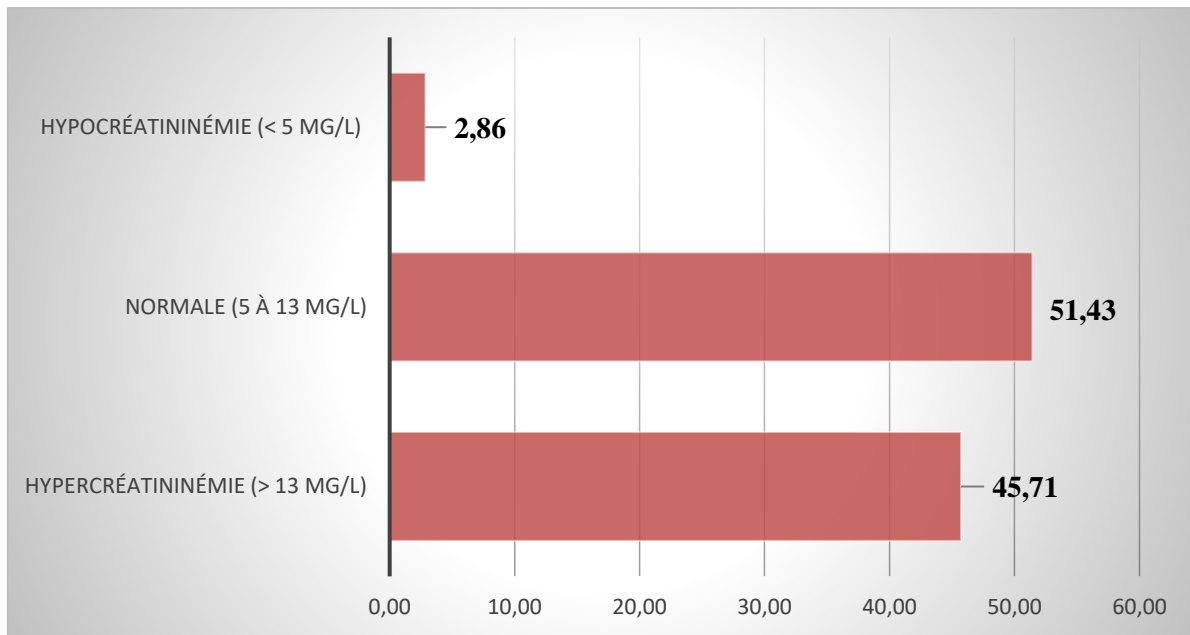


**Figure 18** : répartition selon la valeur de la CRP.

Les résultats que nous avons trouvé correspondent à ceux trouvés par **Chombart *et al* (2005)** avec plus 56% de cas de CRP négative, et celle aussi d'**El-Mezouar (2010)**, mais ce n'est pas le cas dans les études de **Gaougaou *et al* (2014)** qui a trouvé que plus de 50% des patients avaient une CRP positive. L'élévation du taux de la CRP dans les MM pourrait être expliquée par le fait que l'IL-6 est fabriquée en grande quantité par le microenvironnement tumoral représenté par les cellules stromales, ainsi que par les plasmocytes eux-mêmes, constituant le facteur de croissance primordial de la prolifération des cellules myélomateuses. Néanmoins, l'IL-6 stimule pareillement la synthèse hépatique de la CRP. La concentration de cette dernière est ainsi habituellement accrue dans le MM. Toutefois, ce n'est pas un marqueur spécifique de l'activité de la maladie myélomateuse, car cette protéine de la phase aiguë de l'inflammation peut être élevée par de nombreux autres facteurs (**Lee *et al.*, 2011**).

### 3-6- Créatininémie

Dans le but de rechercher une éventuelle complication de la fonction rénale, le dosage de la créatinine sérique a été effectué pour la totalité des patients inclus dans notre étude. La moyenne des valeurs relevées était de **26,23 mg/l** avec des écarts très conséquents (écart-type = 28,31), et des taux allant de 1,1 à 105,9. Dans notre série, **18 patients (51,43%)** avaient une créatininémie normale comprise entre 5 et 13 mg/l. Une hypercréatininémie a été observée chez **16 patients (45,71%)**, alors qu'une hypocréatininémie a été révélée chez **un patient (2,82%)** de sexe masculin avec un taux extrêmement bas de 1,1 mg/l (**figure 19**).



**Figure 19** : répartition selon la créatininémie.

L'atteinte de la fonction rénale dans le MM est appréciée par l'élévation de la créatininémie. Celle-ci est supérieure aux normes dans au moins 20% des cas au diagnostic et deux fois plus fréquemment dans les formes évoluées de la maladie. Un taux de créatinine haut est habituellement l'indication d'une insuffisance rénale. Un taux bas, inférieur à la normale, de créatinine peut être le signe d'une myopathie (atrophie musculaire sévère). La prévalence de l'atteinte rénale au cours de l'évolution du MM varie considérablement d'une étude à l'autre (**Avet-Loiseau, 2018**).

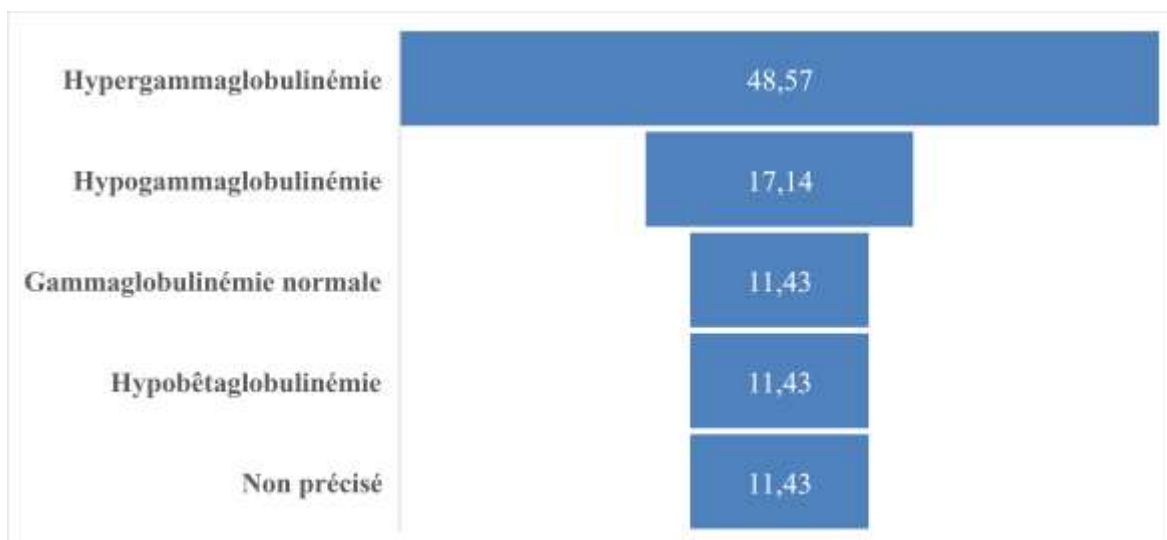
Dans les résultats que nous avons trouvés, plus de 45% des patients atteints de MM présentaient une insuffisance rénale au moment du diagnostic. Ces résultats sont similaires à ceux de **Ndomocrah et al (2013)** avec plus de 40% des patients avec une insuffisance rénale et celle aussi de **Mohamed Younes et al (2013)**, **El-Husseiny (2013)**, et **Chombart (2005)**. Par contre, ladite proportion de l'insuffisance rénale est largement en dessous de nos résultats dans d'autres rapports. En effet, elle est légèrement inférieure à 30% dans certaines études comme celle qui a été menée par **Lee et al (2016)** en Corée du Sud, et au Sénégal par **Ngoné** avec, respectivement, des taux de 23% et 27% d'insuffisance rénale, voir en dessous des 20% pour certaines études notamment celle **Bouataya et al** qui rapporte un taux de 19%. Cette hétérogénéité notable peut être expliquée par la proportion de patients à un stade avancé de MM inclus dans chaque série.

Le calcul de la clairance de la créatinine est parfois demandé comme examen supplémentaire pour aider à identifier la cause de l'insuffisance rénale. Il s'agit de calculer le rapport entre la créatinine présente dans le sang et celle retrouvée dans les urines après filtration par les reins. Selon la formule utilisée, il est indispensable de récolter les urines de 24 heures. Le niveau élevé de la clairance de la créatinine peut être l'indication de la présence d'une insuffisance rénale, leucémie, MM, etc. Au contraire, le taux bas peut s'observer chez des personnes qui souffrent d'une myopathie (Avet-Loiseau, 2018).

### 3-7- Électrophorèse des protides

C'est un examen indispensable au cours du MM qui révèle souvent une hyperprotidémie, surtout lorsque le MM sécrète des immunoglobulines entières. Elle met en évidence, le plus souvent, un pic à base étroite (80%) dans la zone des gammaglobulines essentiellement, parfois au niveau des bêtaglobulines et rarement au niveau des alphas. Les résultats normaux d'une gammaglobulinémie sont compris entre 8 et 16 g/l, pour les bêtaglobulines c'est entre 5 et 12 g/l. En ce qui concerne les alphas (1 et 2), c'est entre 5 et 13 g/l (Bouatay *et al.*, 2013).

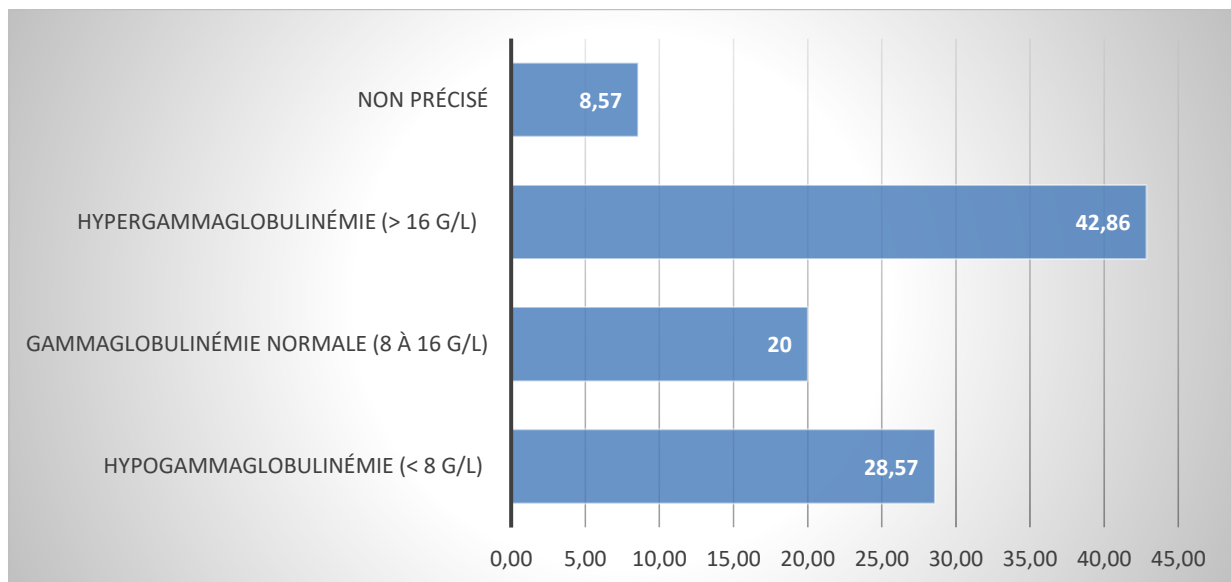
Dans notre série, pour **quatre de nos patients (11,43%)**, le résultat de l'électrophorèse des protides n'a pas été précisé. Pour les autres, les résultats ont montré une hypergammaglobulinémie dans **48,57%** des cas, une hypogammaglobulinémie dans **17,14%** et une gammaglobulinémie normale dans **11,43%** des cas. En ce qui concerne les valeurs de la bêtaglobulinémie, une hypobêtaglobulinémie a été relevée chez **11,43%** des patients de notre cohorte (**figure 20**).



**Figure 20** : répartition selon le résultat de l'électrophorèse des protides.

Pris séparément des autres fractions, la moyenne du taux des gammaglobulines était de **25,40 g/l  $\pm$  23,17** avec des écarts assez conséquents. En effet, la valeur la plus basse, 2,2 g/l correspondant à une hypogammaglobulinémie sévère a été observée chez un homme de 77 ans présentant un MM symptomatique au stade 3, alors que la valeur la plus élevée (85 g/l) a été constaté chez une femme de 69 ans présentant la même entité et au même stade de la maladie.

Le dosage de la fraction gamma des globulines a révélé une hypergammaglobulinémie pour **42,86%** des patients, une hypogammaglobulinémie pour **28,57%** et une gammaglobulinémie normale comprise entre 8 et 16 g/l pour **20%** des patients. Il est à signaler que cette information n'a pas été précisée pour **trois patients (8,57%)** de notre série (**figure 21**).



**Figure 21** : répartition selon le résultat du dosage des gammaglobulines.

Les résultats que nous avons trouvés sont similaires aux données de la littérature, plus spécialement par rapport à l'étude de **Chkir et al** qui mentionne un taux de plus de 72% des hypergammaglobulinémies et 20% des hypobêtaglobulinémies. Nos résultats correspondent également à ceux de l'étude marocaine d'**EL-Houzi (2016)** et celle de **Kyle et al (2007)** qui ont trouvé plus de 67,5% et 65% d'hypergammaglobulinémie, suivis de 17,5% et 19,5% d'hypobêtaglobulinémie respectivement. Enfin, d'après l'étude de **Zabsonre et al (2016)**, un pic monoclonal chez 87,2% des cas est observé ; ce pic est situé pour 61,7% des patients MM dans la zone gammaglobuline, et pour 23,4% dans la zone bêtaglobuline.

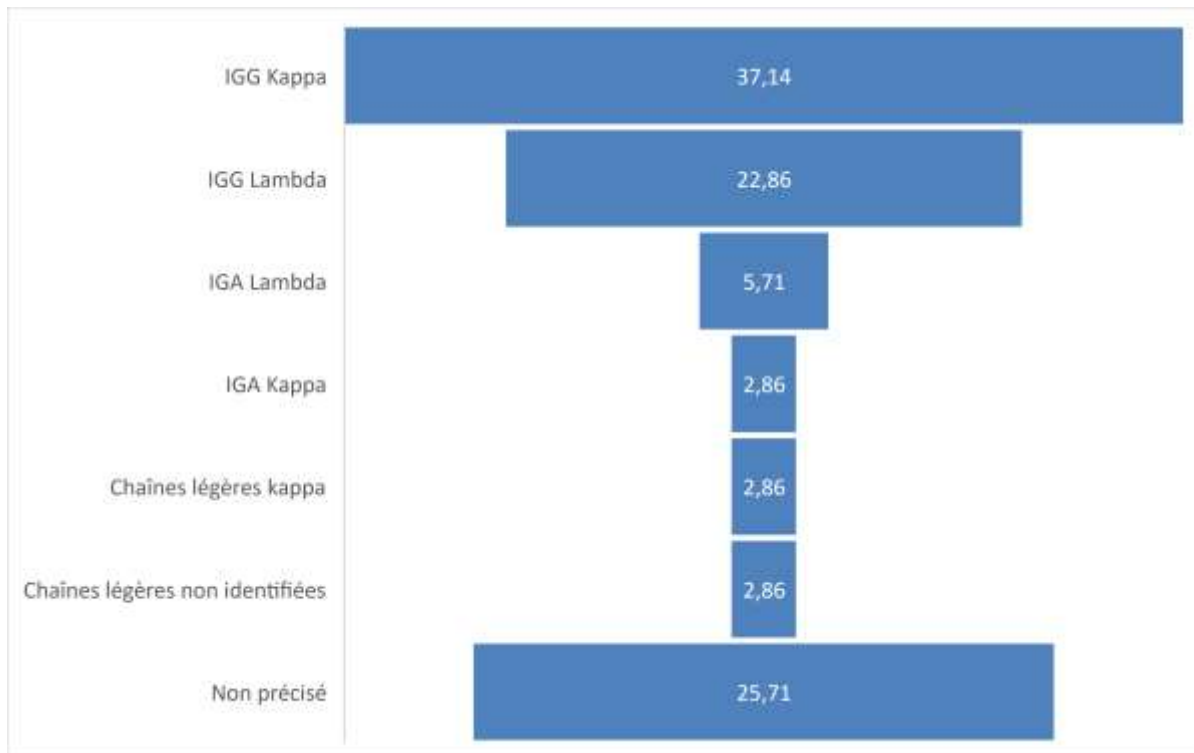
La recherche d'une Ig monoclonale requiert une analyse des protéines sériques par EPS. L'existence d'une gammopathie monoclonale est agrémentée par la présence d'une bande étroite et dense due à la mobilité électrophorétique homogène du composant monoclonal par sa charge électrique. Il s'agit d'un pic étroit sur le tracé électrophorétique, migrant habituellement dans la zone des  $\gamma$  globulines, mais aussi parfois des  $\beta$  voire des  $\alpha 2$  globulines. Néanmoins, le pic monoclonal est quelquefois absent ou discret, et ce lorsque le composant monoclonal a un poids moléculaire suffisamment faible pour franchir le filtre glomérulaire rénal. C'est le cas dans 15 à 20% des MM qui ne sécrètent que des CLL (myélomes à chaînes légères). Le tracé électrophorétique permet également de déterminer une éventuelle hypoalbuminémie associée (l'albuminémie est inférieure à 30 g/L dans 15% des cas) ou encore la présence d'une hypogammaglobulinémie (**Bouatay et al., 2013**).

### 3-8- Composant monoclonal

Sauf s'il est non sécrétant et ce dans de très rares cas, où aucune synthèse et/ou sécrétion d'Ig n'a lieu, le MM est caractérisé par la présence d'une Ig monoclonale dans le sérum et/ou dans les urines. La prolifération d'un seul clone plasmocytaire se traduit en effet par la synthèse en grande quantité d'une Ig présentant une identité immunologique et également une identité de charge électrique et de structure, à la base de sa mise en évidence et de sa caractérisation. Les Ig monoclonales sont recherchées dans le sérum et les urines, parfois aussi dans les liquides de ponction. L'étude des protéines sériques fournit des informations non seulement sur le composant monoclonal, mais aussi sur la production diminuée des Ig polyclonales physiologiques et de l'albumine (**Musset et Choquet, 2006**).

L'immuno-électrophorèse ou l'immunofixation du sérum et des urines (concentrées) permet seule de confirmer le diagnostic d'immunoglobuline monoclonale. La réalisation de cette technique sur le sérum des patients a été faite pour **74,29%** d'entre eux. Malheureusement, les résultats de l'immunofixation du sérum n'ont pas été précisés pour **9 (25,71%)** patients de notre série.

Le composant monoclonal révélé le plus souvent chez les patients de notre série était l'IgG Kappa avec **37,14%** des cas, suivie respectivement par l'IgG Lambda (**22,86%**) et l'IgA Lambda (**5,71%**). L'IgA Kappa a été révélée chez **2,86%** des patients. Ce même taux a été constaté pour les chaînes légères libres Kappa ainsi que les chaînes légères non identifiées (**figure 22**).



**Figure 22 :** répartition selon le composant monoclonal retrouvé dans le sérum.

En interprétant les résultats pour les types d'Ig, on remarque une prédominance du type IgG avec 60% (IgG kappa + IgG lambda), suivi des IgA avec près de 9%, et aucun cas n'a été obtenu concernant les IgM et les IgD. Les chaînes légères libres sont bien présentes chez plus 5,5% des patients. Ces résultats sont similaires avec ceux trouvés dans la littérature. En effet, dans l'étude de **Laanania et al (2013)**, on trouve le composant monoclonal de type IgG dans 65% des cas, à IgA dans 20% des cas et à chaînes légères libres dans 15% des cas, et correspond aussi à ceux identifiés par l'étude de **Bouataya et al** avec une prédominance du type IgG 61,8% suivi des IgA 29,4% et 2 cas de MM à chaînes légères (5,9% des cas) et 1 seul cas d'IgM (2,9% des cas), et aucun cas du MM à IgD n'a été détecté. Nos résultats s'accordent bien aussi avec les données de l'étude marocaine de **Gaougaou et al (2014)** qui eux, ont trouvé un taux d'IgG à 56%, suivi d'IgA et les chaînes libres avec un taux de 20% et correspond notamment à l'étude de **Ngolet-Lo et al (2016)** avec plus de 68,75% d'IgG suivi de 18,75% et enfin cette étude montre un taux de chaînes légères libre à 12,50%.

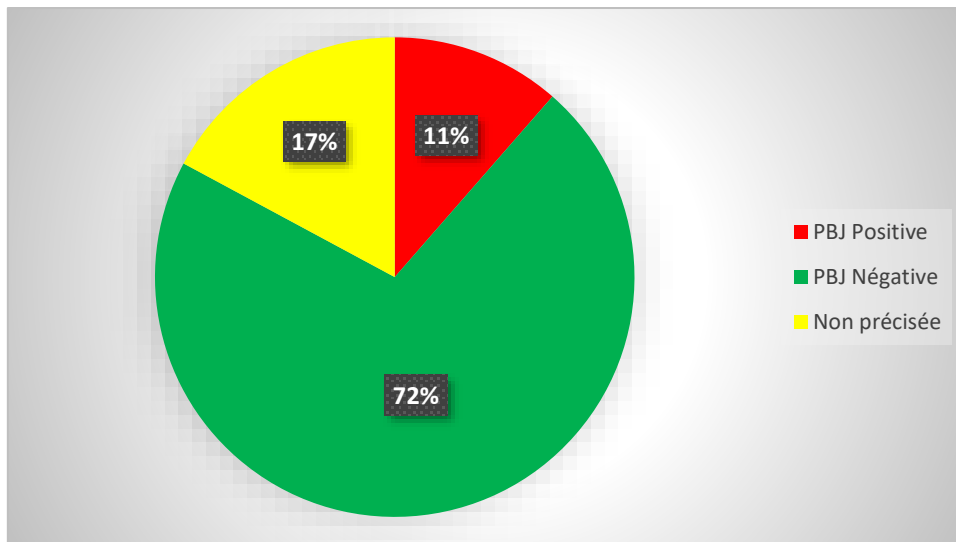
Par rapport avec le type des chaînes légères, nous avons trouvé une prédominance des chaînes légères kappa avec 42,86%, suivies des chaînes légères lambda avec 27,86%. Les résultats que nous avons établis sont similaires avec les résultats de la littérature de **Bouatay *et al* (2011)** avec 53% des chaînes légères kappa, et notamment aussi avec les résultats de **Bouaouad (2013)** avec large dominance des chaînes légères kappa (80%), et enfin nos résultats correspondent aussi d'**El-Houzi (2016)** avec un taux de 70% des chaînes légères kappa. Nous pouvons donc conclure que, pour la plupart des patients, le type prépondérant d'Ig est l'IgG, car a plupart des patients se font diagnostiquer tardivement à un stade avancé du MM.

En résumé, une immunoélectrophorèse (IEP) ou une immunofixation (IF) devrait être systématiquement réalisée devant toute anomalie de l'électrophorèse (pic monoclonal, hypogammaglobulinémie) ou devant la présence de symptômes cliniques évocateurs d'un MM. L'Ig monoclonale ne possède qu'un seul type de chaîne lourde et un seul type de chaîne légère. En ce qui concerne les chaînes légères, elles sont de type  $\kappa$  dans environ deux tiers des cas et  $\lambda$  dans environ un tiers des cas. Quant aux chaînes lourdes, il s'agit le plus souvent de chaînes  $\gamma$  dans les MM à IgG qui représentent un peu plus de 50% des cas. Dans environ 20% des cas c'est une chaîne lourde  $\alpha$  dans les MM à IgA. Plus rarement, il s'agit d'une chaîne  $\mu$  dans les MM à IgM,  $\delta$  dans les MM à IgD (1 à 2% des cas) ou exceptionnellement  $\epsilon$  (MM à IgE) (**Musset et Choquet, 2006**).

### 3-9- Protéinurie de Bence Jones

Les protéines de Bence Jones (PBJ) sont des chaînes légères libres monoclonales kappa ou lambda. Les protéinuries de Bence Jones correspondent aux chaînes légères libres synthétisées en excès par le clone plasmocytaire malin d'un myélome par exemple ; de faible poids moléculaire, elles sont filtrées par le néphron et sont néphrotoxiques. Une PBJ peut être mise en évidence pour des concentrations de protéines totales urinaires très variables, parfois même normales (**Musset et Choquet, 2006**).

Dans notre série, les résultats de cette analyse des urines n'ont pas été indiqués pour 17,14% des patients de notre série. Pour ceux dont le résultat est précisé, **71,43%** avaient une PBJ négative et **11,43%** positive (**figure 23**). Pour les quatre patients, dont le résultat est positif, pour un seul d'entre eux, la nature du composant monoclonal dans les urines a été précisé ; il s'agit de chaînes légères kappa.



**Figure 23** : répartition selon la protéinurie de Bence Jones.

La protéine de Bence Jones est une protéine particulière (chaînes légères d'immunoglobulines) qui est éliminée dans les urines en cas de gammopathie monoclonale. La présence de cette protéine contribue ainsi au diagnostic de certaines maladies (principalement le myélome). Dans un myélome déjà diagnostiqué, le taux de la protéinurie de Bence Jones permet d'évaluer l'évolution de la maladie et l'efficacité du traitement. La fréquence de la protéinurie de Bence Jones urinaire est variable selon les auteurs : selon l'étude faite par **Kyle et al (2007)**, une protéinurie de Bence-Jones positive était trouvée dans 34,3% des cas, alors que dans l'étude réalisée par **Chkir et al**, à propos de 25 cas, la PBJ était positive chez 12% des patients. D'après une étude faite par **Lyoussf et al**, 80% des cas représentaient une PBJ positive. Dans notre étude, la protéinurie de Bence Jones a été recherchée chez nos patients, elle était positive dans 11,43% des cas, nos résultats se rapprochent essentiellement de ceux rapportés par **Chkir et al (2010)**.

Au cours du MM à chaînes légères, la recherche de PBJ par électrophorèse est capitale, car le pic sérique est souvent absent sur le tracé électrophorétique. L'IEP ou l'IF identifient la nature de la chaîne légère. Notons que la plupart des bandelettes urinaires utilisées pour la recherche de protéinurie ne mettent en évidence que l'albumine et ne détectent pas les chaînes légères d'Ig (**Musset et Choquet, 2006**).



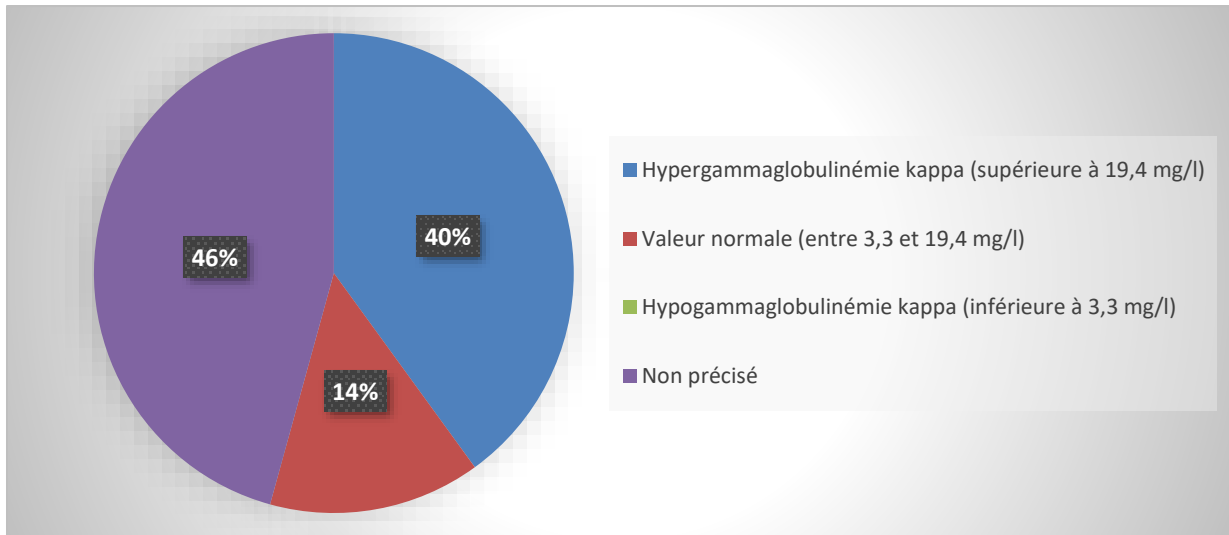
### 3-10- Dosage des chaînes légères libres sériques

Le dosage des chaînes légères libres sériques permet aussi de mesurer le taux des chaînes légères. Le taux des chaînes légères indique s'il y a un déséquilibre entre les quantités de chaque chaîne légère, ce qui peut être un signe de myélome multiple. Les immunoglobulines ont 2 types de chaînes légères : kappa et lambda. On trouve environ la même quantité de chacune de ces deux chaînes légères libres (**Musset et Choquet, 2006**).

Les valeurs normales de référence concernant ces paramètres sont comprises entre 3,3 et 19,4 mg/l pour le dosage des chaînes légères kappa, entre 5,71 et 26,30 mg/l pour le dosage des chaînes légères lambda, et enfin un rapport kappa / lambda compris entre 0,26 et 1,65.

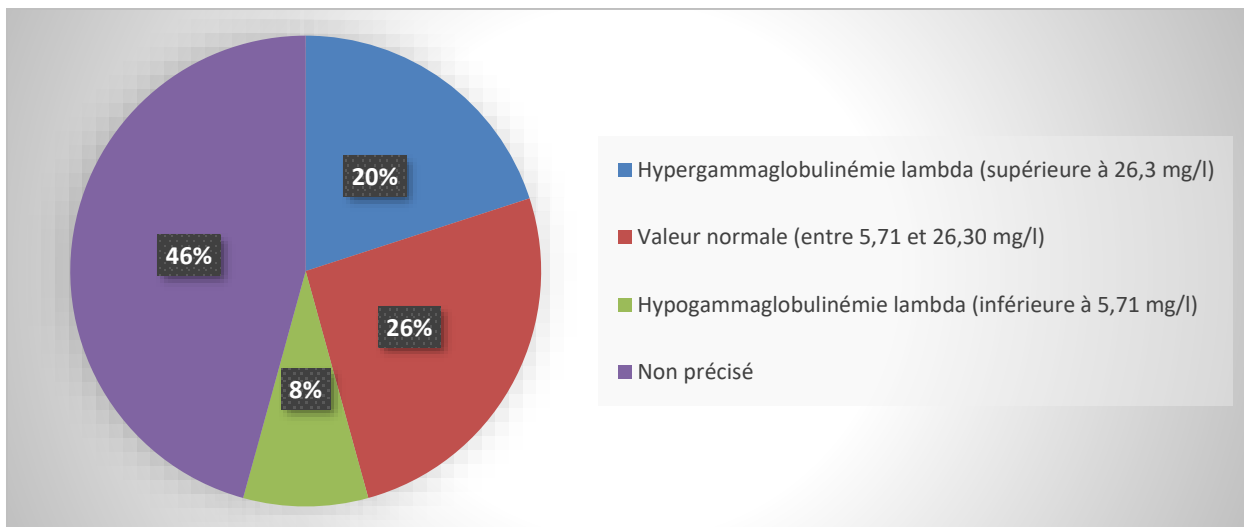
La production anormale, monoclonale, de CLL dans le MM est détectée par les modifications du rapport  $CLL\kappa/CLL\lambda$ . Des concentrations élevées des deux types de CLL avec un rapport  $\kappa/\lambda$  normal peuvent être attribuées à une insuffisance rénale ou une surproduction de CLL polyclonales lors d'un état inflammatoire. Des concentrations élevées des deux types de CLL avec un rapport  $\kappa/\lambda$  anormal laissent supposer une gammopathie monoclonale, associée ou non à une insuffisance rénale (**Bouatay et al., 2013**).

Dans notre série, le dosage des chaînes kappa, lambda, ainsi que le rapport kappa / lambda n'ont pu être établis que pour **54,29%** des patients. En effet, pour **16 patients (45,71%)**, les résultats pour ces trois paramètres ne sont pas indiqués dans les dossiers. En ce qui concerne le dosage de la chaîne légère kappa, nous avons relevé une hypergammaglobulinémie kappa avec un taux supérieur à 19,4 mg/l dans **40%** des cas, ainsi qu'une valeur normale comprise entre 3,3 et 19,4 mg/l dans **14,29%** des patients. Aucun de nos malade ne présentait une hypogammaglobulinémie kappa définie par un taux inférieur à 3,3 mg/l (**figure 24**).



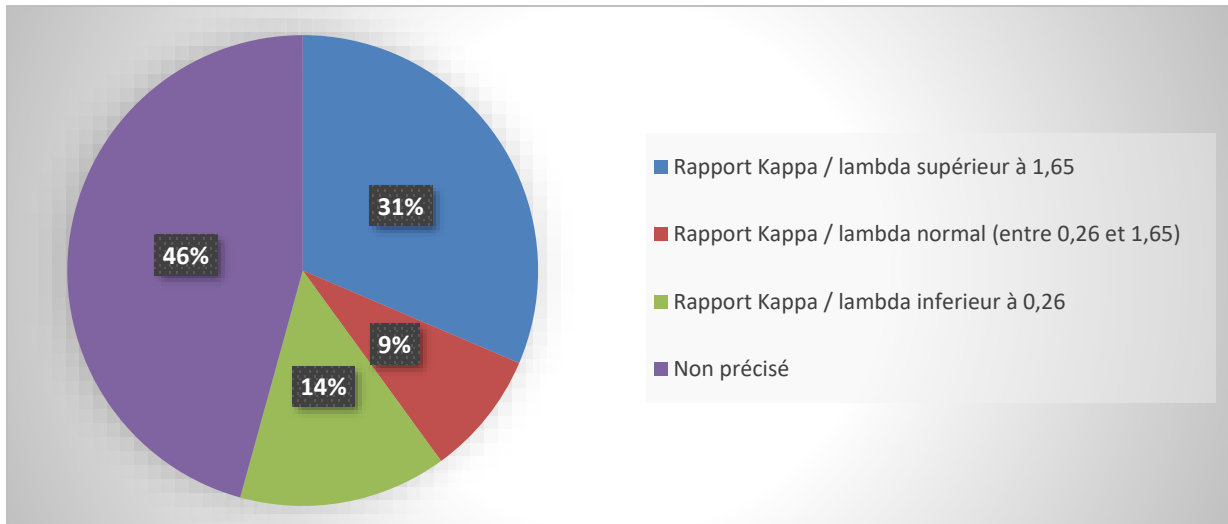
**Figure 24** : répartition selon le dosage de la chaîne légère kappa.

En ce qui concerne le dosage de la chaîne lambda, nous avons relevé une valeur normale comprise entre 5,71 et 26,30 mg/l dans **25,71%** des cas, une hypergammaglobulinémie avec un taux supérieur à 26,3 mg/l dans **20%** des cas, et une hypogammaglobulinémie lambda (inférieure à 5,71 mg/l) chez **9%** de nos patients (**figure 25**).



**Figure 25** : répartition selon le dosage de la chaîne légère lambda.

Pour le rapport kappa / lambda qui doit être compris entre 0,26 et 1,65, la norme a été constatée chez **8,57%** de nos patients. Ce rapport a été supérieur à la valeur maximale normale pour **31,43%** des patients de notre série, et pour **14,29%** la valeur de ce rapport était inférieure à la limite normale fixée à 0,26 (**figure 26**).



**Figure 26** : répartition selon le rapport kappa / lambda.

L'évaluation de la concentration de CLL par néphélométrie ou turbidimétrie nécessite l'ajout d'anticorps mono-spécifiques « coatés » sur des billes de latex. Les résultats obtenus par immuno-néphélométrie et immuno-turbidimétrie sont deux CLL. Il s'agit soit d'élévation polyclonale soit de gammopathie bi-clonale : la confrontation des résultats de l'électrophorèse et des dosages pondéraux des Ig. Concernant les deux dosages kappa et lambda, nous avons pu constater que l'hypergammaglobulinémie est supérieure à l'hypogammaglobulinémie pour les 2 dosages kappa et lambda. Selon nos résultats, plus la moitié des cas ont un rapport kappa / lambda qui est supérieur à la valeur normale. Nos résultats ont été confirmés par l'interprétation et la comparaison avec les données de la bibliographie. Globalement, nos résultats sont similaires. À titre d'exemple, l'étude de **Kyle et al (2007)** rapportent un rapport moyen de 2, celle d'**EL-Houzi (2016)**, un rapport de plus 2,3, mais dans celle de **Bouaouad et al (2011)**, la valeur moyenne de ce rapport était de 4. Cependant, dans toutes ces études, l'essentiel des patients avait un rapport supérieur à la norme maximale définie par une valeur de 1,65.

Les recommandations internationales (**IMWG, 2014**) positionnent le dosage sérique des CLL comme une alternative à l'analyse de la PBJ lors du dépistage des gammopathies monoclonales.

Pour le suivi quantitatif des patients atteints de MM, il ne peut pas remplacer l'électrophorèse des protéines, sauf dans le cas des patients pauci ou oligo-sécrétants, ainsi que chez les deux tiers des patients dits non sécrétant et pour lesquels le dosage des CLL sériques s'avère un progrès remarquable (**Bouatay et al., 2013**).

### 3-11- Dosage de la bêta-2-microglobuline

La bêta 2 microglobuline ( $\beta 2M$ ) est une chaîne polypeptidique constituant la chaîne légère des antigènes d'histocompatibilité HLA, présents à la surface de toutes les cellules nucléées. Sa concentration sérique est augmentée en cas de synthèse accrue (SIDA, proliférations monoclonales malignes de la lignée B, tumeurs solides, maladies auto-immunes, etc.) et lorsque la filtration rénale diminue (insuffisance rénale, rejet de greffe, néphrotoxicité des immunosuppresseurs utilisés dans les rejets de greffe...). Elle est indiquée dans le suivi des patients atteints de syndromes lymphoprolifératifs et des hémodialysés chroniques. Sa valeur normale de référence chez l'adulte est comprise entre 0,8 et 2,34 mg/l. La  $\beta 2$ -microglobuline sérique reflète l'importance de la masse tumorale. Néanmoins, son élévation doit toujours être interprétée en fonction de l'état de la fonction rénale. L'augmentation du taux de LDH (lactate déshydrogénases) signe le caractère prolifératif de la pathologie tumorale. Les LDH sont augmentées chez 15% à 20% des patients atteints de MM (Manier et Leleu, 2011 ; Bouatay *et al.*, 2013).

Dans notre série, le dosage de la  $\beta 2M$  a révélé une valeur supérieure à la normale ( $\beta 2M > 2,34$ ) pour **71,43%** des patients inclus dans notre étude. Pour **14,29%** d'entre eux, cette valeur se situe dans les normes ( $0,8 \leq \beta 2M \leq 2,34$ ). Aucun de nos patients n'a présenté une valeur de la  $\beta 2M$  inférieure à limite inférieure normale ( $\beta 2M < 0,8$ ). Il est à préciser que le résultat du dosage de la  $\beta 2M$  n'a pas été formulé pour **14,29%** des malades inclus dans notre prospection (figure 27).

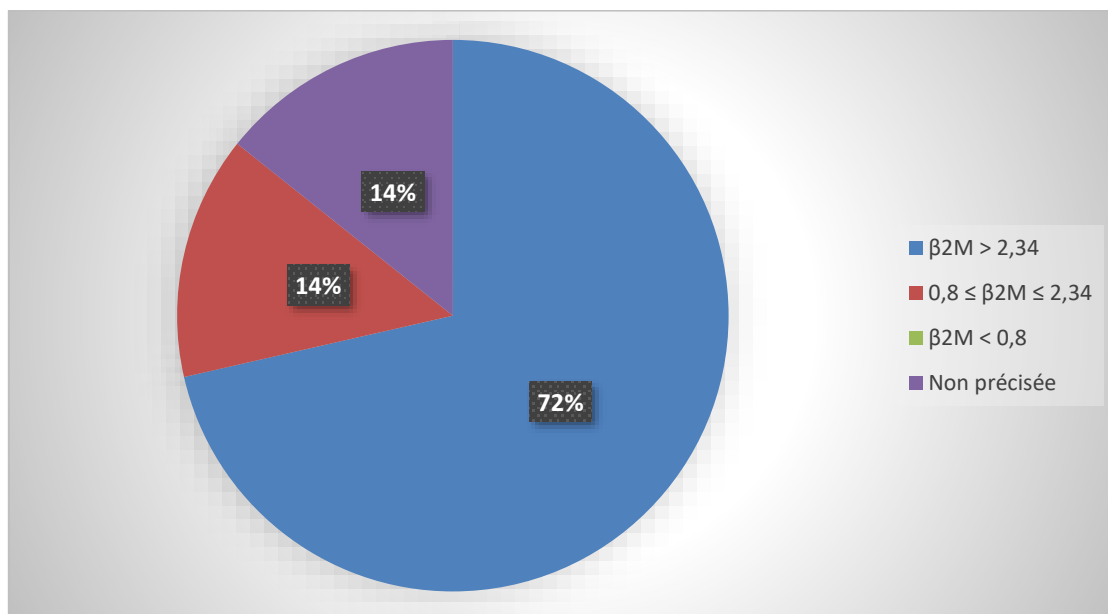


Figure 27 : répartition selon le dosage de la  $\beta 2M$ .

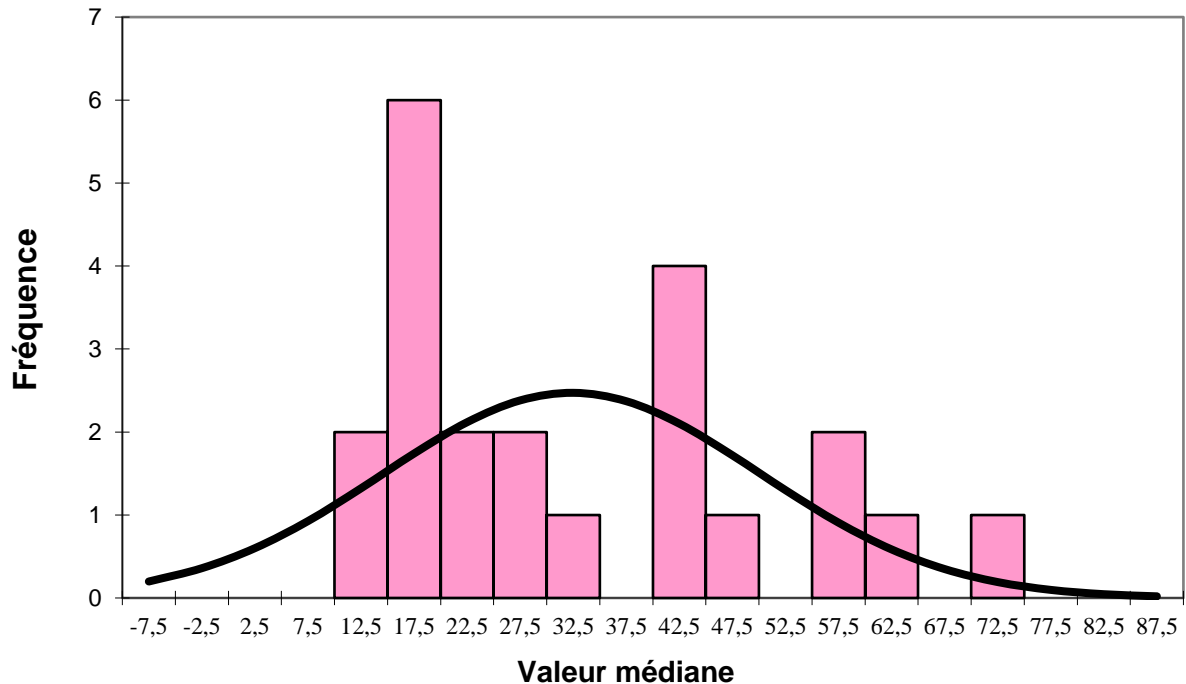
Les résultats que nous avons identifié concernant le dosage de la  $\beta$ 2M sont similaires aux résultats de qui a trouvé plus de 52% des patients avec un dosage supérieur à 3,5 mg/l. Nos résultats sont aussi proches de ceux de **Mateo *et al* (2008)**, **Moreau *et al* (2004)** et **Nowakowski *et al* (2005)**. Environ 34,2% des patients ont un résultat supérieur à 6mg/l et ces résultats-là sont similaires à d'autres rapports, notamment celui de **Chombart *et al* (2005)** avec 27,7% et aussi **Chkir *et al* (2010)** avec 20% et **Bouataya *et al* (2013)** avec 28,6% des patients qui ont plus de 6%. Si la valeur de la  $\beta$ 2M est inférieure à 6 mg/l, la médiane de survie est de 46 mois, alors qu'elle n'est plus que de 18 mois s'il est supérieur à 6 mg/l.

### 3-12- Plasmocytose médullaire

Dans la moelle osseuse normale, les plasmocytes représentent moins de 0,5% des éléments nucléés. Ce contingent est augmenté dans le MM, dans la plupart des cas supérieur à 10%, et pouvant atteindre 90% voire plus (**annexe III**). Notons que la plasmocytose médullaire peut également être augmentée dans d'autres situations, comme lors d'infections chroniques ou de maladies auto-immunes. L'infiltration plasmocytaire médullaire dans le MM n'est pas forcément homogène. Les plasmocytes tumoraux s'agrègent pour former des colonies (ou clusters). Le pourcentage de plasmocytes peut donc varier de façon significative selon le site d'aspiration et parfois même la moelle paraît normale. Il peut alors être nécessaire de refaire la ponction de moelle dans un autre territoire, ou de réaliser une Biopsie Ostéo-Médullaire (BOM) (**Manier et Leleu, 2011**).

Le myélogramme par ponction sternale est un examen cytologique qui permet une appréciation quantitative et qualitative des constituants de la moelle hématopoïétique. L'un des critères majeurs du diagnostic de myélome repose sur le résultat d'un myélogramme avec la présence de plasmocytes dystrophiques et/ou à un taux supérieur à 10%.

Dans notre série, les résultats du myélogramme n'ont été précisés que pour **62,86%** des patients. Pour **37,14%**, cette information n'est pas mentionnée dans le dossier du malade. Pour les 22 cas de MM dont cette information est mentionnée, la totalité affiche une plasmocytose médullaire supérieure à la normale. Cette plasmocytose était en moyenne de **32,36%  $\pm$  17,75** avec des extrêmes allant de 12 à 72% (**figure 28**).



**Figure 28** : répartition selon la plasmocytose médullaire.

Les résultats que nous avons trouvé dans notre série de MM rejoignent ceux rapportés par de nombreuses études, notamment celle de **Bouaouad *et al* (2011)** avec plus de 40% des patients qui ont une plasmocytose variable entre 30 et 60%, et aussi celle de **Dos Santos *et al* (2018)** avec un taux moyen de 35,8%. D'autres études publiées comme celles d'**EL-Houzi (2016)** et **Morlon (2010)** avec plus de 45% et 82% des plasmocytes, les résultats d'**El-Mezouari (2010)** étaient également similaires aux nôtres. En effet, plus de 40% des patients ont aussi une plasmocytose variable entre 30% et 60%.

La morphologie des plasmocytes malins est très variable. Elle peut être proche de la forme non tumorale ou, au contraire, s'en distinguer très nettement. De nombreuses anomalies peuvent être observées, mais elles ne sont pas indispensables au diagnostic.

Les autres lignées cellulaires peuvent être diminuées en fonction de l'importance de l'envahissement plasmocytaire. De discrets signes de dysgranulopoïèse (quelques granulocytes hypogranuleux) peuvent être observés. Une dysérythropoïèse peut également être observée (cytoplasmes lacunaires, quelques mégalo blastses), d'étiologie mixte, inflammatoire et par carence en folates. Un syndrome myélodysplasique vrai peut être associé à un MM au diagnostic (1 à 2% des cas) ou en fin d'évolution de la pathologie (**Manier et Leleu, 2011**).

### 3-13- Taux de plaquettes

Une thrombopénie inférieure à 100 G/l est observée dans 5% des cas au diagnostic et plus fréquemment dans les formes évoluées de la maladie. L'apparition d'une thrombopénie reflète généralement un degré important d'infiltration médullaire. Une neutropénie est également possible, mais rare, dans les stades tardifs de la pathologie (Manier et Leleu, 2011).

La détermination du nombre de plaquettes se fait à partir des résultats de la FNS. Dans notre série, un taux de plaquette normal ( $150 \leq \text{PLT} \leq 450 \times 10^9$ ) a été relevé sur 57,14% des patients inclus dans notre étude. Une thrombopénie ( $\text{PLT} < 150 \times 10^9$ ) a été constatée chez 37,14%, alors qu'une thrombocytose ( $\text{PLT} > 450 \times 10^9$ ) a été observée chez 5,71% (figure 29).

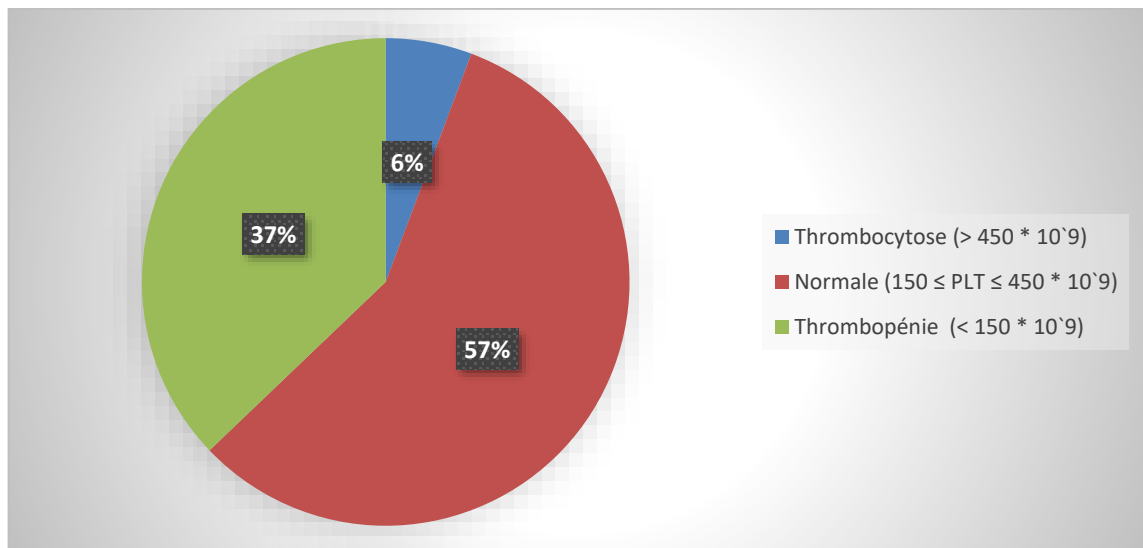


Figure 29 : répartition selon le taux de plaquettes.

Le taux de plaquettes est souvent normal dans le cadre d'un MM. La thrombopénie qui désigne une diminution du nombre de plaquettes sanguines constitue un facteur de pronostic majeur de cette hémopathie. Elle est généralement observée dans la phase avancée de la maladie ou chez les patients sous chimiothérapie. Une thrombopénie a été retrouvée chez 37,14% des patients inclus dans notre étude. Une comparaison avec les autres études nous montre que ce taux n'est pas différent des résultats trouvés ailleurs. En effet, dans l'étude de Gaougaou *et al* (2014) on retrouve un taux de 22%, et dans celle de de Kyle *et al* (2007) on retrouve un taux de 18%.

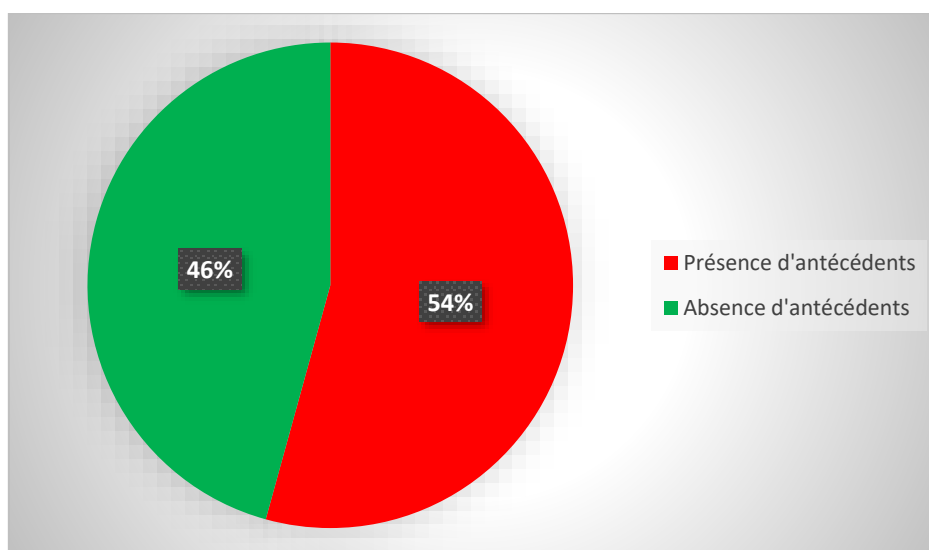
Le nombre de lymphocytes est normal ou parfois diminué. Le passage des plasmocytes malins dans la circulation sanguine est rare. Néanmoins, dans 2% des MM au diagnostic, les plasmocytes représentent plus de 20% des cellules du sang circulant, ou plus de 2 G/l, définissant la leucémie à plasmocytes primitive. Lorsque cette plasmocytose sanguine importante est observée au cours de l'évolution du MM (2% des cas de MM également), on parle de PCL secondaire (**Manier et Leleu, 2011**).

Enfin, notons que l'observation du frottis sanguin montre des globules rouges en rouleaux. Ce phénomène est dû à l'hypergammaglobulinémie et est lié à l'accélération de la VS. Il est observé chez plus de 60% des patients atteints de MM (**Bouatay et al., 2013**).

#### 4- Antécédents familiaux

Bien qu'il ne s'agit pas d'une maladie héréditaire, le risque est tout de même plus élevé lorsqu'un membre de la famille du premier degré en est atteint. De plus, il existe des familles avec plusieurs individus atteints d'un MM. Néanmoins, il n'y a aucune preuve tangible de l'existence d'un facteur héréditaire mendélien dans le MM (**Manier et al., 2019**). Comme la majorité des cancers, le MM est une maladie génétique. En effet, plusieurs anomalies génétiques récurrentes ont été documentées.

La présence d'antécédents familiaux de cancers hématologiques en général et de myélome multiple en particulier, a été prospectée. Environ **54,29%** déclarent présenter des antécédents familiaux d'hémopathies malignes, alors que **45,71%** ont rapporté l'absence d'antécédent familial d'une maladie quelconque (**figure 30**).



**Figure 30** : répartition selon la présence d'antécédents familiaux.



Parmi les 35 patients, **45,71%** ne possèdent aucun antécédent, ni familial ni médical, alors que **54,29%** déclarent présenter des antécédents familiaux d'hémopathies malignes. Ces résultats sont en accord avec une étude faite au Brésil par **Moreira** qui a trouvé 72% des patients, atteints de myélome multiple, avec des maladies chroniques telles que l'hypertension artérielle et le diabète. Les résultats d'**El Khalifa (2017)** confirment aussi la relation de l'HTA avec le MM avec une fréquence élevée, soit 50% des cas. Selon **Hervé Avet-Loiseau**, il existe de rares formes familiales, et on constate en effet que dans les familles où un membre est (ou a été) atteint d'un myélome, les autres membres de la famille ont un risque plus élevé d'être touchés. Ceci dit, dans la grande majorité des cas de myélome, on ne retrouve pas d'antécédents familiaux.

L'existence de rares cas familiaux laisse supposer la présence de facteurs de prédisposition génétique (**Lynch et al., 2008**). De larges études de séquençage de type GWAS (Genome Wide Association Study) ont permis d'identifier des variants héréditaires corrélés à un risque de survenue de MM. En particulier, sept locus sont associés à environ 13% du risque familial de développer un MM (**Neuse et al., 2020**).

**Conclusion**  
**et**  
**Perspectives**

Le MM est une prolifération clonale de plasmocytes au niveau médullaire, sécrétant ou non, une Ig (ou un fragment d'Ig) monoclonale. Il représente 10% des hémopathies malignes et 1% de tous les cancers. Malgré le fait que c'est une pathologie relativement rare, son incidence a connu une recrudescence inquiétante ces dernières années. Deux raisons probables à cela : d'une part, sachant que c'est une pathologie rare, mais qui touche en grande majorité les sujets âgés, cela explique que son incidence augmente avec le vieillissement de la population. D'autre part, l'imputation de facteurs de risque environnementaux, particulièrement chimiques, a été fortement évoquée dans sa genèse, sans que ceux-là puissent être incriminés avec certitude. Dans notre pays, les connaissances acquises sur l'épidémiologie du MM sont parcellaires, et ce même si plusieurs études ont été faites à l'échelon de certaines wilayas et régions, néanmoins elles restent éparpillées.

Le MM est une maladie très hétérogène avec des évolutions cliniques extrêmement variables. En effet, la prolifération plasmocytaire maligne résonne sur le plan hématologique, biochimique et rhumatologique, avec des effets graves puisque, malgré les améliorations thérapeutiques réelles de ces dernières années, la rechute de la maladie est inéluctable, et le MM reste incurable à l'heure actuelle. Le MM est globalement une hémopathie maligne au pronostic sombre. En effet, la survie médiane n'excède pas cinq à sept ans, néanmoins ce pronostic change selon les malades : certains décèdent en quelques mois, d'autres, au contraire, ont une survie supérieure à dix ans. Malgré les percées de la recherche médicale et biologique, le diagnostic du MM à un stade précoce demeure très difficile, et ce en dépit du fait que les patients présentent tous des analyses uniques. Comme cela a été observé dans notre série, 80% des patients sont au stade III de la maladie, 2,86% au stade I, et aucun n'est au stade intermédiaire (II).

Le diagnostic du MM repose sur la l'exploration du composant monoclonal dans le sang et les urines. Les techniques utilisées sont l'électrophorèse des protéines sériques (EPS) et urinaires (EPU) pour quantifier le pic et l'immunofixation du sérum et des urines pour l'identifier. La prospection d'une plasmocytose médullaire supérieure à 10% est évaluée sur myélogramme et permet de confirmer l'atteinte. Pour apprécier l'urgence de la prise en charge, d'autres examens sont effectués : un hémogramme à la recherche d'une anémie typiquement normochrome, normocytaire et plus rarement leucopénie et/ou thrombopénie, une créatininémie pour la recherche d'une insuffisance rénale, ainsi que la calcémie et l'albuminémie pour rechercher une éventuelle hypercalcémie liée à l'ostéolyse.

À l'instar de ce qui se fait habituellement pour toutes les hémopathies malignes, l'analyse cytogénétique est indispensable pour la prise en charge du MM, particulièrement pour le pronostic et la thérapeutique. Pour le MM, le caryotype conventionnel est difficile à réaliser en raison de l'index prolifératif très faible des plasmocytes. De ce fait, la FISH est l'examen de référence. Malheureusement, caryotype classique et FISH ne sont pas pratiqués en Algérie, alors qu'ils devraient être adoptés en routine dans toutes les structures de santé spécialisées dédiées à la prise en charge du MM. Il est à signaler également que dans les nouvelles recommandations de prise en charge du MM (IMWG, 2014), la cytogénétique représente un élément de pronostic majeur.

La particularité génétique du MM, contrairement aux leucémies, réside dans le fait qu'il n'existe pas d'anomalie(s) spécifique(s), mais un haut niveau de mutations. Un certain nombre d'entre elles sont importantes à déterminer, particulièrement pour établir le pronostic, apprécier l'efficacité des traitements ciblés et suivre la maladie résiduelle. L'analyse génétique des plasmocytes tumoraux ont permis de mettre en exergue l'origine sous-jacente de l'hétérogénéité biologique du MM. Les nouvelles techniques de cytogénétique (notamment la FISH et la CGH) et de biologie moléculaire (particulièrement la GEP) ont démontré l'existence de sous-clones plasmocytaires et caractérisé des anomalies primitives et secondaires. Elles ont conduit à définir des groupes de patients à bas ou haut risque de progression et d'identifier des altérations géniques responsables de la résistance au traitement. Pendant longtemps, les stratégies thérapeutiques du MM n'ont pas pris en considération l'hétérogénéité clinique et biologique, et notamment celle par rapport à la survie qui peut être prédite sur la base de plusieurs paramètres pronostiques. Longtemps traité par l'association classique agents alkylants et corticoïdes, la prise en charge du MM a connu ces dernières années des avancées concrètes ayant conduit à l'arrivée en masse de molécules innovantes qui ont transformé le pronostic de la maladie. En effet, les inhibiteurs du protéasome et des immunomodulateurs constituent aujourd'hui, à côté de l'autogreffe, la meilleure des lignes thérapeutiques du MM en termes d'efficacité. Par ailleurs, la prise en charge du myélome multiple fait l'objet de recommandations revisitées et actualisées continuellement. Toutes ces recommandations sont pour une approche personnalisée de la prise en charge établie en fonction d'une « cartographie pronostique » prenant en considération les données cliniques, biologiques, immunologiques et cytogénétiques et moléculaires des patients.

À la lumière de ce modeste travail de recherche, nous voyons comme perspectives d'avenir des actions qui peuvent être menées sur les points suivants :

- Nous espérons à l'avenir que l'archivage des dossiers des patients soit standardisé et amélioré. Un bon archivage des dossiers médicaux avec des fiches cliniques et biologiques bien établies et dûment remplies permettra de faciliter un travail de recherche épidémiologique prospectif ou rétrospectif.
- La mise en place d'études épidémiologiques à grande échelle (nationale, multicentriques) pour évaluer le profil de cette hémopathie en Algérie. Ces études doivent prospecter l'implication de facteurs de risque génétiques et environnementaux dans le développement du MM.
- La mise en place et l'utilisation en routine de la cytogénétique classique et moléculaire (FISH) pour la prise en charge correcte des patients atteints de MM.
- La mise en place et l'utilisation des techniques de biologie moléculaire pour rechercher les mutations associées au MM, particulièrement celles à impact pronostic.
- Faciliter l'accès des patients MM algériens aux thérapeutiques ciblées, actuellement en usage à l'étranger, et qui ont démontré leurs efficacités dans l'amélioration de la prise en charge de cette hémopathie.

# Références bibliographiques

1. **Alexander, D. D., Mink, P. J., Adami, H. O., Cole, P., Mandel, J. S., Oken, M. M., & Trichopoulos, D. (2007).** Multiple myeloma: a review of the epidemiologic literature. *International journal of cancer*, 120(S12), 40-61.
2. **Amine, B., Benbouazza, K., Harzy, T., Rahmouni, R., Guedira, N., Lazrak, N., & Hajjaj-Hassouni, N. (2004).** Le myélome multiple à Ig D Kappa: une nouvelle observation. *Revue du rhumatisme*, 71(7), 617-619.
3. **Ansel, K. M., & Cyster, J. G. (2001).** Chemokines in lymphopoiesis and lymphoid organ development. *Current opinion in immunology*, 13(2), 172-179.
4. **Arock, M., Chemla, G., & Chemla, J. P. (2008).** Manuel du logiciel. Aide au diagnostic en hématologie (ADH). *Autoformation et aide au diagnostic en hématologie avec le logiciel ADH*, 227-228.
5. **Avet-Loiseau, H., Leleu, X., Roussel, M., Moreau, P., Guerin-Charbonnel, C., Caillot, D., ... & Harousseau, J. L. (2010).** Bortezomib plus dexaméthasone induction improves outcome of patients with t (4; 14) myeloma but not outcome of patients with del (17p). *Journal of Clinical Oncology*, 28(30), 4630-4634.
6. **Avet-Loiseau, H. (2018).** Biologie du myélome multiple: utilité clinique. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 202(5-6), 923-934.
7. **Avet-Loiseau, H., & Corre, J. (2019).** Cytogénétique et génétique moléculaire du myélome multiple. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2019(511), 50-57.
8. **Bahamida, B., Saidani, M., Slimani, M., Toumi, C., Boukhelif, C., & Benabadji, M. (2015).** Myélome multiple et atteinte rénale: étude descriptive à propos de 92 cas. *Néphrologie & Thérapeutique*, 11(5), 432-433.
9. **Barwick, B. G., Gupta, V. A., Vertino, P. M., & Boise, L. H. (2019).** Cell of origin and genetic alterations in the pathogenesis of multiple myeloma. *Frontiers in immunology*, 10, 1121.
10. **Beauvillain, C., Renier, G., Jeannin, P., Ifrah, N., & Chevaller, A. (2008).** Apport diagnostique du dosage des chaînes légères libres sériques d'immunoglobulines pour l'exploration des gammopathies monoclonales. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2008(404), 37-50.
11. **Becker, N. (2011).** Epidemiology of multiple myeloma. *Multiple myeloma*, 25-35.
12. **Berthet J. (2011).** Les plaquettes sanguines: cellules inflammatoires de l'immunité. Éditions Univ Européenne (15 février 2011). ISBN-13 : 978-6131563638. 212 pages.

13. **Binder, M., Rajkumar, S. V., Ketterling, R. P., Greipp, P. T., Dispenzieri, A., Lacy, M. Q., ... & Kumar, S. K. (2017).** Prognostic implications of abnormalities of chromosome 13 and the presence of multiple cytogenetic high-risk abnormalities in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood cancer journal*, 7(9), e600-e600.
14. **Bolli, N., Avet-Loiseau, H., Wedge, D. C., Van Loo, P., Alexandrov, L. B., Martincorena, I., ... & Munshi, N. C. (2014).** Heterogeneity of genomic evolution and mutational profiles in multiple myeloma. *Nature communications*, 5(1), 1-13.
15. **Bouaouad, M. (2011).** Myelome multiple: Données cliniques et thérapeutiques à propos de 40 cas colligés à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V-Rabat. *Médecin. Maroc: université de Mohammed V faculté de médecine et pharmacie-rabat*.
16. **Bouatay, A., Hizem, S., Youssef, Y. B., Sayari, F., Braham, N., Khélif, A., & Kortas, M. (2013).** Myélome multiple: aspect clinique, diagnostic biologique et pronostic. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 28(1), 30-35.
17. **Brahem, M., Jguirim, M., Klii, R., Mhenni, A., Laataoui, S., Younes, M., ... & Bergaoui, N. (2015).** Myélome multiple: étude descriptive de 94 cas. *La Revue de Médecine Interne*, 36, A139-A140.
18. **Burmester, G. R., Pezzutto, A., & Van Endert, P. (2000).** Atlas de poche d'immunologie (French).
19. **Campo, E., Harris, N. L., Jaffe, E. S., Pileri, S. A., Stein, H., Thiele, J., & Vardiman, J. W. (2008).** *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues* (Vol. 2, p. 439). S. H. Swerdlow (Ed.). Lyon, France: International agency for research on cancer.
20. **Castella, M., Fernández de Larrea, C., & Martín-Antonio, B. (2018).** Immunotherapy: a novel era of promising treatments for multiple myeloma. *International journal of molecular sciences*, 19(11), 3613.
21. **Chaïbi, P., Merlin, L., Martin, Y., & Piette, F. (2000).** Myélome et dysglobulinémie monoclonale. *La Revue de gériatrie*, 25(4), 251.
22. **Chkir, S., Ezzeddine, M., & Baklouti, S. (2010).** Le myélome multiple: à propos de 25 cas. *Annales de gériatrie*, 3(1), 41-44.
23. **Chombart, B., Gagneux-Lemoussu, L., Eschard, J. P., Ackah-Miezan, S., Novella, J. L., Brochot, P., ... & Etienne, J. C. (2005).** Facteurs pronostiques du myélome utilisables en pratique courante: suivi sur dix ans de 148 malades âgés de plus de 55 ans. *Revue du rhumatisme*, 72(12), 1299-1305.



24. **Chretien, M. L., Corre, J., Lauwers-Cances, V., Magrangeas, F., Cleynen, A., Yon, E., ... & Avet-Loiseau, H. (2015).** Understanding the role of hyperdiploidy in myeloma prognosis: which trisomies really matter?. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 126(25), 2713-2719.
25. **Cleynen, A., Samur, M., Perrot, A., Buisson, L., Maheo, S., Fulciniti, M., ... & Corre, J. (2018).** Variable BCL2/BCL2L1 ratio in multiple myeloma with t (11; 14). *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 132(26), 2778-2780.
26. **Corre, J., Munshi, N., & Avet-Loiseau, H. (2015).** Genetics of multiple myeloma: another heterogeneity level?. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 125(12), 1870-1876.
27. **Dos Santos, S. (2018).** Évaluation pronostique des anomalies du chromosome 1 dans le myélome multiple cohorte du CHRU de Brest de 2012 à 2017.
28. **Durie, B. G., & Salmon, S. E. (1975).** A clinical staging system for multiple myeloma correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*, 36(3), 842-854.
29. **El Houzi, A. (2010).** Myélome multiple à propos de 40 cas. Université Cadi Ayyad - Faculté de médecine et de pharmacie Marrakech. Thèse de Doctorat en ligne.
30. **El Husseiny, N. M., Kasem, N., Abd El Azeim, H., & Mattar, M. W. (2014).** Multiple myeloma: a descriptive study of 217 Egyptian patients. *Annals of hematology*, 93(1), 141-145.
31. **EL Mezouar, I. (2010).** Myélome multiple (à propos de 58 cas). Université Sidi Mohammed Ben Abdellah - faculté de médecine et de pharmacie Fès. Thèse de Doctorat en ligne.
32. **Feinman, R., Sawyer, J., Hardin, J., & Tricot, G. (1997).** Cytogenetics and molecular genetics in multiple myeloma. *Hematology/Oncology Clinics*, 11(1), 1-25.
33. **Feuillard, J., Schuhmacher, M., Kohanna, S., Asso-Bonnet, M., Ledeur, F., Joubert-Caron, R., ... & Raphaël, M. (2000).** La perte inductible de l'activité NF-κB est associée à l'apoptose et à la régulation négative de Bcl-2 dans les lymphocytes B transformés par le virus d'Epstein-Barr. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 95 (6), 2068-2075.
34. **Fonseca, R., Oken, M. M., Harrington, D., Bailey, R. J., Van Wier, S. A., Henderson, K. J., ... & Dewald, G. W. (2001).** Deletions of chromosome 13 in multiple myeloma identified by interphase FISH usually denote large deletions of the q arm or monosomy. *Leukemia*, 15(6), 981-986.

35. **Gaougaou, N., Bahri, L., Quessar, A., Benchekroun, S., El Bakkouri, J., Riyad, M., & Fellah, H. (2014).** Présentation épidémiologique, clinique, biologique et pronostique du myélome multiple à Casablanca (Maroc). *Journal Africain du Cancer/African Journal of Cancer*, 6(3), 159-165.
36. **Ghosh, N., & Matsui, W. (2009).** Cancer stem cells in multiple myeloma. *Cancer letters*, 277(1), 1-7.
37. **Ghriss, N., Hajjem, A., Atig, A., Jaouadi, S., Bouker, A., Ali, E. B. H., ... & Ghannouchi, N. (2018).** L'hypogammaglobulinémie dans un service de médecine interne: à propos de 48 cas. *La Revue de Médecine Interne*, 39, A240.
38. **Gilles, R., & Anctil, M. (2006).** *Physiologie animale*. De Boeck Supérieur.
39. **Greipp, P. R., Miguel, J. S., Durie, B. G., Crowley, J. J., Barlogie, B., Bladé, J., ... & Westin, J. (2005).** International staging system for multiple myeloma. *Journal of clinical oncology*, 23(15), 3412-3420.
40. **Gros, F., Fournel, S., Liégeois, S., Richard, D., & Soulas-Sprauel, P. (2018).** *Atlas d'immunologie: De la détection du danger à l'immunothérapie*. Dunod.
41. **Hebraud, B., Magrangeas, F., Cleynen, A., Lauwers-Cances, V., Chretien, M. L., Hulin, C., ... & Avet-Loiseau, H. (2015).** Role of additional chromosomal changes in the prognostic value of t (4; 14) and del (17p) in multiple myeloma: the IFM experience. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 125(13), 2095-2100.
42. **Hu, Y., Chen, W., & Wang, J. (2019).** Progress in the identification of gene mutations involved in multiple myeloma. *OncoTargets and therapy*, 12, 4075.
43. **Jovanović, K. K., Escure, G., Demonchy, J., Willaume, A., Van de Wyngaert, Z., Farhat, M., & Manier, S. (2019).** Deregulation and targeting of TP53 pathway in multiple myeloma. *Frontiers in oncology*, 8, 665.
44. **Kapoor, P., Kumar, S., Fonseca, R., Lacy, M. Q., Witzig, T. E., Hayman, S. R., ... & Rajkumar, S. V. (2009).** Impact of risk stratification on outcome among patients with multiple myeloma receiving initial therapy with lenalidomide and dexamethasone. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 114(3), 518-521.
45. **Kapoor, P., Fonseca, R., Rajkumar, S. V., Sinha, S., Gertz, M. A., Stewart, A. K., ... & Kumar, S. (2010, June).** Evidence for cytogenetic and fluorescence in situ hybridization risk stratification of newly diagnosed multiple myeloma in the era of novel therapies. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 85, No. 6, pp. 532-537). Elsevier.

46. Klein, U., Casola, S., Cattoretti, G., Shen, Q., Lia, M., Mo, T., ... & Dalla-Favera, R. (2006). Transcription factor IRF4 controls plasma cell differentiation and class-switch recombination. *Nature immunology*, 7(7), 773-782.
47. Kumar, S. K., & Rajkumar, S. V. (2018). The multiple myelomas-current concepts in cytogenetic classification and therapy. *Nature reviews Clinical oncology*, 15(7), 409-421.
48. Kyle, R. A., Yee, G. C., Somerfield, M. R., Flynn, P. J., Halabi, S., Jagannath, S., ... & Anderson, K. (2007). American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*, 25(17), 2464-2472.
49. Lakshman, A., Painuly, U., Rajkumar, S. V., Ketterling, R. P., Kapoor, P., Greipp, P. T., ... & Kumar, S. K. (2019). Impact of acquired del (17p) in multiple myeloma. *Blood advances*, 3(13), 1930-1938.
50. Lapalus, E., & Chevaller, A. (2000). Diagnostic biologique d'une immunoglobuline monoclonale. *Revue Française des Laboratoires*, 2000(327), 67-74.
51. LeBien, T. W., & Tedder, T. F. (2008). B lymphocytes: how they develop and function. *Blood*, 112(5), 1570-1580.
52. Lee, S., Choe, J. W., Kim, H. K., & Sung, J. (2011). High-sensitivity C-reactive protein and cancer. *Journal of epidemiology*, 1102220216-1102220216.
53. Lee, H. S., Min, C. K., Lee, J. J., Kim, K., Kim, S. J., Yoon, D. H., ... & Korean Multiple Myeloma Working Party (KMMWP. (2016). The clinical impact of thalidomide maintenance after autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma in real clinical practice of Korea. *Annals of hematology*, 95(6), 911-919.
54. Lentzsch, S. (Ed.). (2013). *Genetic and molecular epidemiology of multiple myeloma*. Springer Science & Business Media.
55. Lodé, L., Wuillème, S., & Avet-Loiseau, H. (2005). Facteurs pronostiques biologiques dans le myélome multiple. *Hématologie*, 11(5), 346-350.
56. Lynch, H. T., Ferrara, K., Barlogie, B., Coleman, E. A., Lynch, J. F., Weisenburger, D., ... & Thomé, S. (2008). Familial myeloma. *New England Journal of Medicine*, 359(2), 152-157.

57. **Mailankody, S., Pfeiffer, R. M., Kristinsson, S. Y., Korde, N., Bjorkholm, M., Goldin, L. R., ... & Landgren, O. (2011).** Risk of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes after multiple myeloma and its precursor disease (MGUS). *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 118(15), 4086-4092.
58. **Manier, S., & Leleu, X. (2011).** Myélome multiple: diagnostic clinique et perspective de traitement. Recommandations de l'International Myeloma Working Group (IMWG). *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 26(3), 125-136.
59. **Manier, S., de la Contrie, M. D. C., Hieulle, J., Daniel, A., & Facon, T. (2019).** Myélome multiple: des critères diagnostiques et pronostiques renouvelés et de forts espoirs thérapeutiques. *La Presse Médicale*, 48(7-8), 825-831.
60. **Manser, T. (2004).** Textbook germinal centers?. *The Journal of Immunology*, 172(6), 3369-3375.
61. **Marfaing-Koka, A. (1998).** Les chimiokines. *Revue Française des Laboratoires*, 1998(308), 37-44.
62. **Medina, K. L., Pongubala, J. M., Reddy, K. L., Lancki, D. W., DeKoter, R., Kieslinger, M., ... & Singh, H. (2004).** Assembling a gene regulatory network for specification of the B cell fate. *Developmental cell*, 7(4), 607-617.
63. **Morgan, G. J., Walker, B. A., & Davies, F. E. (2012).** The genetic architecture of multiple myeloma. *Nature Reviews Cancer*, 12(5), 335-348.
64. **Morlon, L. (2010).** *Intérêt de l'immunophénotypage plasmocytaire dans le myélome multiple* (Doctoral dissertation, UHP-Université Henri Poincaré).
65. **Mufti, G. J., Flandrin, G., Schaefer, H. E., Sandberg, A. A., Kanfer, E. J., & Bryon, P. A. (1997).** An atlas of malignant haematology: cytology, histology, and cytogenetics. *Hématologie*, 3(5), 478-0.
66. **Murray, P. R., Rosenthal, K. S., & Pfaller, M. A. (2020).** *Medical Microbiology E-Book*. Elsevier Health Sciences.
67. **Musset, L., & Choquet, S. (2006).** Dosage sérique des chaînes légères libres (CLL) d'immunoglobulines: de la biologie à la clinique. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 21(5), 270-278.
68. **Narquin, S., Ingrand, P., Azais, I., Delwail, V., Tomowiak, C., Vialle, R., ... & Tasu, J. P. (2013).** Comparaison de l'IRM de diffusion corps entier et du bilan radiologique standard dans le staging du myélome. *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle*, 94(6), 645-652.

69. Neuse, C. J., Lomas, O. C., Schliemann, C., Shen, Y. J., Manier, S., Bustoros, M., & Ghobrial, I. M. (2020). Genome instability in multiple myeloma. *Leukemia*, 34(11), 2887-2897.
70. Ngolet, L., Kocko, I., Galiba, F. A. T., Ockouango, J., & Dokekias, A. E. (2016). Parcours préhospitalier du patient ayant un myélome multiple à Brazzaville. *Health Sciences and Disease*, 17(3).
71. Ngolet, L. O., Kocko, I., Atipo, F. O. G., Ova, J. D. G. O., Dokekias, A. E., & Ntsiba, H. (2017). Le myélome multiple symptomatique à Brazzaville: A propos de 40 cas. *Annale des Sciences de la Santé*, 16(1).
72. O. Decaux, O., Lodé, L., Minvielle, S., & Avet-Loiseau, H. (2007). Genetic abnormalities in multiple myeloma: role in oncogenesis and impact on survival. *La Revue de medecine interne*, 28(10), 677-681.
73. Old, E. (2021). Observatoire de la santé mondiale. *Cancer*.
74. Ouédraogo, P. V., Boudzoumou, B. D. E., Nahantchi, A., & Ndiaye, M. (2018). Un infarctus cérébral révélant un myélome multiple. *NPG Neurologie-Psychiatrie-Gériatrie*, 18(105), 170-173.
75. Ozaki, S., Handa, H., Saitoh, T., Murakami, H., Itagaki, M., Asaoku, H., ... & Shimizu, K. (2015). Trends of survival in patients with multiple myeloma in Japan: a multicenter retrospective collaborative study of the Japanese Society of Myeloma. *Blood cancer journal*, 5(9), e349-e349.
76. Packard, E., Shahid, Z., Groff, A., Patel, R., & Jain, R. (2019). Multiple Myeloma in an Agricultural Worker Exposed to Pesticides. *Cureus*, 11(5).
77. Palumbo, A., Avet-Loiseau, H., Oliva, S., Lokhorst, H. M., Goldschmidt, H., Rosinol, L., ... & Moreau, P. (2015). Revised international staging system for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. *Journal of clinical oncology*, 33(26), 2863.
78. Pertesi, M., Vallée, M., Wei, X., Revuelta, M. V., Galia, P., Demangel, D., ... & Dumontet, C. (2019). Exome sequencing identifies germline variants in DIS3 in familial multiple myeloma. *Leukemia*, 33(9), 2324-2330.
79. Pham-Ledard, A. L. (2014). *Oncogénèse des lymphomes cutanés B* (Doctoral dissertation, Université de Bordeaux).

80. **Pinto, V., Bergantim, R., Caires, H. R., Seca, H., Guimarães, J. E., & Vasconcelos, M. H. (2020).** Multiple myeloma: Available therapies and causes of drug resistance. *Cancers*, 12(2), 407.
81. **Plonquet, A. (2013).** Différenciation lymphocytaire B normale. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2013(452), 27-35.
82. **Pratt, G. (2002).** Molecular aspects of multiple myeloma. *Molecular Pathology*, 55(5), 273.
83. **Raab, M. S, P., & Breitkreutz, I, R. Anderson, K, C. (2009).** Multiple myeloma. *Lancet*, 374, 324-339.
84. **Rajan, A. M., & Rajkumar, S. V. (2015).** Interpretation of cytogenetic results in multiple myeloma for clinical practice. *Blood cancer journal*, 5(10), e365-e365.
85. **Rajkumar, S. V., Dimopoulos, M. A., Palumbo, A., Blade, J., Merlini, G., Mateos, M. V., ... & San Miguel, J. F. (2014).** International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The lancet oncology*, 15(12), e538-e548.
86. **Reece, D., Song, K. W., Fu, T., Roland, B., Chang, H., Horsman, D. E., ... & Bahlis, N. J. (2009).** Influence of cytogenetics in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide plus dexamethasone: adverse effect of deletion 17p13. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 114(3), 522-525.
87. **Rustad, E. H., Dai, H. Y., Hov, H., Coward, E., Beisvag, V., Myklebost, O., ... & Waage, A. (2015).** BRAF V600E mutation in early-stage multiple myeloma: good response to broad acting drugs and no relation to prognosis. *Blood cancer journal*, 5(3), e299-e299.
88. **Salaün, H., Ternant, D., Cancel, M., Linassier, C., & Painsaud, G. (2019).** Pharmacology of monoclonal antibodies for therapeutic use against cancer. *Innovations & Thérapeutiques en Oncologie*, 5(5), 255-266.
89. **San-Miguel, J. F., Paiva, B., & Gutiérrez, N. C. (2013).** New tools for diagnosis and monitoring of multiple myeloma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 10, 12-5
90. **Taki-Imrani, H. (2013).** *Régulation du cycle cellulaire et hémopathies malignes: Le myélome multiple comme modèle* (Doctoral dissertation).
91. **Taoussi, S., Guezlane, C., Bouchakor, Y., & Abad, M. T. (2015).** Identification des anomalies cytogénétiques par FISH dans le myélome multiple. *Hématologie Revue Algérienne d'*, (10-11), 1999.



92. **Terpos, E., Eleutherakis-Papaiakovou, V., & Dimopoulos, M. A. (2006).** Clinical implications of chromosomal abnormalities in multiple myeloma. *Leukemia & lymphoma*, 47(5), 803-814.
93. **Touaoussa, A. (2015).** Aspect clinico biologique et évolutif du myélome multiple. *Maroc: université sidi Mohamed ben abd ellah faculté de médecine et de pharmacie de Fès*.
94. **Tricot, G., Alberts, D. S., Johnson, C., Roe, D. J., Dorr, R. T., Bracy, D., ... & Barlogie, B. (1996).** Safety of autotransplants with high-dose melphalan in renal failure: a pharmacokinetic and toxicity study. *Clinical cancer research*, 2(6), 947-952.
95. **Usmani, S. Z., Hoering, A., Cavo, M., San Miguel, J., Goldschmidt, H., Hajek, R., ... & Moreau, P. (2018).** Clinical predictors of long-term survival in newly diagnosed transplant eligible multiple myeloma - an IMWG Research Project. *Blood cancer journal*, 8(12), 1-7.
96. **Vale, A. M., & Schroeder Jr, H. W. (2010).** Clinical consequences of defects in B-cell development. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(4), 778-787.
97. **Vital, A. (2001).** Paraproteinemic neuropathies. *Brain Pathology*, 11(4), 399-407.
98. **Vohr, H. W. (Ed.). (2016).** *Encyclopedia of immunotoxicology*. Springer Berlin Heidelberg.
99. **Welinder, E., Åhsberg, J., & Sigvardsson, M. (2011, October).** B-lymphocyte commitment: identifying the point of no return. In *Seminars in immunology* (Vol. 23, No. 5, pp. 335-340). Academic Press.
100. **Wolniak, K. L., Shinall, S. M., & Waldschmidt, T. J. (2004).** The germinal center response. *Critical Reviews™ in Immunology*, 24(1).
101. **Woof, J. M., & Burton, D. R. (2004).** Human antibody-Fc receptor interactions illuminated by crystal structures. *Nature Reviews Immunology*, 4(2), 89-99.
102. **Younes, M., Hachfi, H., Hammouda, F., Younes, K., Ben Hammouda, S., & guirim, M. J. (2014).** Les facteurs pronostiques de survie au cours du myélome multiple. *Tunis Med*, 92(6), 399-405.
103. **Zhu, Y. X., Shi, C. X., Bruins, L. A., Jedlowski, P., Wang, X., Kortüm, K. M., ... & Stewart, A. K. (2017).** Loss of FAM46C promotes cell survival in myeloma. *Cancer research*, 77(16), 4317-4327.

## Webographie

1. **Durie, G. M. (2015).** Myélome multiple : Revue concise de la maladie et des options thérapeutiques (édition 2015). Une publication de l'International Myeloma Foundation. *En ligne*. Consulté le 17/06/2021. <https://www.af3m.org>.
2. **IMWG. (2021).** IMWG Criteria for the Diagnosis of MM | Int Myeloma Fn. *En ligne*. Consulté le 24/05/2021. <https://www.myeloma.org>.



# Annexes

## Annexe I : critères de diagnostic et de pronostic du MM

**Tableau I : critères de diagnostics différenciant le myélome multiple (Palumbo *et al.*, 2015).**

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

**Tableau II : classification à trois niveaux de cotation du MM (Durie et Salmon, 1975).**

Stade	Critères	Masse tumorale mesurée (cellules myélomateuses $\times 10^{12}/m^2$ )
<b>I</b>	<p><b>Tous les critères suivants :</b></p> <p>Hb <math>&gt; 10</math> g/100 ml            Calcémie normale (<math>\leq 12</math>mg/100ml)            Radiographies osseuses normales ou une seule lésion            Taux de production de la protéine monoclonale faible :            (IgG <math>&lt; 50</math> g/100 ml, IgA <math>&lt; 30</math> g/100 ml, PBJ <math>&lt; 4</math> g/24h)</p>	$< 0,6$
<b>II</b>	<p>Ni stade I, ni stade II</p> <p><b>Un ou plusieurs des critères suivants :</b></p>	0,6 à 1,20
<b>III</b>	<p>Hb <math>&lt; 8,5</math> g/100 ml            Calcémie <math>&gt; 12</math> mg/100 ml            Lésions osseuses étendues (échelle 3)            Taux de production de la protéine monoclonale élevé :            (IgG <math>&gt; 70</math> g/100 ml, IgA <math>&gt; 50</math> g/100 ml, PBJ <math>&gt; 12</math> g/24h)</p>	$> 1,20$

**Tableau III** : classification internationale (ISS) de la valeur pronostique du MM  
(Rajkumar *et al.*, 2014).

	Cote	Critères	Nombre de cellules myélomateuses
1. Cotation du stade du myélome multiple	I	Tous les critères suivants sont présents : – Hémoglobine > 10 g/100 ml – Calcémie < 2,60 mmol/l – Cote osseuse 0 ou lésion solitaire – Taux du composant sérique : • IgG < 50 g/l • IgA < 30 g/l – Taux du composant monoclonal urinaire < 4 g/24 heures	< 0,6.10 <sup>12</sup> /m <sup>2</sup> (faible masse tumorale)
	II	Ni ceux du I, ni ceux du III	> 0,6.10 <sup>12</sup> /m <sup>2</sup> < 1,2.10 <sup>12</sup> /m <sup>2</sup> (masse tumorale intermédiaire)
1. Cotation du stade du myélome multiple	III	Un ou plusieurs des suivants : – Hémoglobine < 8,5 g/100 ml – Calcémie > 3 mmol/l – Cote osseuse 3 – Taux du composant monoclonal sérique : • IgG > 70 g/l • IgA > 50 g/l – Taux du composant monoclonal urinaire > 12 g/24 heures	> 1,2.10 <sup>12</sup> /m <sup>2</sup> (haute masse tumorale)
2. Cotation de l'insuffisance rénale	A	Créatinémie < 170 µmol/l	
	B	Créatinémie ≥ 170 µmol/l	
3. Cotation des lésions ostéolytiques	0	Absence de lésion osseuse ou lésion ostéolytique isolée	
	1	Ostéoporose sans fracture ni lésion ostéolytique	
	2	Soit ostéoporose avec fractures Soit deux lésions ostéolytiques Soit ostéoporose avec fractures et une ou deux lésions ostéolytiques	
	3	Au moins 3 lésions ostéolytiques avec ou sans fractures	



Plasmocytose :

Gammaglobulines :

Pic intégré sur l'électrophorèse :

CLL sériques :

	Symptomatique	Asymptomatique	MGUS
Type du myélome			

Analyse	Valeurs normales	Observation
Calcémie	80 à 104 g/l	
Créatininémie	05 à 13 mg/l	
Hémoglobine	13 à 18 g/dl	
Composant monoclonal		
Plasmocytose médullaire		
Protéinurie de Bence Jones		

Cytogénétique sur moelle		
Beta2microglobuline.	$0,8 \leq \beta 2M \leq 2,34$	
Albumine	30 à 35 g/l	
LDH	240 à 480 UI/l	
CRP		

Hématologique		
NF, plaquettes	$150 \leq PLT \leq 450 * 10^9$	
Réticulocytes		
Clairance de la créatinine	90 et 120 ml/mn	
Histologie		
Myélogramme		

Électrophorèse des protides avec intégration de pic pour dosage :

Immunofixation :

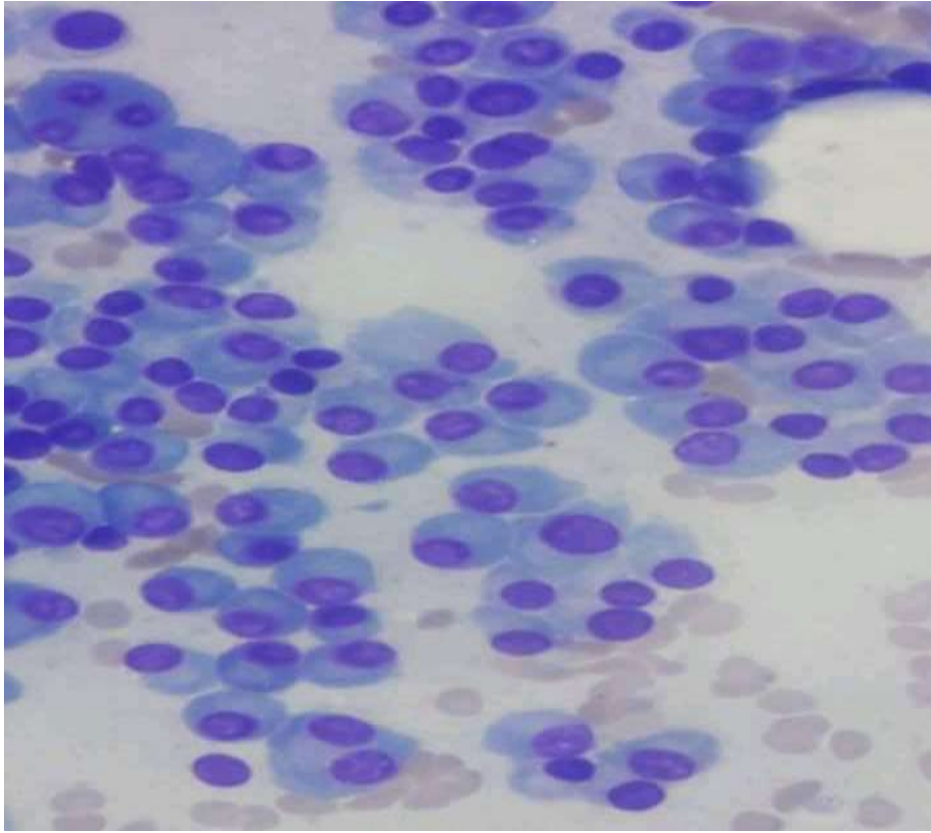
Dosages pondéraux des Ig :

Dosage des chaînes légères libres sériques et ratio :

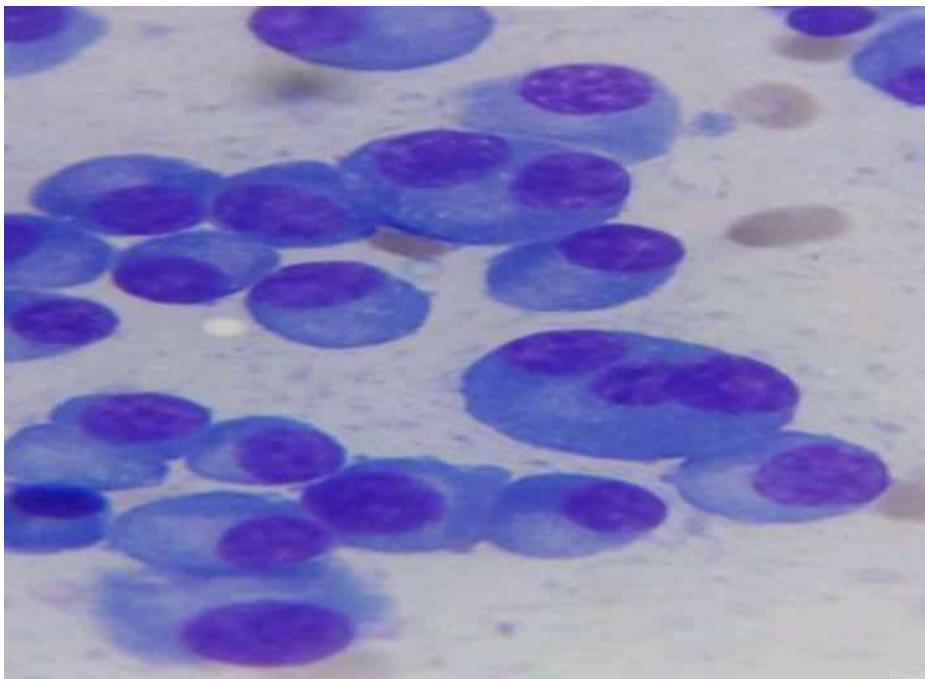
### Conclusion

.....  
.....  
.....

**Annexe III :** frottis médullaires colorés au Giemsa d'un patient atteint de MM et montrant une plasmocytose médullaire importante.



**Figure 01 :** frottis médullaires d'un patient MM (Giemsa, X50).



**Figure 02 :** frottis médullaires d'un patient MM (Giemsa, X100).

# Résumés

# Statistical study of multiple myeloma in the region of Sétif

## Abstract:

Multiple myeloma (MM) is the second most common hematologic malignancy characterized by the proliferation of plasma cells in the bone marrow and usually secreting a monoclonal immunoglobulin.

We have realized a cross-sectional and descriptive statistical study with retrospective analysis of the results of biochemical and immunological exploration in a cohort of patients with MM. This was a monocentric study conducted in the department of hematology and oncology of the EHS-CAC Sétif. The collected MM cases were registered between 01/01/2017 and 28/02/2021. The data collection was done during the months of April and May 2021. The aim of this research is to study the epidemiological, clinical and biological features of MM, and to contribute to the accuracy of the diagnostic and prognostic characteristics of this hematologic malignancy in our region.

In our series of 35 MM patients, the average age was 61.29 years ( $\pm 11.71$ ). The sex-ratio, characterized by a very clear male predominance, is 2.89. Approximately 82.86% of the patients had symptomatic MM, no cases of asymptomatic MM or MGUS has been registered. According to the prognostic classification of Durie and Salmon, 80% are in stage III, 2.86% in stage I, and none in intermediate stage (II). Regarding biological parameters, anemia was characterized in 65.71% of our patients. For LDH, 31.43% of patients had a value within the norms, 2.86% above the maximum normal value and 45.71% below the norms. About 51.43% had normal creatinine, hypercreatinine was observed in 45.71%, while hypocreatinine was found in 2.82%. Normal blood calcium level was found in 65.71% of patients, hypocalcemia was found in 14.29% and hypercalcemia was found in 20% of patients. Positive CRP was found in 37.14% of the studied MM cases. For albumin, hyperalbuminemia was found in 51.43% of patients, hypoalbuminemia in 25.71% and 20% of our patients had normal albuminemia standards. Myelogram revealed plasma cell infiltration of more than 10% in 62.86% of cases. Complete Blood Count (CBC) gave a normal platelet count in 57.14%, thrombocytopenia in 37.14%, while thrombocytosis was observed in 5.71%. For  $\beta 2M$ , a value higher than normal for 71.43% of patients was found. Protein electrophoresis showed hypergammaglobulinemia in 48.57% and hypogammaglobulinemia in 17.14%. For betaglobulinemia, hypobetaglobulinemia was found in 11.43% of MM cases. The most frequently revealed monoclonal component was IgG  $\kappa$  with 37.14% of cases, followed by IgG  $\lambda$  (22.86%) and IgA  $\lambda$  (5.71%) respectively. PBJ was positive in only 11.43% of cases. The  $\kappa/\lambda$  ratio value was above the standard for 31.43% of patients, and below for 14.29%

At the end of our study, it seems obvious that MM is an extremely heterogeneous disease with highly variable clinical course. Despite many years of research and significant progress, the diagnosis of this disease at an early stage remains very difficult due to the fact that all patients present unique analyses. The knowledge and exploitation of MM genomic abnormalities provide a rationale for the study of their evolution over time and successive treatments, in order to establish an accurate "molecular diagnosis and monitoring" of the disease.

**Keywords:** multiple myeloma, biological diagnosis, genetic.



## دراسة احصائية للورم النخاعي المتعدد بمنطقة سطيف

### المخلص:

الميلوما المتعدد (الورم النخاعي المتعدد) هو ثاني أكبر الاورام الخبيثة الدموية من حيث الإصابة يتميز بالانتشار من خلايا البلازما في نخاع العظام عادة ما تفرز غلوبولينات مناعية أحادي النسيلة. أجرينا دراسة إحصائية وصفية مقطعية مع تحليل بأثر رجعي لنتائج الاستكشاف البيوكيميائية والمناعية في مجموعة من المصابين بالميلوما المتعدد. هذه دراسة مركزية تم إجراؤها داخل قسم أمراض الدم والأورام التابع في مدينة سطيف. تم تسجيل حالات الميلوما المتعدد التي تم جمعها بين 2017/01/01 و2021/02/28. تم جمع البيانات خلال شهري أبريل ومايو 2021. الهدف من هذا العمل البحثي والإحصائي هو دراسة الخصائص الوبائية والسرييرية والبيولوجية لمرض الميلوما المتعدد وبالتالي المساهمة في تدقيق الخصائص التشخيصية. في المنطقة.

في سلسلتنا المكونة من 35 مصاب بالميلوما المتعدد، كان متوسط العمر 61.29 سنة ( $\pm 11.71$ ). بالنسبة للجنس، تميزت بهيمنة واضحة للغاية لجنس الذكور، ب 2.89. ما يقرب من 82.86 % من المرضى الذين يعانون من أعراض الميلوما المتعدد، لم يتم تسجيل أي حالات من الميلوما بدون أعراض. وفقاً لتصنيف دبيري وسالمون، 80% في المرحلة الثالثة، 2.86% في المرحلة الأولى، ولا شيء في المرحلة المتوسطة (II). فيما يتعلق بالمعايير المختبرية، تم تشخيص فقر الدم في 65.71% من مرضانا. بالنسبة لتحليل LDH، كان لدى 31.43% من المرضى قيمة ضمن المعايير، و2.86% أعلى من القيمة الطبيعية القصوى و45.71% أقل من المعايير. حوالي 51.43% لديهم كرياتينين مصل طبيعي، فرط كرياتين الدم لوحظ في 45.71%، بينما لوحظ نقص كرياتين الدم في 2.82%. لوحظ وجود كالسيوم مصل طبيعي في 65.71% من المرضى، لوحظ نقص كالسيوم الدم في 14.29% ولوحظ فرط كالسيوم الدم في 20% من المرضى. تم اكتشاف بروتين (CRP) س التفاعلي (إيجابي) في 37.14% من حالات الميلوما التي تمت دراستها. بالنسبة للألبومين، لوحظ فرط ألبومين الدم في 51.43% من المرضى، ونقص ألبومين الدم في 25.71% و20% من مرضانا لديهم ألبومين دم طبيعي. كشف تصوير النخاع أن تسلسل خلايا البلازما أكبر من 10% في 62.86% من الحالات. أعطى تعداد الصفائح الطبيعي في 57.14%، قلة الصفائح في 37.14%، بينما لوحظ كثرة الصفائح في 5.71%. بالنسبة إلى  $\beta_2$  ميكروغلوبولين، لوحظت قيمة أعلى من الطبيعي لـ 71.43% من المرضى. أظهر تحليل الكهربائي لبروتين المصل فرط جاما غلوبولين الدم في 48.57% من الحالات، ونقص سكر الدم في 17.14%. بالنسبة لبيتا غلوبولين الدم، لوحظ نقص غلوبولين الدم في 11.43% من حالات الميلوما. كان المكون أحادي النسيلة الأكثر شيوعاً هو من نوع  $G \kappa$  بنسبة 37.14% من الحالات، يليه  $Ig \lambda$  (22.86%) و  $IgA \lambda$  (5.71%) على التوالي. كانت PBJ إيجابية في 11.43% فقط من الحالات. كانت قيمة نسبة  $\lambda / \kappa$  أعلى من المعدل الطبيعي لـ 31.43% من المرضى، وأقل بالنسبة لـ 14.29%.

في نهاية دراستنا، يبدو من الواضح أن الميلوما المتعدد هو مرض غير متجانس للغاية مع تطورات سريرية متغيرة للغاية. على الرغم من سنوات عديدة من البحث والتقدم الكبير، إلا أن تشخيص هذا المرض في مرحلة مبكرة لا يزال صعباً للغاية نظراً لحقيقة أن المرضى جميعاً لديهم اختبارات فريدة. توفر معرفة واستغلال التشوهات الجينية في الميلوما المتعدد الأساس المنطقي لدراسة تطورها بمرور الوقت والعلاجات المتتالية، من أجل إنشاء "تشخيص ومراقبة جزيئية" دقيقة للمرض.

**الكلمات المفتاحية:** الورم النخاعي المتعدد، التحليلات البيولوجية، علم الوراثة.

**Étude statistique du myélome multiple dans la région de Sétif****Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique**

Le Myélome Multiple (MM) est la deuxième hémopathie maligne en termes d'incidence, caractérisée par la prolifération au niveau de la moelle osseuse de plasmocytes tumoraux sécrétant le plus souvent une Ig monoclonale. Nous avons réalisé une étude statistique transversale, descriptive, avec analyse rétrospective des résultats de l'exploration biochimique et immunologique chez une cohorte de patients atteints de MM. Il s'agit d'une étude monocentrique menée au sein du service d'hématologie et d'oncologie de l'EHS-CAC de la ville de Sétif. Les cas de MM colligés ont été enregistrés entre le 01/01/2017 et le 28/02/2021. Le recueil des données s'est fait durant les mois d'avril et de mai 2021. Le but de ce travail de recherche est d'étudier les particularités épidémiologiques, cliniques et biologiques du MM, et de contribuer ainsi à la précision des caractéristiques diagnostiques et pronostiques de cette hémopathie dans la région.

Dans notre série de 35 patients MM, l'âge moyen est de 61,29 ans ( $\pm 11,71$ ). Le sex-ratio, marqué par une très nette prédominance masculine, est de 2,89. Environ 82,86% des patients présentent un MM symptomatique, aucun cas de MM asymptomatique ou de MGUS n'a été enregistré. Selon la classification pronostique de Durie et Salmon, 80% sont au stade III, 2,86% au stade I, et aucun n'est au stade intermédiaire (II). En ce qui concerne les paramètres biologiques, une anémie a été caractérisée chez 65,71% de nos patients. Pour la LDH, 31,43% des patients avaient une valeur dans les normes, 2,86% supérieure à la valeur maximale normale et 45,71% inférieure aux normes. Environ 51,43% avaient une créatininémie normale, une hypercréatininémie a été observée chez 45,71%, alors qu'une hypocreatininémie a été relevée chez 2,82%. Une calcémie normale a été constatée pour 65,71% des patients, une hypocalcémie a été relevée chez 14,29% et l'hypercalcémie a été constatée chez 20% des patients. Une CRP positive a été décelée chez 37,14% des cas de MM étudiés. Pour l'albumine, une hyperalbuminémie a été constatée chez 51,43% des patients, une hypoalbuminémie chez 25,71% et 20% de nos patients avaient une albuminémie normale. Le myélogramme a révélé une infiltration plasmocytaire supérieure à 10% dans 62,86% des cas. La FNS a donné un taux de plaquette normal chez 57,14%, une thrombopénie chez 37,14%, alors qu'une thrombocytose a été observée chez 5,71%. Pour la  $\beta 2M$ , une valeur supérieure à la normale pour 71,43% des patients a été constatée. L'EPS a mis en évidence une hypergammaglobulinémie dans 48,57% des cas, et une hypogammaglobulinémie dans 17,14%. Pour la bêtaglobulinémie, une hypobêtaglobulinémie a été relevée chez 11,43% des cas de MM. Le composant monoclonal révélé le plus souvent était l'IgG  $\kappa$  avec 37,14% des cas, suivie respectivement par l'IgG  $\lambda$  (22,86%) et l'IgA  $\lambda$  (5,71%). La PBJ était positive pour 11,43% des cas seulement. La valeur du rapport  $\kappa/\lambda$  était supérieure à la norme pour 31,43% des patients, et inférieure pour 14,29%.

À l'issue de notre étude, il paraît évident que le MM est une maladie extrêmement hétérogène avec des évolutions cliniques très variables. Malgré de nombreuses années de recherche et des progrès importants, le diagnostic de cette maladie à un stade précoce demeure très difficile dû au fait que les patients présentent tous des analyses uniques. La connaissance et l'exploitation des anomalies génomiques du MM offrent un rationnel à l'étude de leur évolution au cours du temps et des traitements successifs, afin d'établir un « diagnostic et suivi moléculaire » précis de la maladie.

**Mots-clés :** myélome multiple, diagnostic biologique, génétique.

**Laboratoires de recherche :** Biologie Moléculaire et Cellulaire (UFM - Constantine 1).

**Président du jury :** Pr SATTA Dalila (PROF- UFM Constantine 1).

**Rapporteur :** Dr REZGOUN Mohamed Larbi (MC.A - UFM Constantine 1).

**Examineur :** Dr CHELLAT Djalila (MC.A - UFM Constantine 1).