

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE AKLI MOHAND OULHADJ – BOUIRA
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE ET DES SCIENCES DE LA TERRE
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE



Réf :/UAMOB/F.SNV.ST/DEP.BIO/20

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME MASTER

Domaine : SNV **Filière :** Biotechnologies.
Spécialité : Biotechnologie microbienne.

Présenté par :

BOUKRIF Ferial & HADJOU Dallia.

Thème

L'intérêt de l'électrophorèse des protéines sériques et de l'immunofixation dans le diagnostic du myélome multiple.

Soutenu le : 27 / 09 / 2020

Devant le jury composé de :

<i>Nom et Prénom</i>	<i>Grade</i>		
Mr Arab	MCB	Univ. de Bouira	Président
Mme Hadidi	MCB.	Univ. de Bouira	Examineur
Mr Mahdjoub	MCB.	Univ. de Bouira	Promoteur
Dr. Soui7d	Dr	Hôpital central d'armée	Co-promoteur

Année Universitaire : 2019/2020

Remerciement

Nous tenons à remercier toutes les personnes qui nous ont aidée lors de la rédaction de ce mémoire.

Tout d'abord, ce travail ne serait pas aussi riche sans l'aide de notre promoteur Dr MAHDJOUR .M.M professeur à l'université de AKLI MOHAND OULHADJ de BOUIRA, nous le remercions pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter notre réflexion.

Au second lieu, un grand merci au chef du service de laboratoire d'immunologie au niveau de l'hôpital central de l'armée Mohamed Sghir Nekkache de AIN NAADJA professeur CHAIB SAMIA et au maître de stage notre promotrice Dr. SOUID FATIMA Zahra Docteur en immunologie, qui malgré les circonstances actuelles qui nous ont empêché de continuer notre stage ont su nous questionner sur des points stratégiques et nous accompagner dans notre rapport.

*Nos remerciements s'adressent aux membres de jury **Dr ARAB** et **Dr HADIDI** D'avoir accepté d'examiner et d'évaluer notre travail.*

Dédicace

Je dédie ce modeste travail, fruit de mes études

A,

Mes très chers parents (le meilleur des pères, ma très chère maman) ...

Leur présence et leur générosité du cœur m'apportent beaucoup de force

Pour arriver à mes buts, que cet humble travail leur soit le témoin de mon admiration,

De mon affection et exprime ma tendresse.

Qu'ils trouvent ici la récompense de tout ce qu'ils ont fait pour moi.

A la mémoire de mon grand-père, je sais qu'il aurait été très content pour moi.

A mes sœurs et mon frère,

Mes remerciements les plus sincères et les plus profonds en reconnaissance de leurs

sacrifices, leur soutien et leur encouragement.

A mes amies,

Ce n'est pas tant votre intervention qui m'aide, mais le fait de savoir que je pourrai toujours

compter sur vous un grand merci.

Ma chère Dallia, mon binôme et une amie exceptionnelle et toute sa famille que j'apprécie

énormément.

A ma famille et tous ceux qui me sont chers.

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

dis merci.

Feriel.

Je dédie ce modeste travail

A MON CHÈRE PERE

De tous les pères, tu as été le meilleur, tu as su m'entourer d'attention, M'inculquer les valeurs nobles de la vie, m'apprendre le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité. Merci d'avoir été toujours là pour moi, un grand soutien tout au long de mes études. Tu as été et tu seras toujours un exemple à suivre pour tes qualités humaines.

A MA TRES CHERE MERE

A la plus douce et la plus merveilleuse de toutes les mamans. A une personne qui m'a tout donné sans compter. Aucun hommage ne saurait transmettre à sa juste valeur ; l'amour, le dévouement et le respect que je porte pour toi. Sans toi, je ne suis rien, mais grâce à toi j'ai pu réussir. J'implore Dieu qu'il te procure santé et qu'il m'aide à te compenser tous les malheurs passés. Pour que plus jamais le chagrin ne pénètre ton cœur, car j'aurais encore besoin de ton amour

A LA PLUS BELLE SŒUR DANS LE MONDE

Sans toi j'aurais pas pu continuer le chemin, merci pour ton appui, ton encouragement et soutien tout au long de mon parcours. Puisse nous rester unis dans la tendresse et fidèle à l'éducation que nous avons reçue. Que Dieu, le tout puissant, vous apporte bonheur et vous aide à réaliser tous vos vœux

AMON ONCLE YACINE

J'ai de la chance d'avoir un oncle comme vous, merci ton encouragement, ton soutien, malgré la distance tu étais toujours là pour m'aider

A ma chère copine et mon binôme Feriel

C'est vraiment un grand plaisir pour moi de travailler avec une merveilleuse fille comme toi.

Dallia.

TABLE DES MATIÈRES

Table des matières

Remercement.....	I
Dédicace.....	II
Table des matières.....	IV
Liste des figures	VII
Liste des tableaux.....	VIII
Les abréviations.....	IX
Chapitre I : Généralité	
I. La moelle osseuse.....	3
I.1. Les parties de la moelle osseuse	4
I.1.1 La moelle osseuse rouge	4
I.1.2 La moelle osseuse jaune.....	5
I.1.3 La moelle osseuse grise	5
I.1.4 Moelle richement cellulaire	5
I.2 L'origine de la moelle osseuse	6
I.3 Le rôle de la moelle osseuse	6
I.3.1 Fonction hématopoïétique.....	6
I.3.2 Fonction de défense	7
II. L'hématopoïèse.....	7
II.1 Définition	7
II.2 Sièges de l'hématopoïèse.....	7
II.2.1 In utero.....	8
II.2.2 Après la naissance	8
II.3 Les différents compartiments de l'hématopoïèse.....	8
II.4 Organisation de l'hématopoïèse	11
III. Les lymphocytes	11
III.1 Les lymphocytes B	12
III.1.1 Définition.....	12
IV. Les immunoglobulines	13
IV.1 Définition.....	13
IV.2 Les variations des immunoglobulines	14
IV.2.1 Variation isotopique.....	14
IV.2.2 Variation allotypique.....	15
IV.2.3 Variation idiotypique	15
IV.3 La Structure des immunoglobulines	16

IV.4 Les classes des immunoglobulines	17
V. Fonction des immunoglobulines.....	19
V.1 Fonction de reconnaissance	19
VI.2 Fonction effectrice	19
VI. Ontogénie des immunoglobulines	19
VI.1 Production d'Ac chez le fœtus.....	19
VI.2 Production d'Ac après la naissance	19
VI.3 Réponse humorale primaire et secondaire	20
VII. Immunoglobuline monoclonale	20
VII.1 Les gammaglobulines.....	21
VII.2 Une gammopathie monoclonale	21
VII.2.1 Pic de gammaglobulines (GG hautes)	21
Chapitre II: myélome multiple	
I. Historique.....	23
II. Définition.....	26
III. Épidémiologie	26
III.1 Incidence	26
III.2 Origine ethnique	27
III.3 Sexe et âge.....	28
III.4 Facteurs de risque.....	28
III.5 Héritéité	28
IV. Myélome en Algérie :.....	29
V. Types de myélomes	30
<u>VI. Etiologie de myélome multiple</u>	<u>32</u>
<u>VI.1 Origine de myélome multiple</u>	<u>32</u>
Chapitre III: Le diagnostic	
I. Critère clinique	36
I.1 Manifestation clinique du myélome multiple	36
II. Critère radiologique	38
II.1 L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)	39
II.2 Scanner ou tomographie	40
III. Critères immunologiques	40
III.1 Myélogramme.....	40
III.2 Electrophorèse des protéines sériques.....	41
III.3 L'immunofixation	43

III.4 L'immunophénotypage	44
IV. Pronostic	44
IV.1 Les facteurs pronostiques.....	44
Conclusion	47
Références bibliographiques	48
Résumé	

LA LISTE DES FIGURES

Liste des figures

Figure 01: Localisation de la moelle osseuse au niveau de l'os	3
Figure 02: Les types de cellules de la moelle osseuse	4
Figure 03: les tissus de la moelle osseuse.	5
Figure 04: Localisation de l'hématopoïèse chez le fœtus	8
Figure 05: la capacité de la cellule souche.....	9
Figure 06: Production des cellules sanguines: l'hématopoïèse	10
Figure 07: Les types des lymphocytes.	12
Figure 8: La forme des lymphocytes B	12
Figure 9: la structure des immunoglobulines.	13
Figure 10: La superfamille des immunoglobulines.....	13
Figure 11: le complexe BCR.....	14
Figure 12: Les différents types d'immunoglobuline.....	16
Figure 13 : Electrophorèse des protéines sanguines montrant un pic monoclonal	20
Figure 14: Pic normal chez un sujet sein obtenu âpre une électrophorèse.....	22
Figure 15: Otto KAHLER	25
Figure 16 : Tumeur à cellule B mature: développement de la cellule myélomateuse.....	26
Figure 17: nombre de cas et évolution de la fréquence annuelle en Algérie.	27
Figure 18: les anomalies génétiques chromosomiques identifiés dans la pathogénie du MM	29
Figure 19: Distribution régionale des cas de myélome en Algérie	29
Figure 21: Différence entre les plasmocytes normaux et les plasmocytes tumoraux.	32
Figure 22: critère de diagnostiques du myélome chez les personnes ayant une gammopathie monoclonale sanguine	35
Figure 23: radiographie d'une crâne montrant un plasmocytome dural	37
Figure 24: physiopathologie de l'atteinte rénale au cours du MM.....	38
Figure 25: Radiographies standard mettant en évidence des lésions ostéolytiques crâniennes	39
Figure 26 : IRM lombaire–coupes sagittale : lésion de l'arc postérieur.	39
Figure 27 : Lésion au niveau du cotyle droit ostéolytique légèrement soufflante.	40
Figure28: coefficient de répartition d'albumine et des globulines chez l'adulte	42
Figure 29 : tracé anormale des protéine sérique.....	42
Figure 30 : résultat d'une immunofixation montrant une IgM λ monoclonale	43
Figure 31: classification de Salmon - Durie.....	45
Figure 32: Schéma d'une molécule HLA liée à une B2M	46

LA LISTE DES TABLEAUX

Liste des tableaux

Tableau 1: Les étapes de développement de la moelle osseuse chez le fœtus.....	6
Tableau 2 : Les variations des immunoglobulines.....	15
Tableau 3 : Propriétés des isotypes d'immunoglobuline.....	17
Tableau 4 : Critères diagnostiques selon L'IMWG.	31
Tableau 5: Critères CRAB	36
Tableau 6 : Définition des stades de l'International Staging System ISS et impact sur la survie.	44

Les Abréviations

AA : Acide Aminés

AC : Anti corps

AG : Anti gène

BCR : Récepteurs des Cellules B

β2M : β2-microglobuline.

CHL : chaîne légère

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

CLL : Chaîne Légère Libre

CMH I : Complexe Majeure d'histocompatibilité de type I

CMH II : Complexe Majeure d'histocompatibilité de type II

CRAB : hypercalcémie, insuffisance rénale, anémie et atteinte osseuse

EPS : Électrophorèse des protéines sérique

FISH : Fluorescence in situ hybridation

GB : Globule Blanc

GR : Globule Rouge

GMSI : Gammapathie monoclonale de signification indéterminée

IG: Immunoglobuline

IMWG: International Myeloma Working Group

IR : Insuffisance rénale

IRM : Imagerie par résonance magnétique

ISS: International Staging System

LB: Lymphocyte B

LT: Lymphocyte T

MGUS: Monoclonal Gammopathy of Unknown Signification.

MM : Myélome Multiple

MO : Moelle osseuse OMS : Organisation Mondiale de la Santé

TDM : Tomodensitométrie

VS : vitesse de sédimentation.

Introduction

Introduction

Le cancer est une maladie caractérisée par la présence d'une tumeur maligne formée à partir de la transformation par mutations ou instabilités génétiques, d'une cellule initialement normale (**Anonyme, 2020**). Le cancer est la deuxième cause du décès dans le monde avec 8,8 millions de morts en 2015 (**OMS, 2018**).

En 2008 ; selon l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé); le cancer représentait 21% des causes de mortalité en Algérie et un tiers des décès causés par des maladies non-transmissibles chez les personnes âgées de 30-70 ans. Le Nombre total de cas a dépassé 80 cas pour 100 000 personnes dans les années 1990 et 120 cas en 2008 (**OBG, 2014**).

Une étude ayant ciblé une population de plus de 20 millions d'habitants, a révélé que l'Algérie enregistre 41 870 nouveaux cas de cancer par an, dont 25 122 chez la femme et 16 748 chez l'homme. L'étude a révélé aussi que les projections à 2025 donneront une augmentation du taux de prévalence pouvant atteindre 70 556 nouveaux cas/an (**buisnessfrance, 2018**).

Les dernières statistiques ont montré 50 000 nouveaux cas et 20 000 décès ont été enregistrés au courant de l'année 2019 (**Shahrazed, 2020**).

L'hémopathie maligne est souvent définie comme un cancer du sang. Il s'agit d'un cancer qui se développe à partir des cellules du sang. Les types des hémopathies malignes sont les myélomes, les leucémies et les lymphomes qui ont des caractéristiques et des symptômes différents (**Nicard, 2018**). Le myélome multiple, ou maladie de Kahler, est une hémopathie maligne caractérisée par la prolifération des plasmocytes tumoraux clonaux qui a tendance à envahir la moelle hématopoïétique, et produisant une immunoglobuline monoclonale détectable dans le sang et dans les urines. Il peut être précédé par un état « indolent » que l'on appelle « myélome indolent » et un état « prémyélomateux » que l'on appelle « gammopathie monoclonale de signification indéterminée », ou par les plasmocytomes qui est une présentation plus rare. Le myélome multiple atteint le sujet âgé le plus souvent, et peut se présenter et/ou se compliquer de plusieurs façons, avec notamment des atteintes osseuses, neurologiques, des infections rénales ou des cytopénies (**Fouquet & Leleu, 2017**).

Malgré les progrès en terme thérapeutique qui ont augmenté d'une manière notable, la survie globale des patients, le myélome multiple reste une maladie incurable avec beaucoup de rechutes.

Nous avons voulu étudier; dans ce modeste travail; de façon rétrospective les caractéristiques épidémiologiques et cliniques du myélome multiple en Algérie avec les techniques de diagnostique.

Le but de cette étude était de réaliser une analyse bibliographique sur le myélome multiple et une étude de deux techniques qui sert à diagnostiquer le myélome multiple qui sont ; l'électrophorèse des protéines sériques et l'immunofixation. Mais la situation sanitaire exceptionnelle en Algérie et dans le monde a empêché l'avancement de nos travaux comme a été prévu en raison de la flambée de l'épidémie de Covid-19 obligeant les autorités à imposer un confinement au pays, c'est ce qui nous a touchés ainsi que sur notre mémoire.

Chapitre I
Généralités.

I. La moelle osseuse

La moelle osseuse est définie comme le tissu remplissant les cavités osseuses du tissu osseux squelettique. Si l'organe est défini par sa fonction, à savoir principalement la production des cellules du sang, la moelle osseuse est l'organe principal du corps (en dehors de l'os, des muscles et de la graisse) ; son poids est estimé à 4 à 5 % du poids corporel total (Monnereau, 2017).

La moelle osseuse est un tissu hématopoïétique semi-liquide d'origine mésenchymateuse développé dans les ébauches osseuses (Figure 01) ; ce tissu est responsable de la production de tous les éléments qu'on trouve dans le sang : globules rouges, globules blancs et plaquettes. (WAINSTEN, 2009).

A la différence de tous nos organes qui sont constitués des cellules liées les unes aux autres et qui ne se déplacent pas ; La moelle osseuse est un tissu très lâche composé de cellules mobiles et mobilisables ce qui a facilité l'étude de son fonctionnement et de ces anomalies (Najman, 2019).

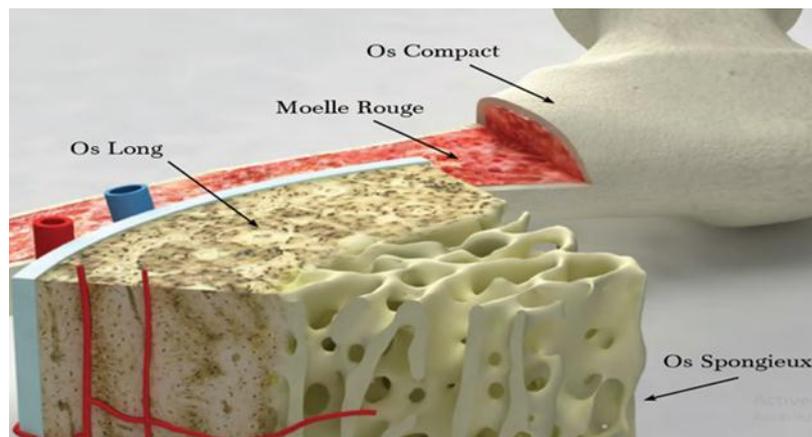


Figure 01: Localisation de la moelle osseuse au niveau de l'os (Moldoff, 2016).

La cavité de la moelle osseuse abrite une série de **cellules progénitrices hématopoïétiques** qui assurent l'apport vital de cellules du sang. Ils peuvent être subdivisés en cellules progénitrices myéloïdes ou lymphoïdes :

Les cellules progénitrices lymphoïdes entraînent des lymphoblastes qui se différencient en lymphocytes et en cellules tueuses naturelles (NK) entrant dans la circulation sanguine.

Les cellules progénitrices myéloïdes ont une multitude de destins cellulaires qui résident tous dans la moelle osseuse lors de la différenciation:

- Mégacaryocyte : qui libère les plaquettes dans la circulation sanguine.

Chapitre I : Généralités.

- Le proérythroblaste : qui finit par se transformer en érythrocytes libérés dans la circulation sanguine.
- Le myéloblaste : peut grâce à une série d'étape de différenciation (**Figure 02**), quatre types de cellules différents sont libérés dans la circulation sanguine: les basophiles, neutrophiles, éosinophiles, et monocytes (**Kent Sørø, 2020**).

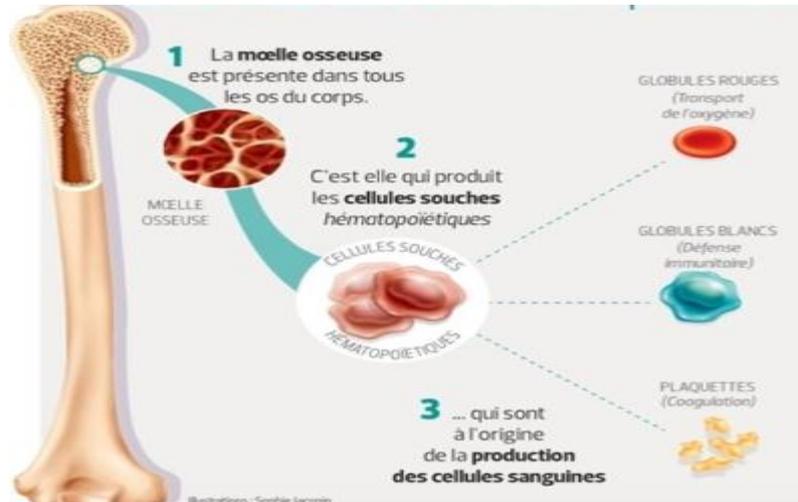


Figure 02: Les types de cellules de la moelle osseuse (**Madec, 2018**).

Les hémopathies malignes, les anémies et les maladies auto-immunes proviennent de la moelle osseuse. De plus, la niche micro-environnementale et la disponibilité des facteurs de croissance font de la moelle osseuse un site idéal de métastases pour les cancers (**Yang & al, 2020**).

I.1. Les parties de la moelle osseuse

La moelle osseuse est un organe très volumineux dont la masse est supérieure à celle du foie. Elle n'est pas uniformément répartie dans le squelette ; il y a des zones où les cellules qui forment la graisse sont les plus nombreuses et d'autres où il y a peu de graisse mais beaucoup de sang (**Najman, 2019**).

I.1.1 La moelle osseuse rouge

La moelle rouge est la moelle hématopoïétique cellulaire active, qui produit tous les cellules sanguines. Elle est richement vascularisée par un réseau capillaire de l'os (**Boulet, 2010**). Elle est présente dans tous les os à la naissance puis régresse peu à peu au cours de la vie et est remplacée par la moelle osseuse jaune (**Figure 03**). Seule la moelle osseuse rouge qui a une fonction immunitaire. (**Espinosa, 2010**).

I.1.2 La moelle osseuse jaune

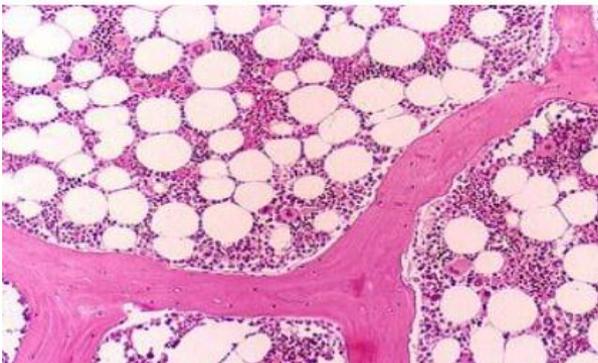
Elle se substitue à la moelle osseuse rouge au cours de l'enfance, dans la diaphyse des os long (Slaimi, 2020).

La moelle jaune est la moelle grasseuse, inactive, contenant essentiellement des adipocytes chargés de graisse. Elle est faiblement vascularisée (Boulet, 2010) Cette moelle est constituée de tissu adipeux et elle peut participer à l'hématopoïèse en cas de besoin. (Figure 03).

I.1.3 La moelle osseuse grise

Elle se trouve chez les vieillards, le tissu hématopoïétique et le tissu adipeux peuvent se transformer secondairement en tissu conjonctif de type fibreux. Le tissu adipeux est ensuite remplacé par un tissu fibreux. (Boulet, 2010).

moelle rouge.



moelle jaune.

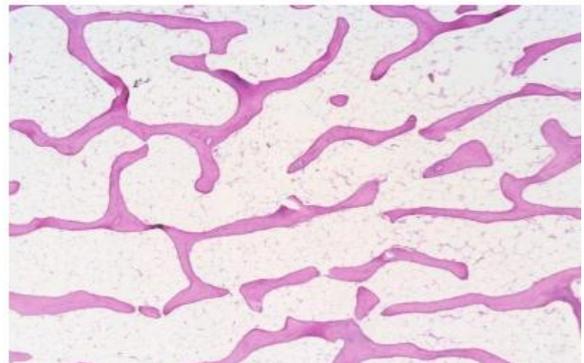


Figure 03:les tissus de la moelle osseuse.(Dr.kerfouf, 2014)

I.1.4 Moelle richement cellulaire

Selon la nature des cellules observées au myélogramme; on retient trois grandes situations :

Moelle envahie par des cellules hématopoïétiques

- Blaste : c'est une leucémie aigüe.
 - Plasmocytes en grand excès : c'est un **myélome multiple** (il y a présence des douleurs osseuses; une anomalie à l'électrophorèse des protéines sériques).
 - Lymphocytes matures : lymphome lymphocytaire ou leucémie lymphoïde chronique.
 - Cellules lymphomateuses : c'est un lymphome malin (présence d'un syndrome tumorale).
- (Ifrah, 2014)

Chapitre I : Généralités.

I.2 L'origine de la moelle osseuse

Bien que localisées dans la moelle osseuse chez l'adulte, les cellules souches hématopoïétiques ne sont pas originaires de ce tissu ; ces cellules apparaissent durant la vie embryonnaire, d'origine mésodermique (**Tableau 1**), la période pendant laquelle elles transitent par plusieurs sites hématopoïétiques avant de finalement coloniser la moelle osseuse avant la naissance (**Boisset & Robin, 2011**).

Tableau 1: Les étapes de développement de la moelle osseuse chez le fœtus (**Najman, 2019**)

Premier mois de grossesse	Entre le troisième mois et le septième mois de grossesse	Quatrième mois de grossesse	Sixième mois de grossesse
Les premières ébauches du futur organe qui va fabriquer les cellules du sang apparaissent très tôt chez l'embryon.	Ces cellules vont migrer dans le foie puis se multiplier pour assurer leurs fonctions dans l'embryon dès qu'un réseau vasculaire est créé et permet la circulation.	Les cavités qui se sont créées à l'intérieur des os, deviennent le siège de la future moelle osseuse.	La fonction de la moelle osseuse devient dominante.

I.3 Le rôle de la moelle osseuse

La moelle osseuse garantit deux grandes fonctions:

- Fonction hématopoïétique.
- Fonction de défense.

I.3.1 Fonction hématopoïétique

La fonction de la moelle osseuse est d'assurer l'hématopoïèse, ça veut dire l'ensemble des phénomènes qui concourent à la production des cellules hématopoïétiques et lymphoïdes à partir de cellules souches: production des milliards de cellules sanguines chaque jour. C'est un tissu lymphoïde central.

➤ Elle a une grande potentialité de prolifération, tout au long de la vie (**Ouanes, 2020**).

I.3.2 Fonction de défense

- Rôle macrophagique :

Les macrophages captent puis phagocytent les éléments du non soi (étrangers) circulant dans le sang. Ils interviennent aussi dans la destruction physiologique des globules rouges et dans le cycle de conservation du fer qui servira ultérieurement à la synthèse de l'hémoglobine et de nouveaux globules rouges (**Boutebba, 2001**).

- Rôle immunologique :

La moelle osseuse est un organe lymphoïde central où naît le compartiment lymphoïde et où, le siège de différenciation des lymphocytes B chez les mammifères (**Boutebba, 2001**).

II. L'hématopoïèse

II.1 Définition

L'hématopoïèse est un processus physiologique hiérarchisé qui assure la production de cellules sanguines matures (les érythrocytes, les plaquettes et les leucocytes comprenant les granulocytes, les monocytes, les lymphocytes B et T). Les cellules hématopoïétiques jouent un rôle dans l'hémostase, le transport de gaz, l'immunité innée et l'immunité adaptative (**Sirvent, 2011**).

La production journalière est estimée: chez l'adulte; à $250 \cdot 10^9$ globules rouges; $100 \cdot 10^9$ globules blancs et $150 \cdot 10^9$ plaquettes (**Thiam, 2017**).

A partir d'un petit nombre de **Cellule Souche Hématopoïétique** (CSH) se fait le renouvellement permanent de ces cellules matures ; elles se localisent dans la moelle osseuse. (**Belaifa, 2008**)

Le système hématopoïétique est constitué de plusieurs types de cellules : Les cellules **souches** (immatures), les **progéniturs**, les **précurseurs** et les cellules **matures** (différenciées), qui se distinguent par leurs fonctions et par leurs capacités à proliférer (**Chekroun, 2016**)

Ce système hématopoïétique sert à produire tout au long de la vie des cellules spécialisées en quantité très importante pour assurer le renouvellement des cellules lymphoïdes et myéloïdes (**Ifrah, 2014**).

II.2 Sièges de l'hématopoïèse

L'hématopoïèse se développe en deux stades :

II.2.1 In utero

Elle s'effectue en plusieurs sièges successifs :

- le sac vitellin : à partir de la 2^{ème} semaines de la vie intra-utérine des foyers d'hématopoïèse.
- le foie et la rate : 2^{ème} au 6^{ème} mois; le foie et la rate prennent le relais du sac vitellin et assurent une érythropoïèse.
- la moelle osseuse : l'activité médullaire débute au 4^{ème} mois et coïncide avec le développement des ébauches osseuses.

L'hématopoïèse médullaire devient dominante à partir du 6^{ème} mois et exclusive à partir de la naissance (**Figure 04**).

II.2.2 Après la naissance

Elle siège dans les os plats et les extrémités des os longs particulièrement riches en tissus hématopoïétiques (**Thiam, 2017**).

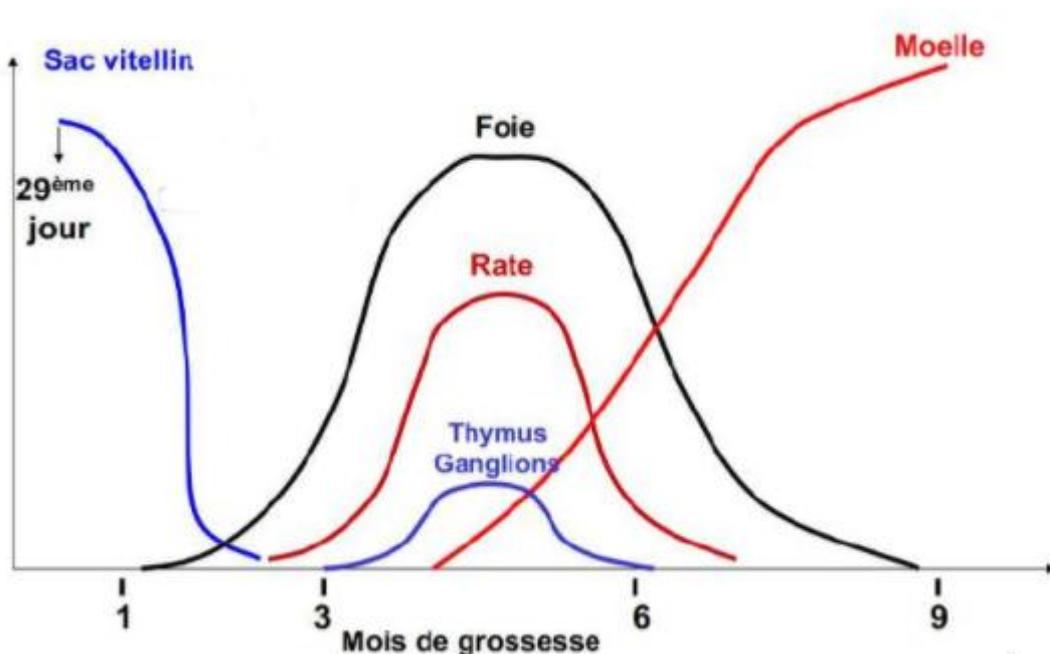


Figure 04: Localisation de l'hématopoïèse chez le fœtus (**Ifrah, 2014**).

II.3 Les différents compartiments de l'hématopoïèse

On distingue schématiquement quatre compartiments :

- Les cellules souches hématopoïétiques :

Les CSH de la moelle osseuse sont des cellules quiescentes, rares, indifférenciées et caractérisées par (**Sirvent, 2011**) :

Chapitre I : Généralités.

- **Leur capacité à s'auto-renouveler** : au cours de l'embryogenèse : l'autorenouvellement prédominant et dit « **d'expansion** »; avec une division cellulaire symétrique (une cellule souche produit deux cellules souche) permettant l'amplification du pool de cellule souche. Après la naissance; l'autorenouvellement est dit de « **maintien** », avec une division cellulaire produisant une cellule souche et un progéniteur qui s'engagera dans la différenciation cellulaire (**Ifrah, 2014**).
- **Par leur pluripotence** c'est-à-dire à se différencier en plusieurs types cellulaires constituant le tissu sanguin (**Ifrah, 2014**).
- **Le concept des cellules souches** : il est basé sur des expériences menées dans les années 1960 (par *till et Mc culloch*) où des transferts de moelle osseuse d'une souris donneuse saine vers une receveuse irradiée conduisent à la régénération de l'ensemble du système immunitaire de la souris receveuse. On en a déduit qu'il devait exister une cellule multipotente capable de générer par différenciation toutes les cellules sanguines : la cellule souche hématopoïétique. La culture *in vitro* de ces cellules a ensuite été réalisée par *Metcalf* et *Bradley* en milieu gélatineux en présence de facteur de croissance. L'ensemencement des boîtes de pétri avec des cellules de la moelle osseuse aboutit au bout de quelques jours de culture à des petites colonies éparses se développant à l'endroit où un progéniteur est ensemencé (**Espinosa, 2010**).

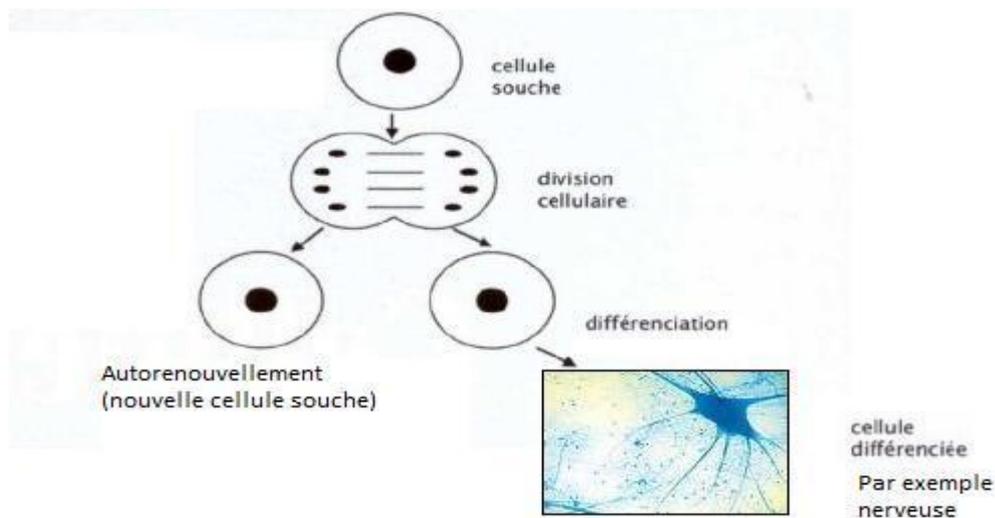


Figure 05: la capacité de la cellule souche (**Grenier, 2012**).

- Les progéniteurs

Les progéniteurs hématopoïétiques sont les cellules engagées dans les processus de différenciation qui ont perdu une partie de leurs pouvoirs d'auto-renouvellement et de multipotence (**Sirvent, 2011**).

- Les précurseurs

Les précurseurs qui ont pour but la multiplication et la maturation cellulaire ; seront identifier en premier lieu grâce au changement de leurs morphologies. Les modifications morphologiques observées à la maturation sont :

- ✓ La diminution de la taille de la cellule et du rapport nucléo cytoplasmique, la disparition des nucléoles et la condensation de la chromatine, l'apparition de granulations. Chaque stade cytologique correspond à une division cellulaire, parallèlement à la maturation (**Lezzar, 2015**).

- Les cellules matures

Ce compartiment de cellule représente les éléments figure du sang (**Figure 06**). Le sang est constitué à 55 % de plasma et à 45 % de cellules approximativement. Il représente environ 1/12 de la masse corporelle d'un adulte, ce qui correspond à 5-6 litres de liquide (**Chekroun, 2016**).

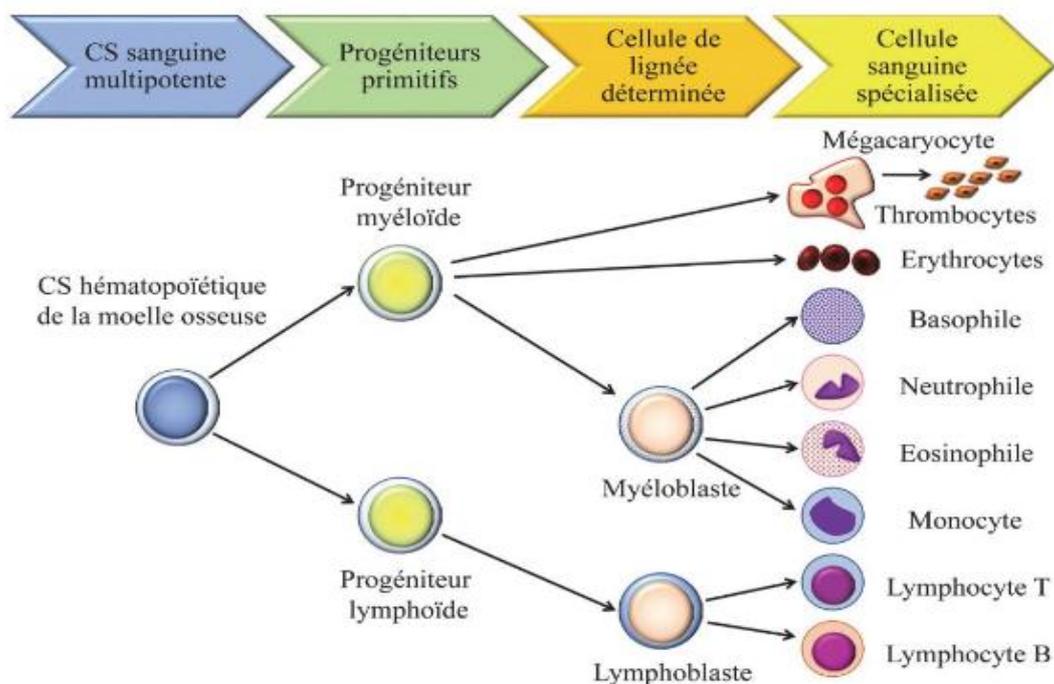


Figure 06: Production des cellules sanguines: l'hématopoïèse (**Anonyme, 2015**).

II.4 Organisation de l'hématopoïèse

Lors de ce processus et à partir de la CSH ; des cellules se différencient étape par étape en différents globules blancs ; en globules rouges et en plaquettes. Chaque lignée cellulaire sanguine est ainsi définie par une voie de différenciation particulière à partir de la CSH (Espinosa, 2010).

- **La myélopoïèse** qui aboutit à la production des globules rouges, plaquettes, polynucléaires, monocytes, ce sont des cellules dites myéloïdes.
- **La lymphopoïèse** le processus par lequel les cellules dites lymphoïdes ou lymphocytes se produisent.
 - **La lymphopoïèse B**: Sa localisation anatomique est exclusivement médullaire chez l'adulte.
 - **La lymphopoïèse T**: Les cellules souches hématopoïétiques (CSH) donnent naissance aux précurseurs des thymocytes T qui migrent dans le thymus. Les futurs lymphocytes T, trouvent dans le thymus l'environnement favorable à leur différenciation (Boutebba, 2001).

Le système immunitaire sert à protéger le corps des dégâts causés par les microorganismes. La fonction défensive est assurée par les globules blancs (leucocyte) et un certain nombre de cellules accessoires (éosinophiles, basophiles, mastocytes et plaquettes) ; qui sont repartis dans tous le corps, particulièrement dans les organes lymphoïdes et notamment la moelle osseuse et le thymus (Male, 2019).

III. Les lymphocytes

Les lymphocytes sont des cellules clefs, responsables du control de la réponse immunitaire. Grâce à la reconnaissance des molécules produites par les pathogènes; ils peuvent aussi reconnaître des molécules à la surface des cellules (antigène) du corps, dont ils ne réagissent pas contre les cellules du soi dans des cas normaux (Male, 2019).

Les lymphocytes sont le pilier de l'immunité anticancéreuse (Swanson, 2020).

On distingue plusieurs types de lymphocytes et sous population on cite:

- Les lymphocytes T** : par leur reconnaissance avec les antigènes, les lymphocytes B seront activés. Ils sont capables aussi de détruire les virus et les cellules cancéreuses.
- **Les lymphocytes B** : elles fabriquent des anticorps face à un antigène en se transformant à un plasmocyte pour combattre les infections (Figure 07). **Le myélome multiple** apparait dans les lymphocytes B.

- **Les cellules tueuses naturelles NK** : attaquent toute cellule étrangère, dont les cellules cancéreuses (Espinosa, 2010; Anonyme, 2015).

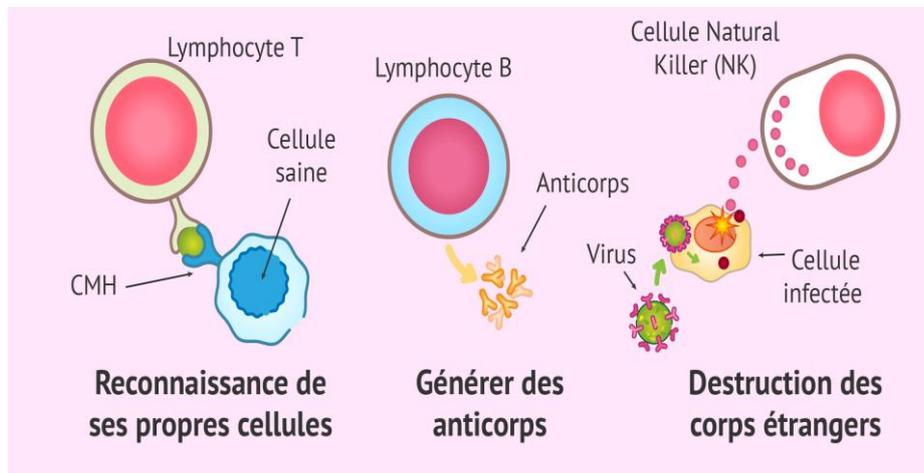


Figure 07:Les types des lymphocytes (Zaira, 2019).

II.1 Les lymphocytes B

II.1.1 Définition

LB ou cellule B ; dont la lettre « B » provient de la « Bourse de Fabrice » organe d’oiseaux dans lequel les LB arrivent à maturité; sont des globules blancs sanguins productrices d’anticorps qui fonctionnent initialement dans le système immunitaire adaptatif (Green, 2019).

Les caractéristiques essentielles du lymphocyte B sont la présence d’un récepteur membranaire, le BCR qui est une immunoglobuline (Ig) de surface (**Figure 08**), qui reconnaît un antigène différent dans chaque cellule, et la capacité de sécréter cette immunoglobuline (anticorps) par le plasmocyte (réponse immunitaire humorale), stade ultime de la différenciation lymphocytaire B (Gottenberg, 2006).

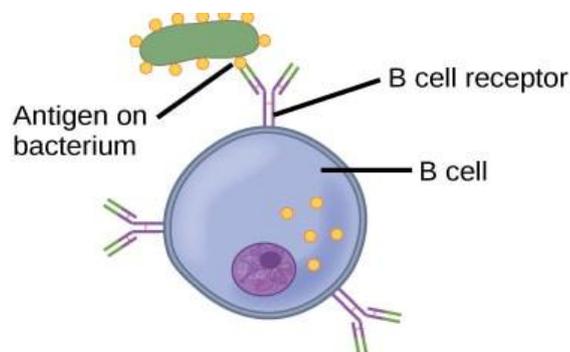


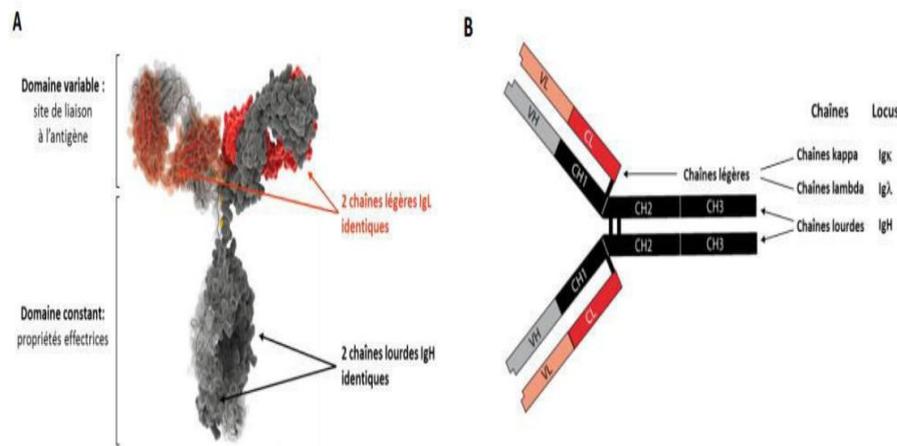
Figure 8: La forme des lymphocytes B (Simon, 2009).

IV. Les immunoglobulines

IV.1 Définition

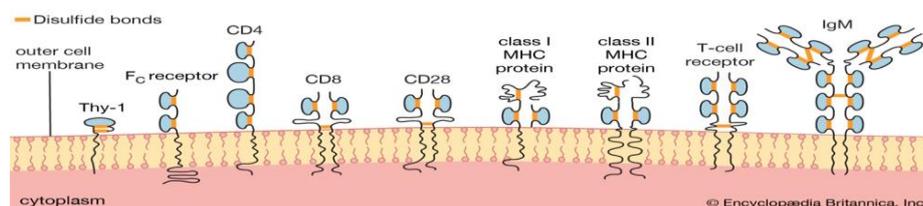
Les immunoglobulines ont été décrites à l'origine comme une classe de protéines sériques induites par un contact avec un antigène et qui se lie spécifiquement à cet antigène qui a provoqué leur synthèse (Male, 2005).

Les immunoglobulines, encore appelées les anticorps, sont les effecteurs solubles de l'immunité humorale spécifique d'antigène (Figure 09). Elles comportent une partie variable différente pour chaque antigène capable de reconnaître l'épitope d'un antigène et une partie effectrice permettant que cette reconnaissance soit suivie d'effets dans le système immunitaire) (Christinebene, 2013).



Elles appartiennent à une superfamille des molécules caractérisées par une structure similaire à celle des Ig (avec plusieurs feuillets anti-parallèles et des ponts disulfures) (Figure 10). Certaines molécules du système immunitaire font partie de cette famille comme :

- Le TCR, les molécules HLA de classe I et II...etc.
- Des molécules impliquées dans les interactions cellulaires (CD4, CD8, CD19, CD22).
- Des molécules d'adhésion telles que le CD56 ... (Espinosa, 2010).



Chapitre I : Généralités.

Ces immunoglobulines sont présentées sous forme membranaire (BCR) et sous forme soluble (anticorps) :

Elles sont capables de lier spécifiquement un antigène donné, c'est-à-dire des molécules qui possèdent la fonction anticorps. Ce sont des molécules membranaires ou circulantes :

- Membranaires, elles font partie de la membrane des lymphocytes B et interviennent comme récepteur membranaire pour l'antigène de BCR.
- Circulantes, elles sont sécrétées par les plasmocytes dans les liquides extracellulaires et les sécrétions de l'organisme lors de la réponse immunitaire à médiation humorale (**Simon, 2009; Fina, 2009**).
- Les BCR et les anticorps sont des hétéro-tétramères extrêmement polymorphiques au sein de l'individu, qui sont constitués de deux chaînes légères L (Light) et deux chaînes lourdes H (Heavy), liées entre elles par des ponts disulfures de manière covalente (**Figure 11**) (**Simon, 2009**).

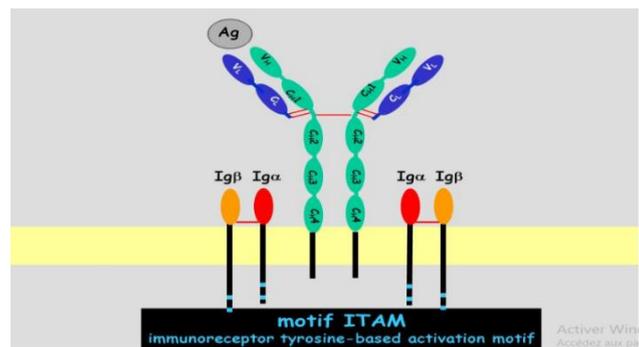


Figure 11: le complexe BCR (**Provost, 2008**).

IV.2 Les variations des immunoglobulines

IV.2.1 Variation isotypique

Chaque chaîne d'Ig représente un isotype avec une structure en acides aminés propres à lui dans chaque espèce. Ainsi, lorsqu'une Ig humaine est injectée à un animal, elle induit une réponse immunitaire dirigée contre l'Ig injectée. Les Ac synthétisés par l'animal sont appelés Ac anti-isotype. Par exemple : les Ac.

Les déterminants isotypiques sont portés par les domaines constants des chaînes lourdes et légères. Il existe:

- 9 isotypes différents pour les chaînes lourdes permettant de distinguer:

• 5 classes d'Ig : IgG, IgA, IgM, IgE et IgD incluant:

4 sous classes d'IgG : IgG1, IgG2, IgG3, IgG4.

2 sous classes d'IgA: IgA1, IgA2

- 2 types de chaînes légères: Kappa et Lambda (**Anonyme, 2011**).

IV.2.2 Variation allotypique

La variation allotypique concerne quelques acides aminés. C'est une variation génétique (polymorphisme) à l'intérieur d'une même espèce et implique le plus souvent les régions constantes des chaînes lourdes. Un allotype donné est donc retrouvé pour un sous-groupe d'individu dans une même espèce (**Espinosa, 2010**).

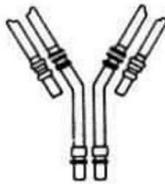
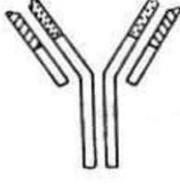
Les déterminants allotypiques sont présents au niveau de certaines régions sur les domaines constants des chaînes γ , des chaînes α et des chaînes κ (**Anonyme, 2011**).

IV.2.3 Variation idiotypique

Les modifications d'une séquence en AA de la région variable, spécifiquement dans la zone hypervariable, qui est responsable de la spécificité du site anticorps, assurant l'existence des idiotypes liés aux réarrangements des gènes des Ig, survenant lors de la maturation des LB dans la moelle osseuse (**Tableau 2**).

Les spécificités idiotypiques sont des déterminants antigéniques qui caractérisent un anticorps donné chez un individu. Elles sont portées par les domaines variables des Ig (**Christinebene, 2013**).

Tableau 2 : Les variations des immunoglobulines (**Male, 2007**).

Isotype	allotype	idiotype
Iso=les mêmes	Allo=autre	Idio=seul
		
Caractère commun à tous les membres de la même espèce.	Caractère propre à certains individus de la même espèce.	Caractère propre à l'individu.

IV.3 La Structure des immunoglobulines

Les IG sont des molécules symétriques formées de quatre chaînes polypeptidiques homologues 2 à 2 et reliées par des ponts disulfures : deux chaînes lourdes (H pour heavy) et deux chaînes légères (L pour light).

- **Les chaînes légères sont constituées de deux régions :**

-Une région variable VL (pour « Variable domain from Light chain »), elle-même constituée par 3 régions hypervariables HV1, HV2, HV3.

-Une région constante CL (pour « Constant domain from Light chain ») d'un domaine immunoglobuline.

Elles sont deux fois plus courtes que les chaînes lourdes (**Alanna C Green, 2019**).

- **Les chaînes lourdes sont constituées de deux régions :**

-Une région variable VH (pour « Variable domain from Heavy chain »), elle-même constituée par 3 régions hypervariables HV1, HV2, HV3.

-Une région constante CH (pour « Constant domain from Heavy chain ») d'un certain nombre de domaines immunoglobulines suivant l'isotype considéré: 3 pour les immunoglobulines IgG, IgA et IgD et 4 pour les immunoglobulines IgM et IgE (**Simon, 2009**).

Les chaînes polypeptidiques **lourdes** sont désignées par des lettres grecques (**Figure 12**):

- γ dans l'immunoglobuline G (IgG)
- α dans l'immunoglobuline A (IgA)
- μ dans l'immunoglobuline M (IgM)
- δ dans l'immunoglobuline D (IgD)
- ϵ dans l'immunoglobuline E (IgE)

Les types de chaînes **légères** sont kappa (κ) et lambda (λ).

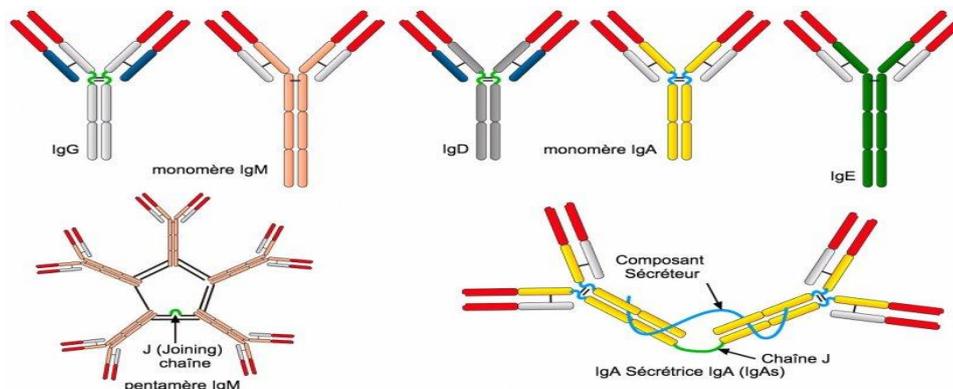


Figure 12: Les différents types d'immunoglobuline (**Anonyme, 2017**)

IV.4 Les classes des immunoglobulines

Les immunoglobulines peuvent être divisées en cinq classes différentes selon les séquences en acides aminés des régions constantes des chaînes lourdes : **(Tableau 3) (Bouab, 2018).**

Tableau 3 : Propriétés des isotopes d'immunoglobuline **(Schaechter, 1999; Male, 2005)**

Isotopes	Les chaînes lourds	Nombre de domaine des chaînes lourds	Concentration dans le sérum mg/ml	Caractéristiques structurales et fonctionnelles
IgG	- γ 1 (IgG1) - γ 2 (IgG2) - γ 3 (IgG3) - γ 4 (IgG4)	4	12.5	<ul style="list-style-type: none"> -Produit en quantité élevée dans la réponse secondaire, et c'est la classe la plus importante dans le sang. -Activer le complément. -participer à la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC). -Traverser la membrane placentaire pour protéger le fœtus. -opsonine (fixer les complexes immuns aux récepteurs FC des neutrophiles et macrophages).
IgM	- μ	5	1.5	<ul style="list-style-type: none"> -Il y a les IgM membranaire et les IgM sécrétées. -Les IgM sécrétés formé de cinq unités à quatre chaînes (deux chaînes lourdes et deux chaînes légères), portant dix sites de liaison. -Portant une protéine supplémentaire appelée chaîne J (Jonction) intervient dans la polymérisation à l'intérieur des plasmocytes.

Chapitre I : Généralités.

				<p>-Produit plus importants dans la réponse primaire -Composant principal de la réponse anticorps aux antigènes thymoindépendants.</p>
IgD	Δ	4	0.03	<p>-Possède quatre chaînes avec une longue région charnière.</p> <p>-Sa concentration dans le sang est faible c qui explique la rareté des plasmocytes sécrétrices des IgD, et sa sensibilité à la protéolyse au niveau de la région charnière.</p> <p>- sa seule fonction semble être celle de récepteur de l'antigène.</p>
IgA	A	4	0.03	<p>-présent dans les sécrétions séromuqueuses (lait, les larmes, la salive, la transpiration et les sécrétions pulmonaires et avec un taux très élevé dans l'intestin), et en petit quantité dans le sang.</p> <p>-Dans les sécrétions, présent sous deux copies de molécules ; attachés par des ponts disulfures de façon covalente.</p> <p>-Ne peut pas activer le complément, ni lier aux récepteurs Fc.</p> <p>-Empêche l'attachement des gènes pathogènes.</p>
IgE	E	5	0.00005	<p>-D'une faible quantité dans le sérum.</p> <p>-lier spécifiquement aux cellules basophiles par leur fragment Fc.</p> <p>-Joue un rôle dans la réponse aux infections parasitaires (participe à la destruction des parasites par les macrophages et les polynucléaires éosinophiles).</p>

V. Fonction des immunoglobulines

V.1 Fonction de reconnaissance

Le BCR est le complexe moléculaire situé à la surface de LB qui reconnaît l'Ig. L'Ig se fixe sur le Ag par le site Ac formé par les CDR des domaines VH et VL. Les hétérodimères alpha et bêta sont responsables de la transmission du signal de reconnaissance à l'intérieur de la cellule. L'interaction Ac-Ag est basée sur la complémentarité de structure qui détermine l'affinité de l'anticorps pour l'antigène. (Anonyme, 2011).

VI.2 Fonction effectrice

Une série d'interaction synergique avec d'autres protéines, cellules et tissus sera déclenché par une liaison à l'Ig (LAROUSSE, 2012).

VI. Ontogénie des immunoglobulines

VI.1 Production d'Ac chez le fœtus

Le fœtus est capable de synthétiser certaines classes d'Ig assez tôt : on décèle des anticorps de classe IgM dès la 10^{ème} semaine de la vie fœtale et de très faible quantité d'IgG dès la 12^{ème}.

Seules les IgG maternelles franchissent le placenta par un phénomène de transport actif. Cependant ; pendant les deux premiers trimestres de la grossesse, ce passage reste modeste et ce n'est que vers la 20^{ème} semaine que la perméabilité placentaire pour cette Ig augmente. Les enfants nés à terme sont donc plus protégés que ceux nés avant terme.

VI.2 Production d'Ac après la naissance

Durant les premiers mois de la vie de l'enfant ; l'évolution du taux des Ig synthétisées est influencée par :

- ✓ Le taux d'anticorps maternels acquis par transmission transplacentaire ;
- ✓ L'importance des stimulations antigéniques de la flore saprophyte que de la flore pathogène.

Les IgG : le taux des IgG à la naissance est égal ou quelque fois supérieur à celui de la mère. La décroissance rapide des IgG maternelles au cours du premier trimestre explique l'hypogammaglobulinémie observée aux alentours de 2 à 6 mois.

Quant aux IgG de l'enfant, leur taux va augmenter pour atteindre celui de l'adulte vers l'âge de 5 à 7 ans.

Les IgM : depuis la naissance jusqu'à l'âge de 2 à 3 ans ; le taux des IgM augmente pour atteindre celui de l'adulte.

L'IgA se caractérise par une croissance lente le taux de l'adulte est attient vers la puberté.

VI.3 Réponse humorale primaire et secondaire

Une fois qu'un corps étranger franchit la première ligne de défense immunitaire; le corps humain réagit en deux étapes :

- ✓ La réponse primaire : elle doit avoir lieu lors du premier contact avec l'antigène.
- ✓ La réponse secondaire : Survenant lors des contacts ultérieurs avec l'Ag, c'est-à-dire âpre un deuxième contact avec le mm Ag (**Anonyme, 2011**).

VII. Immunoglobuline monoclonale

Une Ig monoclonale est une protéine du plasma humain, constituée soit d'une seule classe de chaîne lourde et d'un seul type de chaîne légère, soit de chaînes légères isolées d'un seul type, soit des fragments de chaînes lourdes d'une seule classe dans des cas très rare.

Elle est caractérisée par l'augmentation sélective d'une espèce d'immunoglobuline sérique unique, dû à la prolifération d'un seule clone de lymphocytes B (**Ferrari, 2019**).

Sa présence n'est forcément pas synonyme de malignité. Sa recherche et sa caractérisation dans les liquides biologiques visent à affirmer son homogénéité :

- De charge par électrophorèse des protéines sériques présentées par un pic (**Figure 13**).
- D'isotypie (classe, type de chaîne légère...) par électrophorèse, immunofixation.

Elles sont retrouvées dans certains des syndromes de prolifération maligne touchant les cellules immunologiques, au premier rang le myélome multiple, et les pathologies qui lui sont reliées (**Ferrari, 2019**).

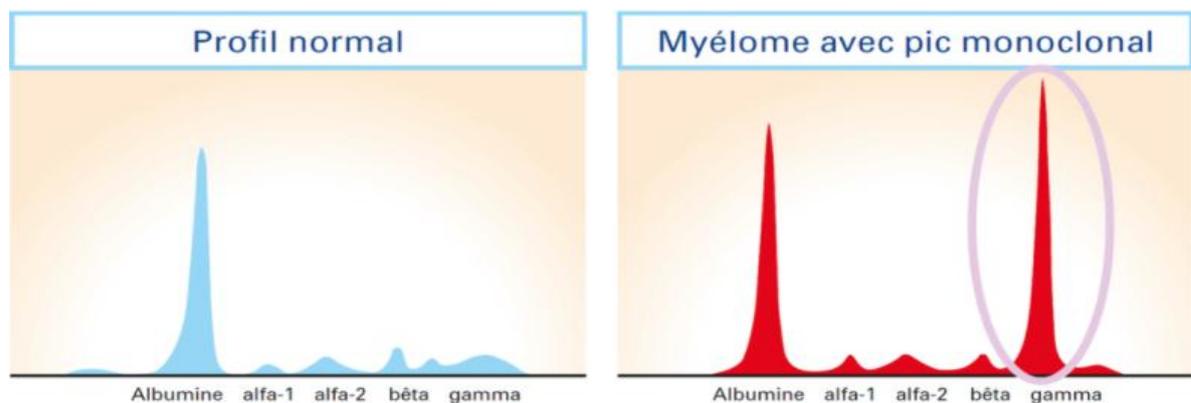


Figure 13 : Électrophorèse des protéines sanguines montrant un pic monoclonal (**Delaruelle, 2010**).

VII.1 Les gammaglobulines

C'est une protéine du plasma sanguin, analysée et dosée en pratique clinique par l'électrophorèse des protéines sériques, et également utilisée en thérapeutique pour renforcer une immunité déficiente.

Leur taux normal varie entre 6 à 12 g par litre. En cas de déficit de l'immunité humorale le taux sera diminué, et il augmente en cas d'état inflammatoire ou infectieux. Il existe des cas où une seule variété de gammaglobuline est élevée, c'est une anomalie bénigne mais pouvant révéler **un myélome multiple (Ferrari, 2019)**.

VII.2 Une gammopathie monoclonale

Elle est définie par la présence dans le sérum et ou les urines d'une « **Ig monoclonale** » (**Figure 14**). Ce qui se traduit à l'électrophorèse des protéines par un pic à base étroite et symétrique (**Emmanuel, 2013**).

La présence d'une GM se traduit par la prolifération d'un clone de plasmocyte producteur d'une Ig monoclonale. Elle peut être révélatrice d'une hémopathie maligne malgré que le caractère monoclonal ne soit pas synonyme de malignité dans la plupart des cas (**Emmanuel, 2013**).

VII.2.1 Pic de gammaglobulines (GG hautes)

Les gammaglobulines existent sous plusieurs formes. Une augmentation monoclonale témoigne une augmentation d'un seul type de gammaglobulines, et l'augmentation polyclonale signifie une augmentation de tous les types de gammaglobulines.

- **Les causes principales d'une augmentation 'polyclonale' peuvent être :**

- Les maladies hépatiques.

- Les maladies inflammatoires chroniques.

- Les maladies auto-immunes.

- **Les grandes causes d'une augmentation 'monoclonale' sont :**

- La gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI) : Elle concerne 60% des cas d'augmentation monoclonale. Elle ne possède pas de signes cliniques, on ne sait pas d'où vient cette augmentation. Il faut donc une surveillance, " d'autant plus qu'on sait qu'un petit pourcentage va donner un lymphome " .

- **Des hémopathies malignes**, dans un premier lieu : le **myélome** et Waldenström, mais aussi le lymphome, la leucémie plasmocytaire etc.

- Les gammopathies monoclonales non associée à une pathologie lymphoïde : elles englobent les infections à virus par exemple CMV, VIH et VHC (hépatite C) ainsi que des

hépatopathies chroniques, qui concerne les maladies auto-immune, les déficits immunitaires acquis (greffe) ou congénitaux (de naissance) et le cancer (Colette, 2018).

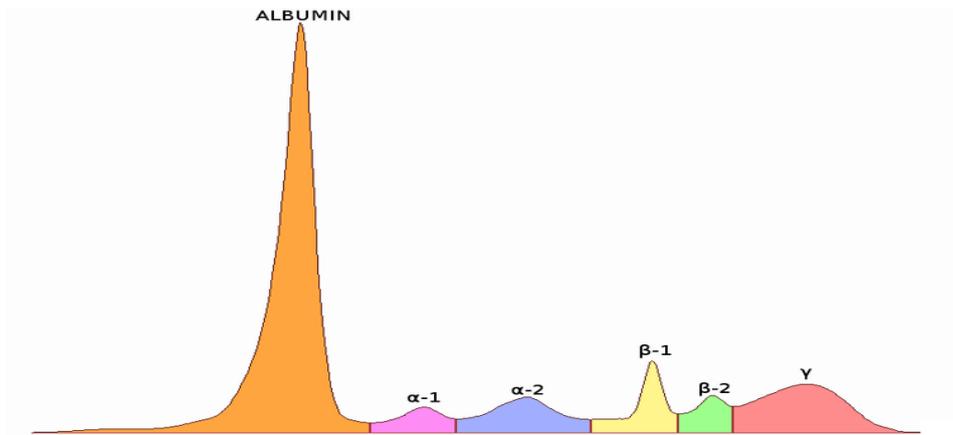


Figure 14: Pic normal chez un sujet sain obtenu après une électrophorèse (Caulton, 2013).

Les immunoglobulines étant le fruit de l'activité plasmocytaire, la notion de protéine monoclonale évoque l'existence d'un clone plasmocytaire monoclonal. Cette notion n'est pas obligatoirement de caractère malin : à côté des immunoglobulines monoclonales témoins d'un **myélome** ou d'une maladie de Waldenström existent des immunoglobulines monoclonales d'accompagnement (cancer, maladie inflammatoire ...).

Chapitre II :

Le myélome multiple.

Chapitre II : le myélome multiple.

Le cancer ou tumeur maligne est une maladie redoutée caractérisée par une prolifération cellulaire anormalement importante formée à partir de la transformation par mutation ou instabilité génétique d'une cellule initialement normale. Le cancer figure parmi les principales causes de morbidité et de mortalité dans le monde. Souvent perçue comme « la pire des maladies » (**Fouquet, 2017**). Malgré les progrès récents dans le diagnostic précoce et la prise en charge des pathologies Cancéreuses, le cancer reste la principale cause de mortalité en Algérie après les maladies Cardiovasculaires et l'hypertension artérielle. En note une augmentation de taux des hémopathies malignes qui représente actuellement 10% de la pathologie cancéreuse (**EPC, 2020**).

I. Historique

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

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

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

-1889 : Otto KAHLER publié pour la première fois une description clinique détaillée du myélome multiple ; d'où le nom de « maladie de Kahler » (**Figure 15**).

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

-1900 : J.H. Wright découvre que les cellules myéломatoses sont des plasmocytes.

-1903 : Weber constate que les maladies osseuses liées au myélome multiple peuvent être identifiées par la radiographie. En 1830 le diagnostic de routine du myélome reste difficile jusqu'à cette année, à partir de cette date les aspirations médullaires commencent à être utilisées à une plus grande échelle. L'utilisation de l'ultracentrifugation et de l'électrophorèse des protéines sériques sanguines et urinaires améliore à la fois le dépistage et le diagnostic.

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

Chapitre II : le myélome multiple.

- 1956** :Korngold et Lipari rapportent que les protéines de Bence Jones ont un lien avec les gammaglobulines sériques normales et les protéines sériques anormales. En leur honneur, les deux types de protéines de Bence Jones sont appelés kappa (κ) et lambda (λ).
- 1958** : Découverte de la sarcolysine en URSS. Le melphalan (Alkeran) en est dérivé. Pour la première fois, un traitement est possible.
- 1962** :Bergsagel rapporte un premier cas de traitement efficace avec le melphalan.
- 1964** : Korst rapporte un premier cas de traitement efficace avec cyclophosphamide (Cytoxan). Les résultats obtenus avec ce médicament se révèlent similaires à ceux obtenus avec le melphalan.
- 1975** : introduction du système de classification de Durie et Salmon, dont les patients sont classés afin d'évaluer les effets bénéfiques de la chimiothérapie à différents stades de la maladie (I, II, A ou B).
- 1979-1980** : Introduction du labeling index (analyse de la fraction de prolifération) dans l'exploration du myélome multiple et des maladies apparentées. Identification de remissions stables ou de phases de plateau (une période pendant laquelle la fraction de prolifération des plasmocytes médullaires résiduels est nul).
- 1982** : Fefer et Osserman réalisent des greffes syngéniques dans le but de traiter cette hémopathie.
- 1983** : Utilisation de la B2-microglobuline sérique pour la première fois comme marqueur pronostique (Bataille, Child et Durie).
- 1984-1986** : Premières descriptions de greffe allo géniques dans le cadre du myélome.
- 1996** : Première étude randomisée démontrant un possible effet bénéfique du traitement à haute dose avec greffe de moelle osseuse par rapport à la chimiothérapie standard (Attal au nom de l'IFM).
- 1997** : Preuve que des virus peuvent être impliqués dans la pathogénie du myélome, qui est plus fréquent chez les patients infectés par le VIH ou souffrant d'hépatite C.
- 1999** : Affirmation de l'efficacité du traitement par thalidomide chez les patients présentant un myélome récidivant ou réfractaire aussi l'introduction des mini allogreffes en tant que méthode moins toxique pour obtenir un effet greffon contre le myélome.
- 2000** : De nouveaux essais cliniques portent sur les analogues de la thalidomide des analogues à action prolongée d'Adriamycin®, le trioxyde d'arsenic, des agents anti angiogéniques et des agents bloquant l'adhésion cellulaire et des inhibiteurs du protéasome (dont le Bortézomib ou Velcader).

Chapitre II : le myélome multiple.

-**2002** : preuve de l'efficacité de nouveaux agents dans le cadre d'essais cliniques, Lathalidomide associée à la dexaméthasone en traitement de première intention.

Au Royaume Uni, le Medical Research Council (MRC, Conseil de la recherche médicale) rapporte des résultats d'autogreffes lors de l'assemblée générale annuelle de l'American Society of Hematology (ASH, Société américaine d'hématologie).

-**2004** : Un nouveau système de classification du MM est introduit appelée International Staging System (ISS, Système International de classification)

-**2006** : Le lénalidomide (Revlimid) obtient l'autorisation de la FDA pour le traitement du myélome en association avec la dexaméthasone chez les patients ayant reçu au moins un traitement antérieur.

-**2008** : Le thalidomide est autorisée par EMA (European Medicines Agency) en tant que partie du protocole MPT. (Melphalan/prednisone/thalidomide) pour le traitement de première intention.

-**2009-2015** : De nombreux nouveaux médicaments sont en cours de développement et de nombreux essais sont en cours.

-**2015-2020** : Bien que les résultats se soient considérablement améliorés pour les patients atteints de myélome multiple (MM) au cours des vingt dernières années, la maladie reste incurable avec un traitement standard. Le paradigme de traitement actuel pour MM nouvellement diagnostiqué (NDMM) consiste donc à conduire la maladie dans la rémission la plus profonde possible et à maintenir ensuite cette réponse avec un traitement de maintenance continu. Avec dix ans de suivi depuis l'avènement de cette approche, la thérapie d'induction combinée avec le melphalan à forte dose (HDM) et la transplantation autologue de cellules souches (ASCT), suivie par le lénalidomide a permis une survie médiane de près de 50% à 10 ans (**Diamond B, 2020**).



Figure 15: Otto KÄHLER (Löwy, 2017).

II. Définition

Le myélome multiple, anciennement maladie de Kahler, est une hémopathie maligne (Fouquet, 2017); classée selon l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) en 2001 parmi les tumeurs à cellules B matures (Constantin, 2018). Ce type de tumeur hématologique non curable caractérisée par la prolifération de plasmocytes tumoraux clonaux envahissant de la moelle hématopoïétique (Figure 16), et produisant une **immunoglobuline monoclonale** détectable dans le sang et dans les urines (Laure de Decker, 2019). Le plasmocyte malin secrète le plus souvent des IgG et des IgA monoclonales entières ou partielles (Chaines légères seules) (Manier & Leleu, 2011).

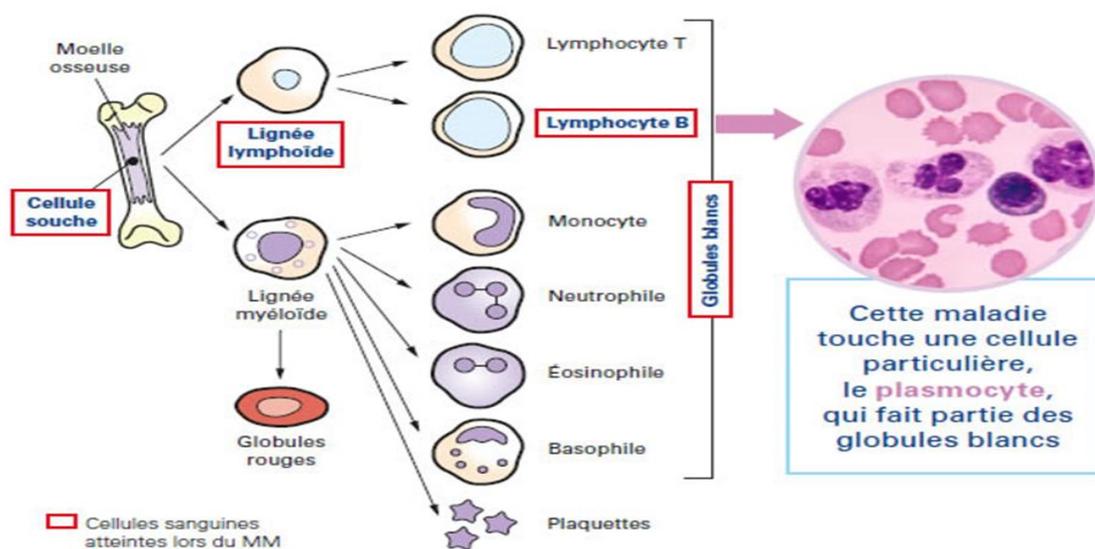


Figure 16 : Tumeur à cellule B mature: développement de la cellule myélomateuse (Anonyme, 2017).

C'est une affection relativement fréquente qui touche avec prédilection les sujets d'âge mûr (environ 60 ans). Le retentissement clinique et biologique est variable, il est directement lié à la masse tumorale et aux produits d'excrétion du clone tumoral : immunoglobuline monoclonale et cytokines (Moreau, 2019).

III. Épidémiologie

III.1 Incidence

Le myélome multiple affecte des milliers de gens dans le monde, il est le deuxième cancer courant du sang. Le MM représente 1% de tous les cancers mondiaux et pour environ 2% des morts liées au cancer (Ananya, 2019).

Chapitre II : le myélome multiple.

On estime presque 114 000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année. L'incidence annuelle moyenne du MM en Europe est de 6/100 000/an allant de moins de 1/100 000 en Chine, à environ 7/100 000 au Canada et 5/100 000 individus à 50 ans, 20/100 000 à 80 ans en France (**El MOUJAHID, 2013**).

En Grande-Bretagne l'incidence annuelle est de 4/100 000/habitant/ par an avec 2 500 nouveaux cas chaque année. Le taux de mortalité standardisé pour 100 000 personnes par année est de 2,3 et 1,6 chez l'homme et la femme respectivement (**Monnereau, 2013**).

En Algérie près de 2 000 personnes souffrent de cette maladie avec une incidence de 1,1/100 000 habitants selon les résultats d'une enquête nationale, organisé à Oran en mai 2013; exposé lors du 10ème Congrès maghrébin d'hématologie (**Figure 17**), un taux qui reste inférieure au taux enregistré dans les pays occidentaux estimé entre 4 à 7 sur 100 000 habitants et légèrement supérieur à celui enregistré en Tunisie (0,7) et au Maroc (1) sur 100 000 (**Anonyme, 2017**).

Le MM reste incurable et tous les patients décèdent à plus ou moins long terme en raison d'une résistance à tous les traitements existants (**Isaacs, 2019**).

La survie médiane est de cinq à sept ans, mais le pronostic varie selon les patients : certains décèdent en quelques mois, d'autres, au contraire, ont une survie se prolongeant au-delà de dix ans (**Espinosa, 2010**).

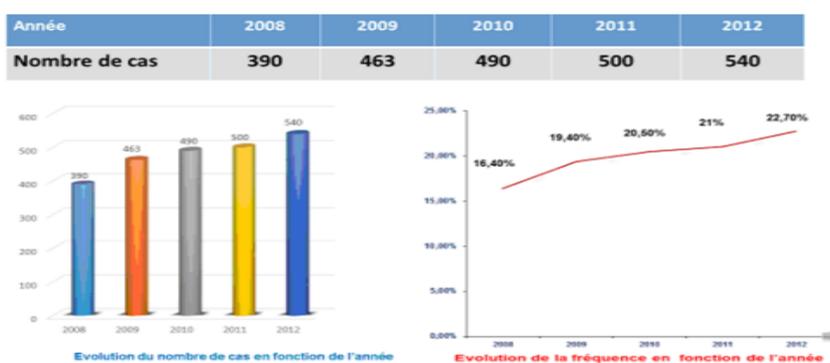


Figure 17: nombre de cas et évolution de la fréquence annuelle en Algérie (**Abad, 2015**).

III.2 Origine ethnique

Les MM est deux fois plus fréquents chez les Africains et les Américains d'origine africaine que chez les Caucasiens. Les incidences les plus élevées sont observées chez les Noirs américains et les sujets originaires des îles du Pacifique. Les Caucasiens d'Europe et d'Amérique du Nord ont des incidences de MM intermédiaires, et les Asiatiques (d'Asie ou d'Amérique du Nord) des incidences faibles (**Ferlay, 2010**).

III.3 Sexe et âge

Les hommes sont plus souvent atteints que les femmes : le sex-ratio homme/femme varie entre 1,1 et 1,5 pour 1. La médiane d'âge au diagnostic est d'environ 65 à 70 ans, et l'incidence augmente rapidement avec l'âge. La survenue d'un MM chez des adolescents et de jeunes adultes reste exceptionnelle (**Isaacs, 2019**).

III.4 Facteurs de risque

- Facteurs environnementaux :

Il est possible que des facteurs environnementaux tels que le benzène, les pesticides et les solvants organiques augmentent l'incidence du MM, Il est important de spécifier que le myélome multiple n'est pas une maladie contagieuse.

- Agents infectieux :

Il existe certains virus qui sont considérés comme cofacteurs ou inducteurs dans le développement du MM. Ainsi une étude a montré que les sujets VIH positif ont un risque de développer l'infection 4 à 5 fois plus élevé que les Sujets VIH négatif. Des études récentes lient le développement du myélome multiple à une infection par l'herpès virus humain 8 (HHV 8) (**Fouquet, 2013**).

- Agents physiques :

Une étude a été effectuée chez des employés de centrales nucléaires aux USA montrant une augmentation de l'incidence avec 85 décès imputables au myélome pour 100.000 employés. Le MM radio-induit apparaît plusieurs années après l'exposition initiale. Les rayonnements électromagnétiques (**Fouquet, 2013**).

- Agents chimiques :

. Les principales sont :

- L'industrie du caoutchouc, du pétrole, le groupe des garagistes-pompistes,
- Chauffeurs, mécaniciens de garage : exposition au benzène. (Fouquet .. S., 2013).

III.5 Hérité

Beaucoup d'anomalies chromosomiques ont été identifiées dans la pathogénie du MM (**Fouquet, 2013**).

- Translocations ; Délétions ; Anomalies de nombre (**Figure 18**).

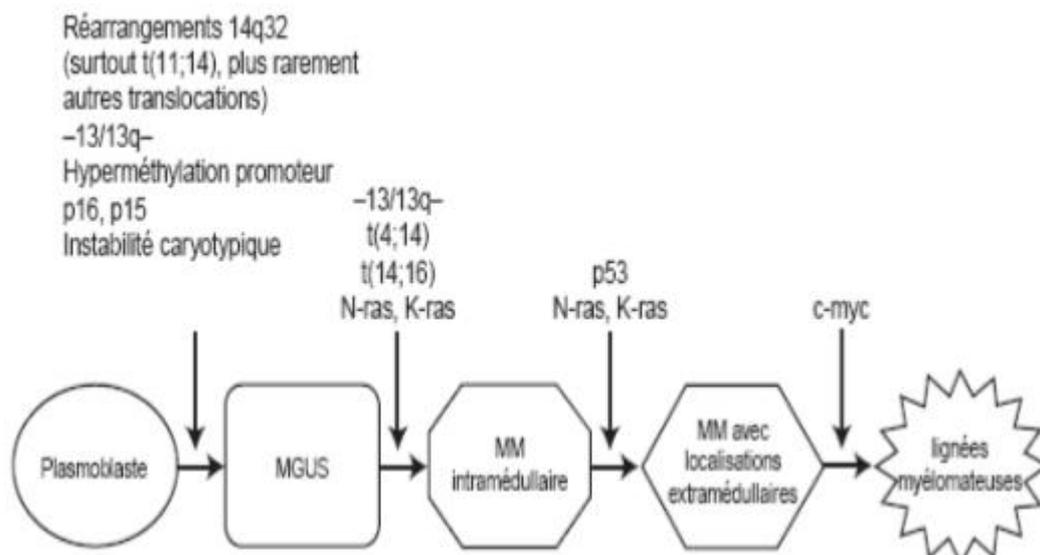


Figure 18: les anomalies génétiques chromosomiques identifiés dans la pathogénie du MM. (Charlot-Lambrecht, 2011).

IV. Myélome en Algérie :

Le myélome multiple (MM) ou est la 2ème hémopathie maligne en Algérie après les lymphomes non-hodgkiniens. Lors d'une enquête épidémiologique menée par le groupe de myélome « GETMA » (Figure 19), de 1994 à 2005 sur des dossiers médicaux de 12 services d'hématologie, l'incidence du myélome est de 1,1/100 000 habitants par an.

L'incidence de MM est sous-estimée car cette enquête a été menée seulement sur les dossiers des malades hospitalisés au niveau des services d'hématologie alors qu'il y en a dans d'autre comme le service de rhumatologie, de néphrologie et de médecine interne.

Donc il est nécessaire de créer un registre national afin d'estimer réellement le nombre de nouveaux cas/an et de mettre au point une thérapeutique adaptée. Car la prise en charge du myélome multiple en Algérie n'est pas codifiée et en fonction des disponibilités des drogues. La greffe reste le meilleur traitement pour les MM chez les sujets jeunes de moins de 65 ans (Jazairiss, 2009).

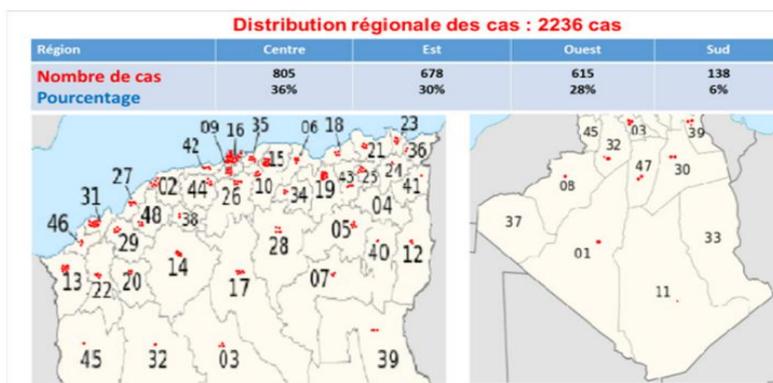


Figure 19: Distribution régionale des cas de myélome en Algérie (Abad, 2015).

Chapitre II : le myélome multiple.

L'intervention d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), en 2018 par le Centre Régional Anti Cancer (CAC) de Batna, a apporté un espoir aux malades. Après l'Etablissement hospitalier universitaire (E.H.U) 1^{er} novembre d'Oran et le CAC d'Alger « Pierre et Marie Curie ».

En janvier 2018, la première opération d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques a été menée avec succès, sur un malade sexagénaire originaire de la région de Batna, ils ont souligné que ce genre de greffes est indiqué pour le traitement de la leucémie et les lymphomes chez les sujets de moins de 65 ans. Cette technique consiste à prélever des cellules souches chez un patient et à les lui réinjecter après un traitement de chimiothérapie ou radiothérapie, et aussi à éliminer des cellules tumorales résiduelles, résistantes aux traitements standards. « L'avantage de ce genre d'intervention est l'absence du risque de rejet du greffon, car le patient reçoit ses propres cellules ». Dans ce même contexte, le CAC de Batna projette d'effectuer par la suite des interventions d'allogreffes impliquant le transfert de cellules souches d'une personne en bonne santé au corps du patient. L'allogreffe comme l'autogreffe sont recommandées pour« le traitement du myélome multiple, des lymphomes de Hodgkin et non hodgkiniens ...» (Massib, 2018).

V. Types de myélomes

De grandes études de registres ont confirmé que le MM symptomatique est constamment précédé d'une phase asymptomatique définis par la présence d'une protéine monoclonale dans le sérum et/ou d'une prolifération plasmocytaire médullaire excessive (figure 20), en absence des critères cliniques et biologiques de myélome multiple symptomatique : (Touzeau, 2013) Il existe un consensus de l'IMWG (2009) sur les paramètres pronostiques à analyser au moment du diagnostic de myélome (Manier &Leleu, 2011).

- « Un état prémyélomateux » que l'on appelle « gammopathie monoclonale de signification indéterminée » (MGUS) :

Cette gammopathie est un trouble des cellules plasmatiques pré malignes cliniquement asymptomatique. (Bumma, 2019).

Dans le cas de MGUS, un pic monoclonal modéré est observé sans aucun signe clinique, radiologique ou biologique. La présence d'un MGUS est décelée chez 3 à 4 % de la population générale après 50ans.(Manier & Leleu, 2011)

Les principaux arguments qualifiant un MGUS sont :

- ✓ La taille du pic monoclonal (généralement < 30g/L) ;
- ✓ Une infiltration plasmocytaire osseuse < 10 % ;

Chapitre II : le myélome multiple.

✓ Le caractère asymptomatique (**Touzeau, 2013**).

Les GMSI sont associées à un risque de progression vers un MM (ou une autre hémopathie lymphoproliférative telle que la maladie de Waldenström en cas de GMSI IgM) évalué à environ 1 % par an (**Isaacs, 2019**).

La gammopathie monoclonale de signification indéterminée est généralement détectée comme une découverte fortuite lorsque les patients subissent une électrophorèse des protéines dans le cadre d'une évaluation pour d'autres conditions, telles que l'anémie ou l'hypercalcémie (**Bumma, 2019**).

➤ **Un état « indolent » que l'on appelle « myélome indolent » :**

Le MI est défini ; chez un patient asymptomatique par la présence d'un pic monoclonal supérieur à 30 g/l ou d'une plasmocytose médullaire supérieure à 10 %.

Le MI représente un stade d'évolution intermédiaire entre la GMSI et le MM symptomatique. Le risque de progression d'un MI vers un myélome symptomatique est plus élevé, de l'ordre de 10 % par an les cinq premières années ; puis 3 % par an les cinq années suivantes, puis retrouve après dix ans un risque évolutif proche des GMSI de 1 % par an (**Espinosa, 2010**).

Tableau 4 : Critères diagnostiques selon L'IMWG. (Manier & Leleu, 2011)

MM symptomatique	Plasmocytose médullaire $\geq 10\%$
	ET présence dans le sérum ou des 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
MM asymptomatique	Prolifération plasmocytaire $\geq 10\%$
	ET/OU présence d'une protéine sérique monoclonale (IgG ou IgA) ≥ 30 g/l
	ET absence d'une atteinte organique pouvant être attribuée à la prolifération plasmocytaire, particulièrement critères CRAB
MGUS	Plasmocytose médullaire $< 10\%$
	ET protéine monoclonale < 30 g/L
	ET absence d'une atteinte organique pouvant être attribuée à la prolifération plasmocytaire, particulièrement critères CRAB

VI. Etiologie de myélome multiple

Les causes de myélome multiple restent inconnues pour l'instant, aucun facteur de prédisposition n'a été identifié (exceptionnellement, des cas familiaux ont été décrits) (Charlot-Lambrecht, 2011).

VI.1 Origine de myélome multiple

Le myélome multiple se manifeste lorsqu'il y a une accumulation dans la moelle osseuse de nombreux plasmocytes anormaux (cellules myélomateuses). Cela empêche les autres cellules sanguines de la moelle de se développer normalement et de faire leur fonction habituelle (Figure 21). L'accumulation de ces cellules myélomateuses peut causer de l'anémie et de la fatigue puisqu'il y a moins de globules rouges. Elles peuvent aussi rompre l'équilibre de certains minéraux dans le corps. Les cellules myélomateuses fabriquent une substance qui peut entraîner des dommages aux os et une hausse des taux de calcium dans le sang. Elles produisent également des protéines anormales qui peuvent affecter d'autres organes comme les reins (Anonyme, 2015).

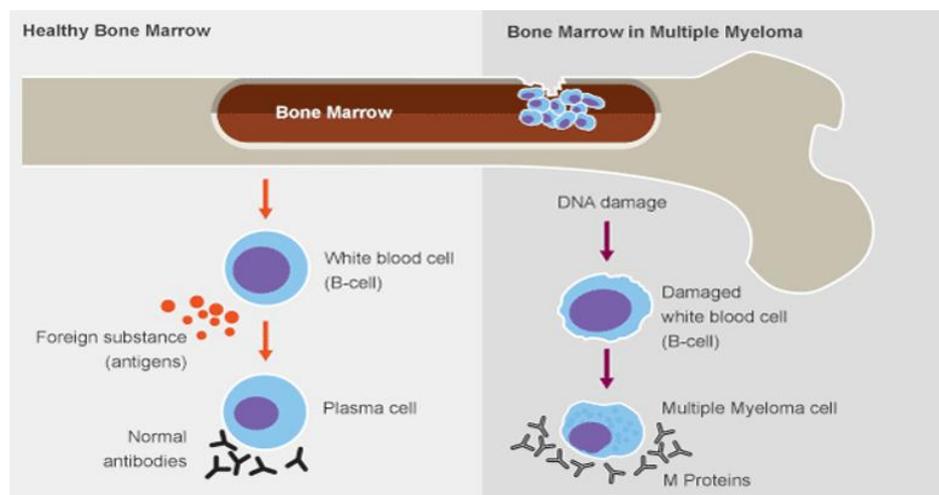


Figure 20: Différence entre les plasmocytes normaux et les plasmocytes tumoraux (SAMPS, 2016).

Il existe chez un même patient, des populations de cellules myélomateuses de différents degrés de maturité. Il est probable que la fraction plus immature de ces cellules, qui est la fraction proliférante, soit capable d'auto-renouvellement et soit ainsi responsable de 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

Chapitre II : le myélome multiple.

cellules tumorales prolifératives immatures (plasmoblastes). La cause de cette prolifération maligne n'est pas connue, mais une instabilité génétique est impliquée (**Morlon, 2010**).

Chapitre III :

Diagnostic.

Chapitre III : le diagnostic.

Le diagnostic de MM repose sur la mise en évidence de cellules plasmocytaires anormales en excès sur un prélèvement médullaire (**Fouquet, 2017**). Le patient peut se rendre à l'attention clinique en raison des résultats de test de laboratoire anormaux ou en raison de symptômes CRAB (**Figure 22**).

Les patients atteints de gammopathie monoclonale d'importance indéterminée ou de myélome souvent asymptomatique ne nécessitent pas de traitement immédiat mais doivent recevoir un suivi attentif des signes de progression de la maladie (**EPC, 2020**).

En cas de suspicion de myélome multiple, l'électrophorèse des protéines sériques, le dosage des protéines totales sériques, et la recherche d'une protéinurie des 24 heures doivent être réalisés.

Secondairement, **les examens** recommandés sont :

- L'électrophorèse des protéines sériques, l'immunoélectrophorèse urinaire et sanguine, la recherche de chaînes légères libres plasmatiques, un prélèvement de moelle osseuse, de la β 2-immunoglobuline, de la calcémie, et un examen radiologique du squelette.

Le diagnostic du myélome multiple nécessite l'association des critères chez les personnes ayant une gammopathie monoclonale sanguine (**Caquet, 2010**). Voir un suivi attentif des signes de progression de la maladie (**Caquet, 2008**).

Critères diagnostiques du myélome de l' *International Myeloma Working Group* chez les personnes ayant une gammopathie monoclonale sanguine

Altération d'organes directement en rapport avec les cellules plasmatiques prolifératives malignes ayant toutes les conséquences suivantes :

- **hypercalcémie** : calcémie > 0,25 mmol/L du seuil normal ou > 2,75 mmol/L
- **insuffisance rénale** : clairance de la créatinine < 40 mL/min ou créatinine plasmatique > 177 μ mol/L
- **anémie** : hémoglobine < 20 g/L de la limite basse ou < 100 g/L
- **lésions osseuses** : au moins une lésion osseuse ostéolytique sur la radiographie standard ou scanner ou TEP-scanner

Et au moins 1 des critères de malignité suivants :

- pourcentage de cellules osseuses tumorales \geq 60 %
- taux de chaînes légères libres sériques \geq 100 mg/L
- une lésion ou plus focale > 5 mm à l'IRM

Figure 21: critère de diagnostiques du myélome chez les personnes ayant une gammopathie monoclonale sanguine (**Laure, 2019**).

I. Critère clinique

Les principales manifestations du MM résultent de l'accumulation de plasmocytes malins au niveau de la moelle osseuse.

Au moment du diagnostic, un tiers des patients n'ont aucune symptomatologie clinique, et la maladie est alors découverte de manière fortuite, à l'occasion, par exemple de la détection d'un pic monoclonal sur une électrophorèse des protéines sériques EPS pratiquée lors du bilan d'une autre pathologie (**Manier & Leleu, 2011**).

I.1 Manifestation clinique du myélome multiple

Le diagnostic de MM est posé dans environ 20 % des cas chez un patient asymptomatique dans les suites d'une hospitalisation ou d'un bilan de santé au cours duquel s'est trouvé réalisé une électrophorèse de protéines sériques (**Manier, 2019**).

Le caractère symptomatique du myélome multiple repose sur l'existence des symptômes cliniques ou d'une atteinte d'organe définie par au moins une des anomalies suivantes (critères dits CRAB calcemia-renal-anemia-bone) : (**Tableau 5**) (**Anonyme, 2010**).

Tableau 5: Critères CRAB (**Manier & Leleu, 2011**)

C	hypercalcémie > 2,65 mmol/l (> 11,5 mg/dl).
R	Insuffisance rénale : créatininémie > 177 μmol/l (2mg/dl).
A	anémie : hémoglobine < 100g/l ou < 20g/l en dessous de la normale.
B	atteinte osseuse (ostéolyse ou ostéopénie)

✓ **L'atteinte osseuse** : est présente chez environ 80 % des patients au diagnostic.

Certains patients présentent des tumeurs osseuses (plasmocytomes) et rarement des localisations extra-médullaires (cutanées, neurologiques). Les épisodes hypercalcémiques sont possibles (**Manier & Leleu, 2011**); Les cellules myélomateuses fabriquent une substance qui peut entraîner des dommages aux os et une hausse des taux de calcium dans le sang (**Anonyme, 2011**).

Ces atteintes osseuses ont le plus souvent pour origine une fragilité osseuse, avec une déminéralisation osseuse diffuse ou localisée, dans ce second cas elle est caractérisée par des « trous » dans l'os provoqués par une stimulation excessive des cellules chargées normalement de la résorption osseuse (**Figure 23**). Elles sont déclenchées par des protéines

sécrétées par les cellules cancéreuses de la moelle osseuse appelé les cytokines (Anonyme, 2020).

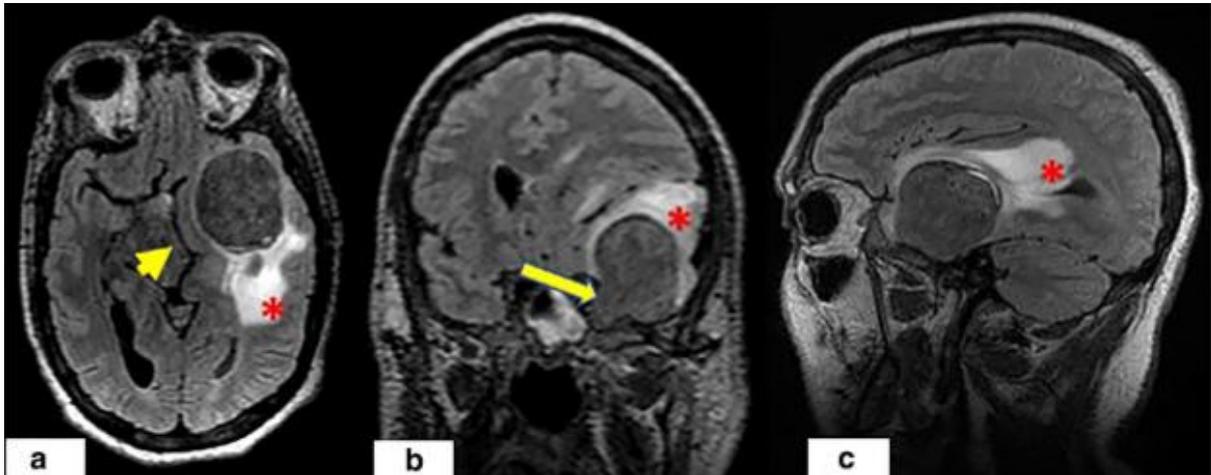


Figure 22: radiographie d'une crâne montrant un plasmocytome dural (Gregorio L M, 2019).

- ✓ **L'anémie :** est fréquente, parfois associée à d'autres cytopénies (Manier & Leleu, 2011). L'accumulation de cellules myélomateuses peut causer de l'anémie et de la fatigue puisqu'il y a moins de globules rouges (Anonyme, 2015).
- ✓ **L'hypercalcémie :** est une circonstance de diagnostic de MM dans près de 20 % des cas (Anonyme, 2011).

Elle est définie par un taux de calcium total supérieur à 2,6 mmol/l. Lorsqu'elle est symptomatique, l'hypercalcémie est une urgence médicale dont le degré est fonction de la gravité du retentissement clinique (Cofer, 2011).

Elle n'est pas un critère de mauvais pronostic en soit car seulement de très rares patients ont un pronostic vital réellement mis en jeu par cette complication puis l'apparition d'une insuffisance rénale (Anonyme, 2011).

- ✓ **L'insuffisance rénale :** touchera environ 50 % des patients au cours de leur maladie. L'IR est une complication évolutive majeure du MM, présente dans environ 20 % des cas au diagnostic et survenant chez 50 % des patients au cours de l'évolution (Constantin, 2018).

L'immunoglobuline est soit complète, soit formée seulement d'une chaîne légère libre. Dans les deux cas, la quantité de CLL est anormalement élevée chez les patients atteints de ce cancer. Lorsque ces CLL en quantités excessives atteignent le rein et passent dans les glomérules, la capacité d'absorption des tubules proximaux est dépassée (Figure 24). Les

CLL entrent alors dans les tubules distaux en association avec des protéines et précipitent sous forme de cylindres hyalins, conduisant à une obstruction tubulaire (**Morlon, 2010**).

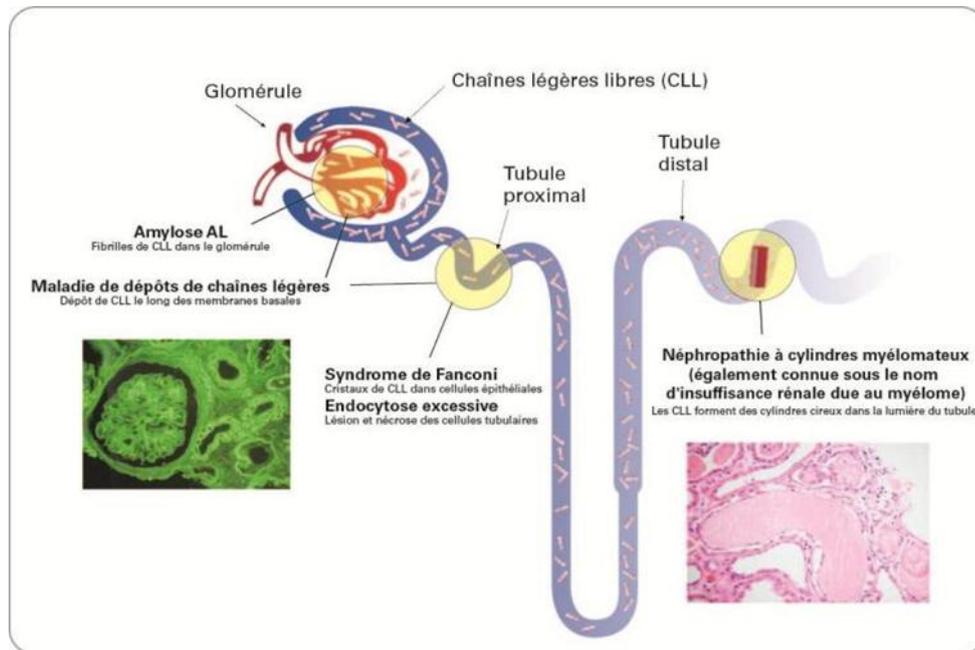


Figure 23:physiopathologie de l'atteinte rénale au cours du MM (**Anonyme, 2014**).

Il est classique de dire que les patients peuvent présenter, lorsque le composant monoclonal est très élevé, un syndrome d'hyperviscosité, avec anomalies du fond d'œil et troubles neurosensoriels, mais cette complication reste globalement rare (**Manier, 2019**).

Au moment du diagnostic, un tiers des patients n'ont aucune symptomatologie clinique, et la maladie est alors découverte de manière fortuite, à l'occasion, par exemple, de la détection d'un pic sur une électrophorèse des protéines sériques pratiquée lors du bilan d'une autre pathologie (**Manier & Leleu, 2011**).

II. Critère radiologique

L'imagerie est souvent réalisée devant la survenue de complications pouvant être révélatrices de cette maladie. Dans la mesure où la prolifération plasmocytaire maligne caractérisant cette maladie peut toucher l'ensemble du squelette osseux à différents degrés, il convient de réaliser un bilan osseux complet qu'il soit possible (**Touzeau, 2013**).

Tout patient suspect de MM doit avoir un bilan radiologique osseux, la radiologie conventionnelle restant la référence. Le bilan comprend des clichés du crâne, bassin, thorax...etc (**Figure 25**). Une douleur osseuse brutale justifiera à tout moment la réalisation d'une nouvelle radiographie sur le site douloureux. L'Imagerie en Résonance Magnétique nucléaire (IRM) peut être utile (**UMVF, 2010**).



Figure 24: Radiographies standard mettant en évidence des lésions ostéolytiques crâniennes (Monnereau, 2013).

II.1 L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)

L'IRM est beaucoup plus sensible que les autres techniques d'imagerie dans la détection des lésions osseuses du myélome (Chikhaoui, 2004).

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) conventionnelle est une imagerie morphologique, classiquement pelvi-rachidienne, de plus en plus souvent corps entier (Figure 26). Elle permet d'évaluer l'infiltration médullaire tumorale, mais contrairement aux radiographies et à la TDM (Tomodensitométrie), pas les destructions osseuses. L'IRM doit être impérativement réalisée en cas de plasmocytome solitaire et de MM latent asymptomatique: s'il existe plus d'une lésion focale (> 5 mm), ils doivent être considérés comme à haut risque de progression et nécessitent une chimiothérapie (Azais, 2017).

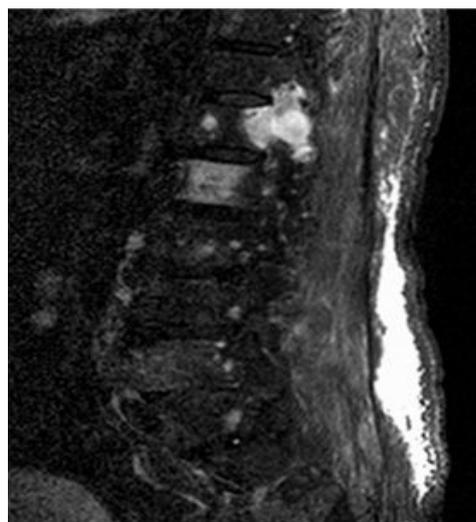


Figure 25 : IRM lombaire–coupes sagittale : lésion de l'arc postérieur (Azais, 2017).

a) Scanner ou tomodensitométrie

La tomodensitométrie (TDM) apporte des informations utiles dans l'évaluation des lésions osseuses de l'hémopathie maligne (**Figure 27**). Cette technique est plus sensible que le bilan radiographique standard et beaucoup plus confortable puisque le patient est allongé sur un matelas sans manipulation (**Bonnaire, 2013**).

Avec une sensibilité nettement supérieure aux radiographies, la tomodensitométrie (TDM) montre les destructions osseuses liées au MM (**Azaïs, 2017**).

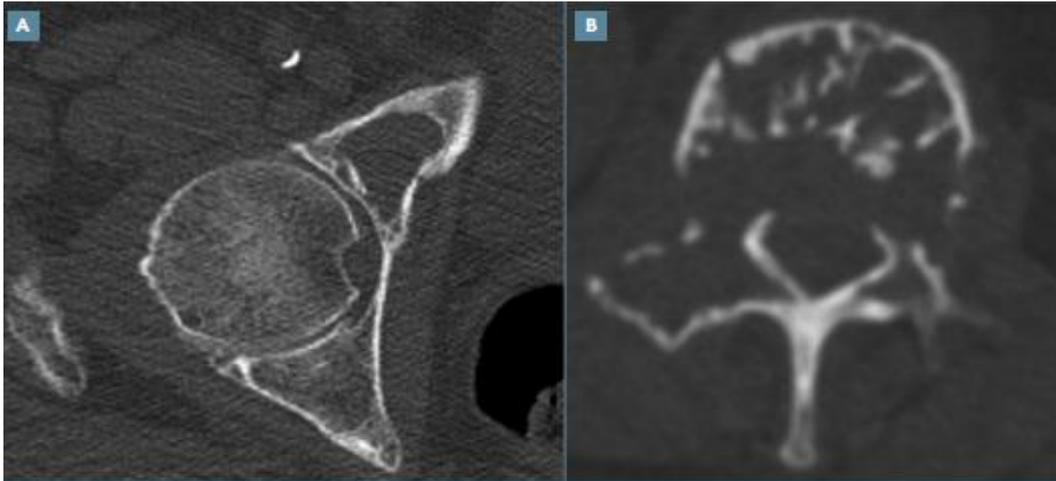


Figure 26 : Lésion au niveau du cotyle droit ostéolytique légèrement soufflante (**Bonnaire, 2013**).

III. Critères immunologiques

Le diagnostic du myélome multiple est réalisé :

- ✓ Par l'électrophorèse des protéines du sang, complétée si besoin d'une électrophorèse des protéines des urines ;
- ✓ Par un myélogramme nécessitant une ponction médullaire.

Ces examens permettent de proposer un traitement adapté à la situation du patient, selon le stade de la maladie, l'état général et les éventuelles contre-indications aux traitements (**Anonyme, 2011**).

III.1 Myélogramme

Le myélogramme permet d'analyser au microscope les cellules de la moelle osseuse (**Anonyme, 2015**). Cet examen est prescrit en cas d'anomalies détectées sur la Numération Formule Sanguine (NFS). Il est réalisé en cas de : suspicion de cancer hématologique (**haberfeld, 2020**). Pour réaliser un myélogramme, les cellules sont prélevées à l'hôpital par ponction-aspiration dans l'os au niveau du sternum ou au niveau des ailes iliaques (des

hanches), à l'aide d'une seringue spéciale appelée trocart. Le prélèvement est réalisé sous anesthésie locale. Après obtention d'un échantillon de moelle osseuse, celui-ci est étalé sur des lames de microscope (frottis médullaire) puis examiné après coloration (MGG) (Anonyme, 2015).

III.2 Electrophorèse des protéines sériques (EPS)

L'électrophorèse des protéines sériques (EPS) est une méthode d'analyse qui repose sur le fait que des particules chargées électriquement se déplacent lorsqu'elles sont soumises à l'action d'un champ électrique. Cette technique permet donc de séparer des molécules chargées contenues en fonction de leurs caractéristiques physicochimiques propres (mobilité électrophorétique, taille, masse) et des caractéristiques du milieu dans lequel se déroule la séparation (solide ou liquide, pH, force ionique, électroendosmose) (Colette, 2018).

Le biochimiste *suédois Arne Tiselius* (1902-1971), a eu le prix Nobel de chimie en 1948, c'est le premier qui a réussi à séparer par cette technique les protéines contenues dans des liquides biologiques complexes comme le sérum sanguin (BMédia, 2001).

- **Les étapes de l'électrophorèse**

- **Migration :**

La séparation électrophorétique dépend du point isoélectrique (Phi) de la molécule, par rapport au pH du tampon de migration. A pH basique, la protéine, ionisée négativement, migrera vers l'anode (+) ; si l'on travaille à pH acide, la protéine, ionisée (+), migrera vers la cathode (-) (Emile, 2013).

- **Révélation après migration :** Elle se fait :

Soit par des colorants rouge ponceau (acétate de cellulose), violet acide, bleu de Coomassie, amidoschwartz (agarose) ;

Soit par des antisérums, suivie d'une coloration en immunoélectrophorèse ou immunofixation (Ac spécifique de la molécule) (Emile, 2013).

- **Intégration électrophorétique :**

- **Par densitométrie :** la coloration est proportionnelle à la concentration de la molécule. Cette phase nécessite parfois une étape de décoloration (acétate de cellulose) ; il faut faire attention à la saturation du signal de lecture (densitomètre).

- **Par densité optique :** lecture en UV à 200 nm pour l'électrophorèse capillaire (nm= longueur d'onde d'absorption des liaisons peptidiques) (Emile, 2013).

Chapitre III : le diagnostic.

EPS reste très utilisée en clinique. Une fois les protéines sont séparées, les différentes fractions protéiques sont colorées puis mesurées par densitométrie optique. Le laboratoire fournit la bande du support, une courbe traduisant la densité optique des plages colorées et un tableau de chiffres. L'électrophorèse sépare cinq grandes fractions : l'albumine, les alpha 1 (α_1), alpha 2 (α_2), bêta (β) et gamma (γ) globulines (**figure 28**)(Caquet, 2008).

Figure27: coefficient de répartition d'albumine et des globulines chez l'adulte (Caquet, 2008).

Albumine	α_1 -globuline	α_2 -globuline	β -globuline	γ -globuline
60 %	4 %	8 %	12 %	16 %
43 g/L	3 g/L	6 g/L	9 g/L	12 g/L

- **Hypergammaglobulinémie**

L'existence d'un pic homogène, élevé, à base étroite, en général au niveau des gammaglobulines (d'où le terme usuel de « gammopathie monoclonale »), révèle la prolifération monoclonale de cellules B (**Figure 29**). Le caractère monoclonal d'une immunoglobuline sera démontré à l'immunofixation. Certains critères permettent de distinguer parmi les immunoglobulines monoclonales celles qui sont « bénignes » (dysglobulinémies monoclonales de signification indéterminée) et celles qui témoignent un myélome(Caquet, 2008).

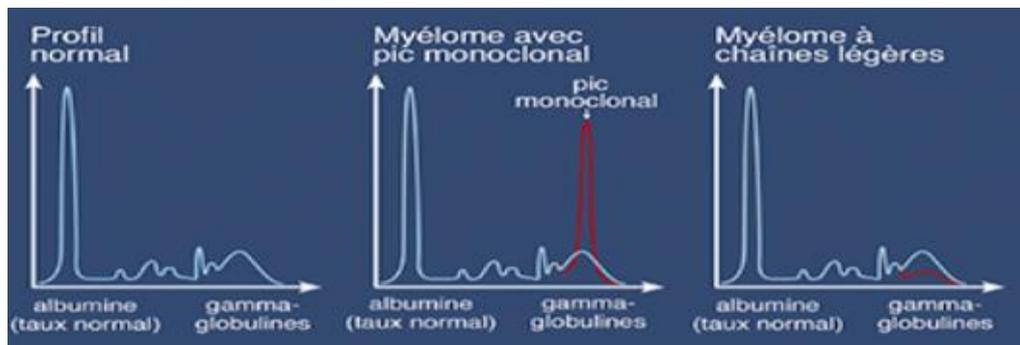


Figure 28 : tracé anormale des protéine sérique (Ananya, 2019).

L'électrophorèse des protéines sériques reste un examen d'actualité, rapide et facile à réaliser. Sa prescription et son interprétation, sous-tendues par le tableau clinique, reviennent souvent au médecin généraliste. Son indication le plus courant est l'exploration d'une élévation de la vitesse de sédimentation (VS). L'EPS permet de confirmer l'état inflammatoire ou infectieux, et oriente les investigations. Elle est indispensable au suivi des gammopathies monoclonales (**Brousse, 2008**).

III.3 L'immunofixation

L'immunofixation des protéines sériques est une technique immuno-chimique qualitative connue depuis 1969, cet examen utilisé pour la révélation et l'identification des immunoglobulines monoclonales dans le sérum.

L'homogénéité structurale des molécules constituant l'immunoglobuline monoclonale implique une homogénéité de charge électrique, d'où une mobilité électrophorétique étroite propre à chaque immunoglobuline monoclonale. Cette caractéristique biochimique est à la base des différentes techniques actuellement utilisées pour distinguer l'immunoglobuline monoclonale des immunoglobulines polyclonales normales. La découverte d'une immunoglobuline monoclonale n'est pas synonyme de malignité certaine (**Karfo, 2018**).

- **Le principe**

Lors de la réalisation de l'immunofixation, des réactifs spécifiques appelés **antisérums**, sont utilisés. Chacun de ces antisérums réagit avec un type particulier de chaînes lourdes ou de chaînes légères. Les protéines monoclonales réagissent habituellement avec un type d'antisérum anti-chaîne lourde et un type d'anti-chaîne légère. Certains plasmocytes peuvent produire uniquement des chaînes légères libres ; dans ce cas, la protéine monoclonale réagira uniquement avec l'un ou l'autre antisérum des deux types de chaînes légères (**SEBIA, 2011**).

C'est une technique d'immunoprécipitation en gel ; sur les gels sont prédéfinies des pistes de migration électrophorétiques sur lesquelles sont déposés les échantillons plus ou moins dilués. Après séparation électrophorétique des constituants du sérum ; les différentes pistes sont incubées en présence d'antisérum spécifique. L'Ig lorsqu'elle est présente est immunoprécipitée dans le gel (**Figure 30**). Après lavage ; l'application d'un colorant des protéines permet de visualiser la réaction (**Intrator, 2003**).

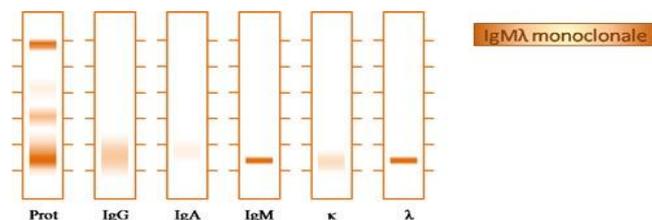


Figure 29 : résultat d'une immunofixation montrant une IgM λ monoclonale (**MemoBio**).

L'immunofixation est une technique dont l'interprétation est simple et facile, cependant des difficultés liées à des paramètres techniques ou au prélèvement existent. Il est plus que nécessaire pour les laboratoires qui utilisent cette technique en routine de mettre en place un protocole standard et simple pour éviter la répétition des tests coûteux (**Karfo, 2018**).

III.4 L'immunophénotypage

L'immunophénotypage c'est un élément clé du diagnostic des hémopathies malignes en général et particulièrement pour les syndromes lymphoprolifératifs et les leucémies aiguës. Il s'articule dans une démarche multi-disciplinaire avec la biologie moléculaire, la cytologie et la cytogénétique (**Rigollet, 2015**).

IV. Pronostic

Il existe un consensus de l'IMWG (2009) sur les paramètres pronostiques à analyser au moment du diagnostic de myélome (**Manier & Leleu, 2011**). Selon ce consensus, l'évaluation pronostique du MM doit comporter :

- La β_2 -microglobuline et le taux d'albuminémie pour définir l'**International Staging System (ISS)** (**Tableau 6**). Le consensus précise que les critères ne sont évaluables qu'en cas de myélome symptomatique, et qu'ils ne doivent pas être pris en compte chez les patients atteints d'un myélome asymptomatique. La β_2 -M sérique et certaines anomalies cytogénétiques des plasmocytes malins (translocation t(4;14) (p16;q32) et délétion (17p)) se sont les facteurs pronostiques essentiels (**Manier & Leleu, 2011**).

Tableau 6 : Définition des stades de l'International Staging System ISS et impact sur la survie (**Manier & Leleu, 2011**).

Stade	définition	Survie médiane (mois)
I	B_2 m < 3.5mg/L et albumine > 35g/L.	62
II	NI stade I ni stade III	44
III	β_2 m > 5.5mg/L	29

IV.1 Les facteurs pronostiques

IV.1.1 La classification de Salmon et Durie

La classification de Durie et Salmon (**Figure 31**) se base sur les résultats de l'analyse sanguine et urinaire ainsi de la radiographie pour déterminer le stade du myélome multiple (**Anonyme, 2015**).

C'est une classification utilisée largement mais qui présente certains inconvénients : elle n'a pas de valeur qu'au moment du diagnostic, elle apprécie la masse tumorale sur le taux

de gammopathie monoclonale ; elle comporte une cotation des lésions osseuses posant parfois des problèmes d'interprétation de radiographie standard, n'utilise pas l'imagerie par résonance magnétique et ne prend pas en compte la cinétique de prolifération (Chombart & al, 2005).

Établissement du stade clinique (Durie-Salmon)

Stade 1	Tous les éléments suivants: Hg > 100 g/L, IgG < 50 g/L, IgA < 30 g/L Calcium normal Taux d'excrétion de protéine monoclonale urinaire < 4 g/jour Lésions osseuses lytiques
Stade 2	Ne satisfaisant pas ni aux critères 1 ou 2
Stade 3	Au moins un des éléments suivants: Hg < 85g/L, IgG > 70 g/L, IgA > 30 g/L Calcium > 12g/L Taux d'excrétion de protéine monoclonale urinaire > 12g/jour Lésions osseuses lytiques
A	Créatinine < 177 umol/L
B	Créatinine > 177 umol/L

Figure 30: classification de Salmon – Durie (Villeneuve, 2016).

IV.1.2 La β 2-microglobuline

La β 2-microglobuline (β 2-M) est un polypeptide de faible masse moléculaire (11 800 Da) existe sous une forme libre et une forme liée aux membranes des cellules (chaîne légère des molécules HLA de classe I) (Figure 32). Ce polypeptide a un rôle très important dans les défenses immunitaires et dans la prévention contre l'apparition des cellules cancéreuses. La β 2-M est présente dans de nombreux liquides biologiques dont le sang, les urines, le liquide céphalo-rachidien (LCR) et les dialysats (Anouar, 2011).

Le seuil de signification pronostique de ce polypeptide varie selon les publications, soit 4 ou 6 mg/l. La valeur initiale reste valide pendant deux ans, puis elle perd de son pouvoir pronostique. Elle est filtrée par les glomérules rénaux, réabsorbée et catabolisée au sein des cellules des tubes contournés proximaux (Chombart *et al*, 2005).

La β 2-M est considérée comme un marqueur de première intention dans le myélome multiple et les lymphopathies B malignes. Son dosage est utilisé dans le pronostic et la surveillance thérapeutique (Anouar, 2011).

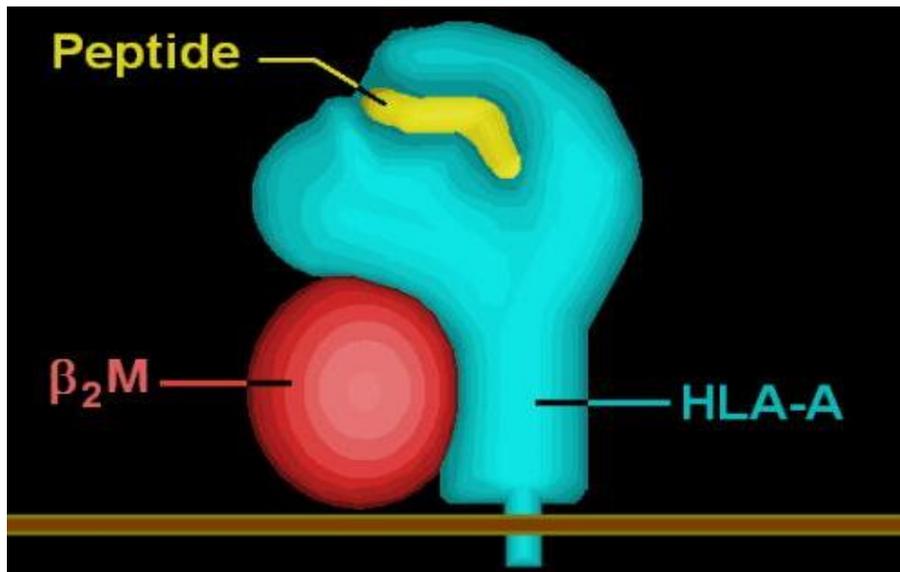


Figure 31: Schéma d'une molécule HLA liée à une β2-M (UG, 2020).

Conclusion

Bien qu'il reste à ce jour incurable, le myélome multiple a connu, ces dernières années, des progrès permettant une amélioration de la prise en charge des patients : nouveaux critères diagnostiques et une meilleure compréhension de l'hétérogénéité du profil évolutif grâce à l'identification de nouveaux facteurs pronostiques et au développement de nouveaux traitements.

Le traitement des patients en Algérie est enrichi du fait de la disponibilité du Bortézomib, utilisé actuellement avec la Dexaméthasone en première intention en lieu et place chez les patients jeunes. Par contre, la disponibilité de l'autogreffe est insuffisante puisque seulement 50 patients par an en moyenne ont pu en bénéficier, alors que les besoins annuels potentiels sont de 200.

La prise en charge des hémopathies malignes a fait de grands progrès dans notre pays; toutefois, il existe encore de nombreuses lacunes qui aboutissent à une inégalité dans la prise en charge des patients. La première est liée à l'insuffisance du nombre de structures d'hospitalisation, surtout au centre du pays (wilayas d'Alger, de Blida et de Tizi Ouzou), ce qui aboutit au fait que certaines leucémies aiguës ne peuvent pas être prises en charge. La deuxième lacune est l'insuffisance majeure de possibilité d'autogreffe ; seulement 2 services sont fonctionnels sur le territoire (Alger et Oran), en incapacité d'accueillir tous les patients jeunes atteints de myélome multiple.

L'électrophorèse des protéines sériques a permis de révéler la présence des gammopathies monoclonales chez plusieurs patients ; et puis d'identifier la nature du composant monoclonal selon l'isotype et la chaîne légère correspondante grâce à l'immunofixation.

À l'issus de notre recherche ; nous voyons comme perspectives :

- La nécessité de multiplier les travaux de recherche sur le myélome multiple notamment en Algérie pour mieux comprendre les mécanismes de progressions tumoral cela permet un dépistage plus précoce.
- La création d'un registre national afin d'estimer réellement le nombre de nouveaux cas/an de mettre au point une thérapeutique adaptée.
- Il est également indispensable d'ouvrir des centres de greffe vu que le greffe reste le meilleur traitement chez les sujets moins de 65 ans.

Références bibliographiques

- Abad, M., Taoussi, S., Lamraoui, F., et al. (2015).** Epidémiologie de la maladie de Hodgkin en Algérie période 2008-2012. Algérie: revue algérienne d'hématologie.
- Ananya, M. (2019).** Épidémiologie de myélome multiple. NEWS medial life science.
- Anonyme. (2010).** Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique Myélome multiple. Haute Autorité de Santé.
- Anonyme. (2011).** Association des Collèges des Enseignants d'Immunologie des Universités de Langue française. Immunoglobuline monoclonale. Paris.
- Anonyme. (2011).** La prise en charge du myélome multiple.
- Anonyme. (2014).** Aperçu des troubles rénaux et plasmocytaires. Birmingham: The Binding Site Group Ltd.
- Anonyme. (2015).** Myélome : les plasmocytes. Récupéré sur société canadienne du cancer.
- Anonyme. (2015).** Qu'est-ce que le myélogramme ? France: passportsante.
- Anonyme. (2017, octobre 27).** Le système immunitaire et l'immunité chez le porc. Immunité humorale spécifique (1/2): Ig types et structure. Récupéré sur 3trois3.
- Anonyme. (2017).** Myélome multiple (maladie de Kahler) - généralités. Récupéré sur fondation contre le cancer.
- Anonyme. (2020, 01 01).** Cancer. Récupéré sur futura-sciences.
- Anonyme. (Visité le 04/09/2020).** Myélome et douleurs osseuses. Récupéré sur AF3M
- Anouar, M. R., Idmoussa, A., El Jahiri, Y., Boukhira, A., Beraou, A., & Chellak, S. (2011).** Intérêt du dosage de la bêta-2-microglobuline dans différents milieux biologiques. Revue Francophone des Laboratoires, 2011(436), 77-82.
- Azaïs, I., et Debiais, F., (2017).** Imagerie des lésions osseuses du myélome. Revue du Rhumatisme Monographies, 84(2), 187-195.
- Belaïfa, S. (2008).** L'hématopoïèse tome 1.
- BMédia. (2001).** Électrophorèse de protéines sur gel d'agarose supporté : protocole général. Toulouse.
- Boisset, J-C., et Robin, C. (2011).** Origine endothéliale des cellules souches hématopoïétiques. Page 875-881.
- Bonnaire, P., Boulet, B., et Warin, M. (2013).** Plusieurs modalités d'imagerie dans le myélome multiple. La Lettre du rhumatologue, (395), 3-7.
- Bossard, N. (2013).** Myélome multiple et plasmocytomes: Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980-2012. Etude à partir des registres des cancers du réseau francim partie 2. Institut de veille sanitaire, page 40.

Références bibliographiques

- Bouab, H. (2018).** Cours d'immunologie : les immunoglobulines. Constantine.: Facultés de médecine Constantine.
- Boulet, B., Caramella, C., Couanet, D., Balleyguier, C., Bidault, F., & Dromain, C. (2010).** Approche didactique de la moelle osseuse en IRM. *Journal de radiologie*, 91(9), 935-949.
- Boutebba, F. (2001).** Cours La moelle osseuse. Constantine.
- Boyer, T. (2016).** Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens· Laboratoire d'Hématologie. researchgate.
- Britannica, E. (2020).** Encyclopædia Britannica. Récupéré sur Domain antibody structure.
- Brousse, C. (2008).** Anomalies de l'électrophorèse des protéines du sang. *Traité de médecine AKOS*, page 1-6.
- Buisnessfrance. (2018).** Algérie : Prévalence du cancer en Algérie. France.
- Bumma, N., Nagasaka, M., Hemingway, G., Miyashita, H., Chowdhury, T., Kim, S., & Jasti, P. (2020).** Effect of Exposure to Agent Orange on the Risk of Monoclonal Gammopathy and Subsequent Transformation to Multiple Myeloma: A Single-Center Experience From the Veterans Affairs Hospital, Detroit. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 20(5), 305-311.
- Camille, R. (2011).** Immunophénotype des syndromes lymphoprolifératifs (SLP). Interne en Biologie.
- Caulton, S. (2013).** Serumproteinelectrophoresis normal gamma. *Wikimédia Commons*
- Caquet, R., et al. (2008).** Protéines sériques (électrophorèse). *Guide infirmier des examens de laboratoire.*, 272-274.
- Caquet, R. (2010).** Protéines sériques (électrophorèse). *250 examens de laboratoire (11e édition)*, page 306-307.
- Charlot-Lambrecht, I., Salmon, J. H., Gagneux-Lemoussu, L., Brochot, P., et Eschard, J. P. (2011).** Myélome multiple. *EMC*, 45(1), 1-13.
- Chekroun, A. (2016).** Contribution à l'analyse mathématique d'équations aux dérivées partielles structurées en âge et en espace modélisant une dynamique de population cellulaire. Lyon: ARCHIVE ouvert (HAL).
- Chikhaoui, N., S. O. (2004).** OA7 Apport de l'IRM dans le diagnostic des atteintes osseuses des myélomes. *Journal de Radiologie*, 85(9), 1537.
- 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

Références bibliographiques

en pratique courante: suivi sur dix ans de 148 malades âgés de plus de 55 ans. *Revue du rhumatisme*, 72(12), 1299-1305.

Christinebene, M., E. L. (2013). Immunologie fondamentale et immunopathologie : enseignements thématique et intégré tissu lymphoïde. France: Elsevier Masson.

Cofer. (2011). Item 319 : Hypercalcémie. Collège Français des Enseignants en Rhumatologie. France: Université Médicale Virtuelle Francophone.

Colette, C., Lombard, C., Dimet, I, &Sarda, M. (2018). L'électrophorèse des protéines sériques en biologie médicale : interférences et facteurs confondants. *Revue Francophone des Laboratoires*, page 47-58.

Constantin, A., Cantagrel, A., Laroche, M., &Mazières, B. (2018). Rhumatologie pour le praticien. Elsevier Health Sciences.

Delaruelle, V. (2010). Le myélome multiple. PARIS.

Diamond, B., Maclachlan, K., Chung, D., Lesokhin, A., etLandgren, C. (2020). Maintenance therapy and need for cessation studies in multiple myeloma: Focus on the future. *Best Practice &ResearchClinicalHaematology*, 33(1), 101140.

El moujahid. (2013). Hématologie : 2.000 Algériens atteints du cancer de la moelle osseuse.

Emile, C. (2013). Électrophorèse des protéines sériques : principes généraux – vérification de méthode – interprétation. 24(483), page 20-22.

Emmanuel, A. (2013). Conduite à tenir devant une gammopathie monoclonale (gm). Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies, Strasbourg.

EPC. (2020). Multiple myeloma. ELSEVIER.

Espinosa, E., et Chillet, P. (2010). Immunologie. Paris: Ellipses Edition marketing S.A.

Facon, T., Yacoub-Agha, I., &Leleu, X. (2003). Myélome multiple.EMC hématologie, 13-14.

Ferlay, J., Shin, H. R., Bray, F., Forman, D., Mathers, C., &Parkin, D. M. (2010). Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International journal of cancer*, 127(12), 2893-2917.

Ferrari, J. (2019). Gammaglobuline : c'est quoi ? le journal des femmes: santé.

Fina, C. (2009). Thèse pour doctorat vétérinaire. Le myélome multiple chez les carnivores domestiques : étude bibliographique. Faculté de médecine de Créteil. Paris.

Fouquet, G., Guidez, S., Herbaux, C., Demarquette, H., &Leleu, X. La. (2013). Indolent multiple myeloma. *Correspondances en Onco-hématologie*, 95-101.

Fouquet, G. (2017). Myélome multiple. *hematologie*, 28, 1-26.

Références bibliographiques

- Fouquet, G., & X. Leleu, S. G. (2017, JUILLET 17).** Myélome multiple. Elsevier Masson SAS.
- Gottenberg, J., X. M. (2006).** Le lymphocyte b : de la théorie à la pratique. Paris.
- Green, A., Rudolph-Stringer, Chantry, Wu, J. Y et Purton, L. E. (2019).** Mesenchymal lineage cells and their importance in B lymphocyte niches. *Bone*, 119, 42-56.
- Gregorio, L. M., & Soyemi, T. O. (2019).** Multiple myeloma presenting as dural plasmacytoma. *Radiology case reports*, 14(8), 1007-1013.
- Grenier, D. (2012).** Question autour des cellules souches. La croix.
- Haberfeld, I. (2020).** Myélogramme : comment faire, pourquoi faire ? France. *Le journal des femmes: santé*.
- Ifrah C. (2014).** Hématologie 2e édition. Paris: Elsevier Masson.
- Isaacs, A. w. (2019).** A comparaison of three different approaches to defining frailty in older patients with multiple myeloma. *Journal of geriatric oncology*.
- Jasti, P. (2020).** Effect of Exposure to Agent Orange on the Risk of Monoclonal Gammopathy and Subsequent Transformation to Multiple Myeloma: A Single-Center Experience From the Veterans Affairs Hospital, Detroit. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 20(5), 305-311.
- Jazairess. (2009).** Myélome multiple : état des lieux en Algérie et nouvelles perspectives. jazairess.
- Karfo, R., Kabré, E., Safir, N., Bouabdellah, M., Benchekroun, L., Sakandé, J., & Chabraoui, L. (2018).** Interprétation délicate de l'immunofixation des protéines sériques. *The Pan African Medical Journal*, 30.
- kerfouf. (2014).** Histologie de la moelle osseuse. Mostaganem. Récupéré sur Histology-World.
- Kent, S.øe., Delaisse, J. M., & Borggaard, X. G. (2020, Juin).** Osteoclast formation at the bone marrow/bone surface interface: Importance of structural elements, matrix, and intercellular communication. In *Seminars in Cell & Developmental Biology*. Academic Press. Page 1-8
- Khellaf, M. e. (2016).** Myélome multiple: Aspects immunologiques, biochimiques et anatomo-pathologiques d'une cohorte de 91 patients. Université de Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou, Faculté de Médecine Département de pharmacie, Tizi-Ouzou.
- Kierszenbaum, A. L. (2006.).** Histologie et biologie cellulaire : une introduction à l'anatomie pathologique : sang et hématopoïèse 1er édition. Bruxelles: Boeck et larcier.

Références bibliographiques

- Kortas, B. S. (2013).** Myélome multiple : aspect clinique, diagnostic biologique et pronostic. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 28(1), 30-35.
- LAROUSSE médical.** (2012). Gammaglobuline. Encyclopédie [médical].
- Laura M, e. a. (2019).** Multiple Myelomapresenting as dural plasmacytoma. *Science direct*.
- Laure de Decker, e. a. (2019).** Gériatrie, Myélome, lymphome et autres hémopathies malignes. (Vol. 74). Elsevier Masson SAS.
- Lezzar Hamdi S. (2015).** Cours Le sang : généralité. Hématologie, Sétif.
- Löwy, J. (2017).** otto kahler. Archive of the University of Vienna.
- Madec, Coraline. (2018, mars 12).** Don de moelle osseuse: « Si je suis là aujourd'hui, c'est parce que quelqu'un m'a permis de vivre ». Récupéré sur le figaro.fr: sante.
- Male, D. (2005).** Immunologie aide-mémoire illustré : La reconnaissance d l'antigène. Pages 27-33. Nombres des pages 160 31., 27-33.
- Male, D., Brostoff J., et al. (2007).** Immunologie. Traduction de la 7eme édition anglaise. ELSEVIER.
- Male, D. (2019).** Immunologie : aide-mémoire illustrée 4e Edition. Paris: Boeck supérieur.
- Manier, S., et Leleu, X. (2011, juin 01).** Immuno-analyse et biologie spécialisée : Myélome multiple : diagnostic clinique et perspective de traitement. Recommandations de l'international Myeloma Working Group (IMWG). Elsevier Masson SAS, 26, 125-136.
- 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.
- Massib, N. (2018).** Un nouvel espoir pour les malades. Batna: l'est républicain.
- Matthew Ho, C. Y. (2020).** Role of the Bone Marrow Milieu in Multiple.ClinicalLymphomaMyeloma and Leukemia.
- MemoBio. (s.d.).**Gammopathies monoclonales.
- Moldoff, K. (2016).** Que fait la moelle osseuse? France: Edition Myelodysplastic. Syndromes Foundation.
- Monnereau, A., Remontet, L., Maynadie M., Binder Foucard F., Belot A., Troussard X, A Rahmouni et A Luciani. (2017).** IRM en pratique clinique: Imagerie neuroradiologique, musculosquelettique, abdominopelvienne, oncologique, hématologique, corps entier, et cardiovasculaire. Elsevier Health Sciences.
- Moreau, C. T. (2019).** Gammopathie monoclonale de signification indéterminée approche diagnostique et diagnostics différentiels. EMS: Traité de Médecine Akos, 1-5.

Références bibliographiques

- Morlon, L. (2010).** Intérêt de l'Immunophénotypage plasmocytaire dans le myélome multiple. Sciences pharmaceutiques. Hal-01733646f.
- Nicard, Q. (2018).** Hémopathie maligne. Passeport sante.
- Nijman, A. (2019).** La moelle osseuse, la fabrique du sang. Paris.
- Novella, S., J. L., Brochet, 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, page 1229-1305.
- OBG. Oxford Business Group (2014, janvier 8).** La lutte contre le cancer en Algérie. Récupéré sur Oxford Business Group.
- OMS. (2018, septembre 12).** Cancer. Récupéré sur WHO.int.
- Ouanes, N. (2020).** La moelle osseuse. Faculté de Médecine Constantine, laboratoire d'Histologie Embryologie., Constantine
- Provost, H. (2008, octobre).** Les lymphocytes B FCB 2A. Récupéré sur slideplayer.
- Rigollet, L. (2015).** Immunophénotypage : technique et applications en biologie. Département cytologie et Immunophénotypage. Biomnis.
- Samps. (2016).** whatis Multiple Myeloma? Canada: southern Alberta myeloma.
- Schaechter, M., G. M. (1999).** Microbiologie et pathologie infectieuse. Bruxelles: Boeck université.
- SEBIA. (2011).** Comprendre l'électrophorèse des protéines sériques. USA: International Myeloma Foundation.
- Shahrazed. (2020).** Santé : Les chiffres glaçants du cancer en Algérie en 2020. Récupéré sur Dzair Daily.
- Simon, M. (2009).** Cours pharmacie immunologie : les lymphocytes B. France.
- Sirvent, N., e. R. (2011).** La translocation chromosomique t (x ;6) (p11 ; q23) dans la leucémie aigüe à basophile. Toulouse: Doctorat de l'université de Toulouse.
- Slaimi, G. (2020).** Cours Les organes hématopoïétiques et lymphoïdes. Université d'Oran Ahmed Ben Bella 1. Faculté de médecine d'Oran département de médecine service d'histologie, Oran.
- Swanson, G. P., Jhavar, S. G., & Hammonds, K. (2020).** The Effect of Pelvic Radiation Alone on Lymphocyte Subgroups. Clinical and Translational Radiation Oncology. Page 100-102
- Thiam, Doudou. (2017).** Manuel de l'hématologie physiologie Tome 1. Paris: L'Harmattan.

Références bibliographiques

- Tinguely, A. (2013).** Transcription et épissage des gènes d'immunoglobulines non-productifs: étude des mécanismes mis en jeu et de leur influence au cours du développement des lymphocytes B (Doctoral dissertation, Limoges). Page 93.
- Touzeau, C., et Moreau, P. (2013).** Imagerie du myélome multiple. Journal de Radiologie diagnostique et interventionnelle, 94(2), 196-198.
- UG. Université de Genève (2020).** Photothèque UNIGE.
- UMVF. (2010).** Item 166 : Myélome multiple des. PARIS: Université Médicale Virtuelle Francophone.
- Villeneuve, P. (2016, mars 28).** Lymphome et le myélome.
- WAINSTEN, J.-P. (2009).** Le Larousse médical. Paris.
- Yang, C., Chen, F., Ren, P., Lofchy, L., Wan, C., Shen, J., etScheinman, R. (2020).** Delivery of a model lipophilic membrane cargo to bone marrow via cell-derived microparticles. Journal of Controlled Release, 326, 324-334.
- Zaira, S., B. J. (2019).** Fonctionnement du système immunitaire. babygest, France.
- .

Résumé

Le myélome multiple est une hémopathie maligne caractérisée par la prolifération des plasmocytes tumoraux clonaux envahissant la moelle hématopoïétique, produisant une immunoglobuline monoclonale. Il affecte les sujets d'âge mûr (environ 60 ans). Le myélome multiple représente 1% des cancers mondiaux. Une immunoglobuline monoclonale se caractérise par l'augmentation d'une espèce moléculaire d'immunoglobuline sérique, causée par la prolifération d'un clone de lymphocytes L. L'existence des symptômes cliniques ou d'une atteinte d'organe définie par des anomalies ; critères dits CRAB calcemia-renal-anemia-bone. Tout patient suspect de MM doit avoir un bilan radiologique soit la radiographie standard l'IRM ou le SCANNER. Le diagnostic est établi : Par l'électrophorèse des protéines: Migration de particules chargées électriquement sous l'effet d'un champ électrique. Par l'immunofixation: technique appliquée pour identifier des immunoglobulines monoclonales dans le sérum.

Mots clés : Le myélome multiple ; Immunoglobuline monoclonale ; électrophorèse des protéines sériques ; immunofixation.

Abstract

Multiple myeloma is a hematologic malignancy characterized by the proliferation of clonal tumor plasma cells invading the hematopoietic marrow, producing monoclonal immunoglobulin detectable in urine and blood. It affects thousands of people around the world, including middle-aged people (around 60 years old). Multiple myeloma accounts for 1% of all cancers worldwide. The symptomatic nature of the myeloma based on the existence of clinical symptoms known as CRAB calcemia-renal-anemia-bone. Any patient suspected of MM should have a bone radiological workup either standard radiography, MRI or SCANNER. The diagnosis is established by: Electrophoresis of blood proteins: Migration of electrically charged particles under the effect of an electric field and immunofixation: technique applied to the revelation and identification of monoclonal immunoglobulins in serum.

Keywords: multiple myeloma; monoclonal immunoglobulin; Electrophoresis of blood proteins; immunofixation.

الملخص

الميلوما المتعددة هي ورم خبيث دموي يتميز بتكاثر خلايا بلازما التي تغزو نقي العظام ، مما ينتج اجسام المضادة أحادية النسيلة. يؤثر هذا المرض على الأشخاص في منتصف العمر (حوالي 60 عامًا). يمثل الميلوما المتعددة 1% من جميع السرطانات في جميع أنحاء العالم. تعتمد الطبيعة المرضية للورم النخاعي الذي يعتمد عليه في التشخيص العلاج وجود أعراض المعروفة باسم CRAB كالسيوم - فقر الدم الكلوي - العظم. يجب أن يخضع أي مريض يشتبه في إصابته بالميلوما المتعددة إلى فحص إشعاعي إما التصوير الشعاعي القياسي أو التصوير بالرنين المغناطيسي أو المسح الضوئي. يتم تحديد تشخيص الميلوما المتعددة: عن طريق الهجرة الكهربائية لبروتينات الدم: هجرة الجسيمات المشحونة كهربائياً تحت تأثير المجال الكهربائي وعن طريق التثبيت المناعي: التقنية المطبقة على الكشف على الجسم المضاد وحيد النسيلة في مصل الدم.

الكلمات المفتاحية: الميلوما المتعددة , الجسم المضاد احادي النسيلة , الهجرة الكهربائية لبروتينات الدم , التثبيت المناعي.