



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2022

Thèse N° 168

Actualités diagnostiques du myélome multiple au laboratoire d'hématologie : expérience du service et revue de la littérature

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 23/11/2022
PAR

Mlle. Hala BENIAKHY

Née Le 03 Octobre 1996 à Ouaouizerht Azilal

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Maladie de Kahler – Gammopathie monoclonale – Myélogramme – Plasmocytose

JURY

Mme. L. ESSAADOUNI

Professeur de médecine interne

PRESIDENT

Mr. M. CHAKOUR

Professeur d'hématologie

RAPPORTEUR

Mr. M. AIT AMEUR

Professeur d'hématologie

Mr. H. QACIF

Professeur de médecine interne

JUGES



Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

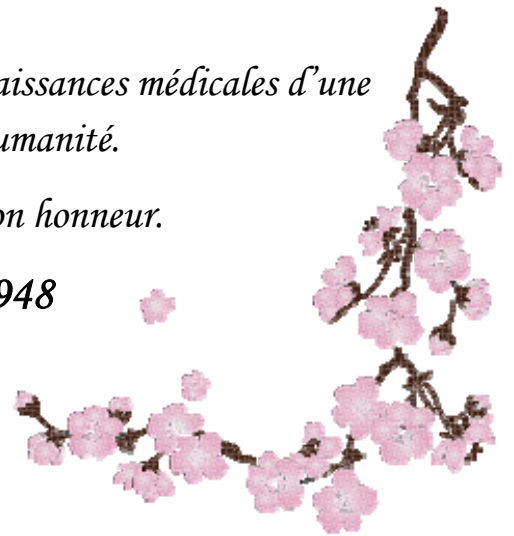
Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

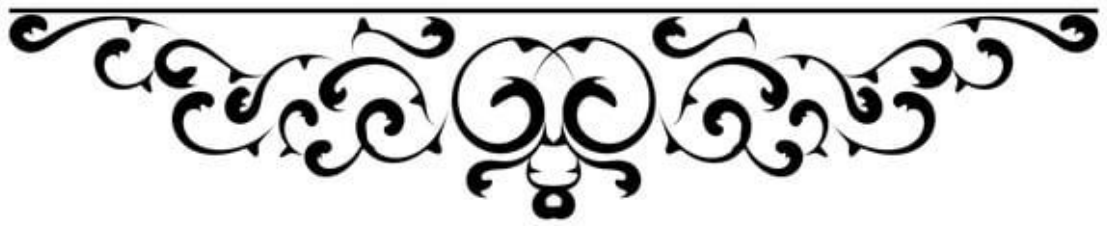
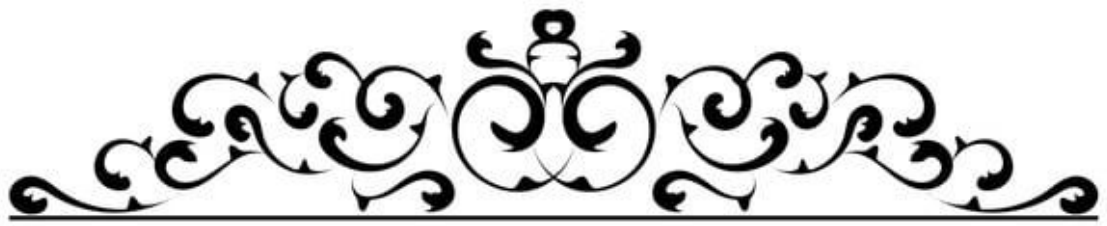
Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRARATION

Doyen

: Pr Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux affaires pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Vice doyen chargé de la Pharmacie

: Pr. Said ZOUHAIR

Secrétaire Général

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie	ELOMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anésthésie-réanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique
ABOUSSAIR Nissrine	Génétique	FAKHRI Anass	Histologie-embryologie cytogénétique
ADALI Imane	Psychiatrie	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ADMOU Brahim	Immunologie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	GHOUNDALE Omar	Urologie
AISSAOUI Younes	Anésthésie-réanimation	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie-obstétrique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT SAB Imane	Pédiatrie	JALAL Hicham	Radiologie
ALJ Soumaya	Radiologie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AMAL Said	Dermatologie	KHALLOUKI Mohammed	Anésthésie- réanimation
AMINE Mohamed	Epidemiologie clinique	KHATOURI Ali	Cardiologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo-phtisiologie	KISSANI Najib	Neurologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRATI Khadija	Gastro-entérologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie-virologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie-obstétrique	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et prénom	Spécialité
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKMICH Mohamed Amine	Urologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie-obstétrique	LOUHAB Nissrine	Neurologie
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie générale
BELKHOUS Ahlam	Rhumatologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato-orthopédie
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie générale	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENHIMA Mohamed Amine	Traumato-orthopédie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie- réanimation
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo-phtisiologie	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUFID Kamal	Urologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo-phtisiologie	MOUTAOUAKIL Abdeljali	Ophtalmologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie-obstétrique	MSOUGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie-chimie	NAJEB Youssef	Traumato-orthopédie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-vasculaire	NARJIS Youssef	Chirurgie générale
BOURRAHOUS Aïcha	Pédiatrie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BSISS Mohammed Aziz	Biophysique	OUBAHA Sofia	Physiologie
CHAFIK Rachid	Traumato-orthopédie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAKOUR Mohammed	Hématologie	QACIF Hassan	Médecine interne
CHELLAK Laila	Biochimie-chimie	QAMOOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RADA Noureddine	Pédiatrie

Nom et prénom	Spécialité	Nom et prénom	Spécialité
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
DAROUASSI Youssef	Oto-rhino-laryngologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino- laryngologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anésthésie-réanimation	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anésthésie- réanimation
ELAMRANI Moulay Driss	Anatomie	SAMLANI Zouhour	Gastro-entérologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SARF Ismail	Urologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie générale	SORAA Nabila	Microbiologie- virologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	TAZI Mohamed Illias	Hématologie clinique
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	YOUNOUS Said	Anésthésie- réanimation
EL HAOURY Hanane	Traumato-orthopédie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie- virologie
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anésthésie- réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZOUHAIR Said	Microbiologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZYANI Mohammad	Médecine interne
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques		

PROFESSEURS AGREGES

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDOU Abdessamad	Chirurgie Cardio-vasculaire	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie-embryologie-cytogénétique
ABIR Badreddine	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JANAH Hicham	Pneumo-phtisiologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	KADDOURI Said	Médecine interne
AIT BATAHAR Salma	Pneumo-phtisiologie	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ALAOUI Hassan	Anésthésie-réanimation	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ALJALIL Abdelfattah	Oto-rhino-laryngologie	MARGAD Omar	Traumato-orthopédie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	MESSAOUDI Redouane	Ophtalmologie

ARSALANE Adil	Chirurgie thoracique	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-rhino-laryngologie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BELBACHIR Anass	Anatomie pathologique	NADER Youssef	Traumato-orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie-réanimation	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie réparatrice et plastique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	RHARRASSI Issam	Anatomie pathologique
CHRAA Mohamed	Physiologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio- vasculaire	SEDDIKI Rachid	Anesthésie-réanimation
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie-virologie	SERGHINI Issam	Anesthésie-réanimation
EL MEZOUARI El Mostafa	Parasitologie-mycologie	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
ESSADI Ismail	Oncologie médicale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie-réanimation
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie thoracique
HAMMOUNE Nabil	Radiologie		

PROFESSEURS ASSISTANTS

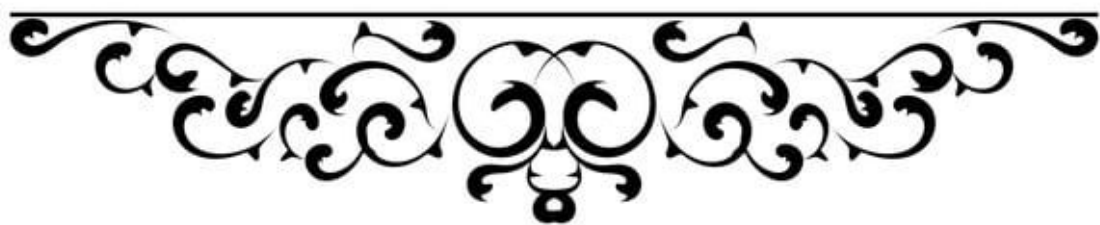
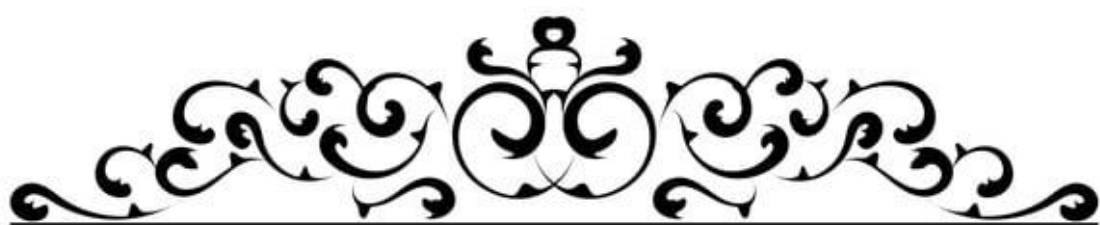
Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
AABBASSI Bouchra	Psychiatrie	EL JADI Hamza	Endocrinologie et maladies métaboliques
ABALLA Najoua	Chirurgie pédiatrique	EL-QADIRY Raby	Pédiatrie
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle	FASSI Fihri Mohamed jawad	Chirurgie générale
ABOUDOURIB Maryem	Dermatologie	FDIL Naima	Chimie de coordination bio- organique
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	FENANE Hicham	Chirurgie thoracique
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	GEBRATI Lhoucine	Chimie physique
AHBALA Tariq	Chirurgie générale	HAJHOUI Farouk	Neurochirurgie
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	HAJJI Fouad	Urologie
AKKA Rachid	Gastro-entérologie	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
AMINE Abdellah	Cardiologie	HAZIME Raja	Immunologie
ARROB Adil	Chirurgie réparatrice et plastique	IDALENE Malika	Maladies infectieuses
AZAMI Mohamed Amine	Anatomie pathologique	KHALLIKANE Said	Anesthésie-réanimation
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	LACHHAB Zineb	Pharmacognosie
AZIZI Mounia	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	LAHMINE Widad	Pédiatrie

Nom et prénom	Spécialité	Nom et prénom	Spécialité
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAMRANI HANCHI Asmae	Microbiologie- virologie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	JALLAL Hamid	Cardiologie
BELGHMAIDI Sarah	Ophthalmologie	MAOUJOURD Omar	Néphrologie
BELLASRI Salah	Radiologie	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
BENAMEUR Yassir	Médecine nucléaire	MILOUDI Mouhcine	Microbiologie-virologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MOUGUI Ahmed	Rhumatologie
BENCHAFAI Ilias	Oto- rhino- laryngologie	MOULINE Souhail	Microbiologie-virologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	NASSIH Houda	Pédiatrie
BENYASS Youssef	Traumatologie- orthopédie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
BENZALIM Meriam	Radiologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
BOUHAMIDI Ahmed	Dermatologie	RAGGABI Amine	Neurologie
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses	REBAHI Houssam	Anesthésie-réanimation
CHEGGOUR Mouna	Biochimie	RHEZALI Manal	Anesthésie-réanimation
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	ROUKHSI Redouane	Radiologie
CHETTATI Mariam	Néphrologie	SAHRAOUI Houssam Eddine	Anesthésie-réanimation
DAMI Abdallah	Médecine légale	SALLAHI Hicham	Traumatologie- orthopédie
DARFAOUI Mouna	Radiothérapie	SAYAGH Sanae	Hématologie
DOUIREK Fouzia	Anesthésie réanimation	SBAAI Mohammed	Parasitologie-mycologie
DOULHOUSNE Hassan	Radiologie	SBAI Asma	Informatique
EL-AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL AMIRI Moulay Ahmed	Chimie de coordination bio-organique	SIRBOU Rachid	Médecine d'urgence et de catastrophe
ELATIQUI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique	SLIOUI Badr	Radiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	WARDA Karima	Microbiologie
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	YAHYAOUI Hicham	Hématologie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	YANISSE Siham	Pharmacie galénique
EL GAMRANI Younes	Gastro-entérologie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie-mycologie	ZIRAOUI Oualid	Chimie thérapeutique
ELJAMILI Mohammed	Cardiologie	ZOUIA Btissam	Radiologie
EL KHAASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- vasculaire
ELOUARDI Youssef	Anesthésie-réanimation		

Liste Arrêtée Le 03/03/2022

الله

Le tout puissant,
Qui m'a inspirée
Qui m'a guidée dans le bon chemin
Je vous dois ce que je suis devenue
Louanges et remerciements
Pour votre clémence et miséricorde



A la mémoire de mon très cher papa : Fouad BENI AKHY,

J'aurai tant aimé que tu sois présent en ce jour de ma soutenance pour partager ma joie et ma fierté. Me voilà enfin médecin papa, comme tu l'as souhaité, me voilà en train de réaliser ton rêve et ta volonté !

Tu m'as accompagné pendant les étapes les plus difficiles de mes études médicales et tu as toujours été l'homme sage et le papa bienveillant. Je dédie ce travail à ton âme et j'espère que tu sois fier de moi comme tu l'as toujours été.

Puisse Dieu, t'accueillir dans son éternel Paradis.

A ma très chère maman : Khadija ZOURAIR,

Que serait ma vie sans toi MAMAN ? Nourrie par tes qualités, je ne peux être qu'heureuse. Tu m'as toujours comblé d'amour, de tendresse et d'affection. Tu es la lumière qui jaillit dans mes jours et mes soirs. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présente à mes côtés pour me consoler quand il le fallait. Tu as usé de ta santé par tant de sacrifices. J'en suis reconnaissante. Les mots me manquent pour décrire la formidable mère que tu es.

Puisse Dieu tout puissant, t'accorder longévité et bonne santé, afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois. Je t'aime maman... Que ce travail soit pour toi le gage de ma profonde reconnaissance et de ma tendre affection

A mon très cher petit frère et mon Lieutenant : Khalil BENI AKHY,

Mon cher frère qui m'est le père et la mère, les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je te porte. Mon fidèle compagnant dans les moments les plus délicats de ma vie. Je te dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

A mes très chères grand-mères Fatima DERKAOUI et Mi Khedouj BENI AKHY,
Pour votre amour, vos prières et vos encouragements qui m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours. Vous êtes pour moi une source inépuisable de sagesse. Il y a tant de chaleur dans la bonté de vos cœurs.
Je vous aime énormément et je suis vraiment très fière d'être votre petite fille. J'implore Dieu pour qu'il vous garde en bonne santé et qu'il nous permette de profiter de votre présence à nos côtés.

A tous mes oncles et ma tante BENI AKHY et spécialement Rachid,
Vous m'avez soutenu et comblé tout au long de mon parcours.
Que ce travail soit témoignage de mes sentiments les plus sincères et les plus affectueux.
Puisse dieu vous procurer bonheur et prospérité.

A mes tous oncles et ma tante ZOURAIR,
En témoignage de mon attachement et de ma grande considération.
J'espère que vous trouverez à travers ce travail l'expression de mes sentiments les plus chaleureux.
Que ce travail vous apporte l'estime, le respect que je porte à votre égard et soit la preuve du désir que j'aie depuis toujours pour vous honorer.

A la famille CHEGGAR,
Veillez accepter l'expression de ma profonde gratitude pour votre soutien, encouragements, et affection. Que Dieu le tout puissant, vous protège et vous garde.

Au groupe FOUAD Héritage,
Quoique je dise, je ne saurais exprimer l'amour et la tendresse que j'ai pour vous. Je vous remercie, pour votre support et vos encouragements, et je vous dédie ce travail, pour tous les moments de joie et de taquinerie qu'on a pu partager ensemble.
Puisse DIEU, le tout puissant, vous préserver du mal, vous combler de santé et de bonheur.

*A mes adorables cousines et cousins BENI AKHLY : Lina, Nají, Laïla, Sophia, Omar,
Karim, Mehdi, Anas, Jiji, Ghítout, Amine, Amira, Mehdi et Mohamed,*

En souvenir des moments merveilleux que nous avons passé et aux liens solides qui nous unissent. Un grand merci pour votre soutien, vos encouragements et votre aide. Avec toute mon affection et estime, je vous souhaite beaucoup de réussite et de bonheur, autant dans votre vie professionnelle que personnelle.

*A mes adorables cousines et cousins ZOURAIR : Oussama, Hajar, Wiem, Ines, Oumay,
Amine, Adam et Hamza,*

J'espère que vous trouverez à travers ce travail l'expression de mes sentiments les plus chaleureux. Que ce travail vous apporte l'estime, et le respect que je porte à votre égard, et soit la preuve du désir que j'aie depuis toujours pour vous honorer.

Tous mes vœux de bonheur et de santé...

A mes chers(e) amis(e),

*Mes fidèles compagnons : Ihssane BOUHIA, Manal GHALIM, Salsabil FAHDE, Ayoub BOUDZA, Aya BENNIS, Abdelghafour JAIFI, Nazih ASSEBANE, Wissal El ALAMI,
Houyam BENKHOUA,*

Merci pour votre amour et votre amitié. Vous étiez toujours là pour me soutenir, m'aider et m'écouter. Merci pour les bons moments que nous avons passés ensemble, que Dieu vous protège et vous procure joie et bonheur et que notre amitié reste à jamais.

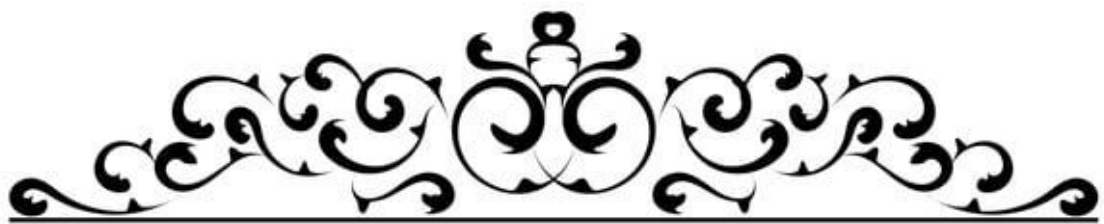
A Professeur Hicham YAHYAOUI

*Votre aide à la réalisation de ce travail était d'un grand apport
Je vous prie, cher professeur, de trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance
et ma profonde gratitude.*

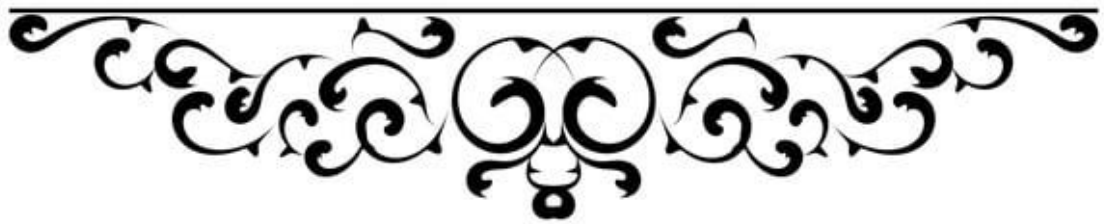
A Ijja, Yasser, Yazid

A toute l'équipe du service d'hématologie de l'Hôpital Militaire Avicenne

*A tous ceux que j'ai omis de citer,
Je vous dédie ce travail en guise d'estime.*



REMERCIEMENTS



A NOTRE CHÈRE MAÎTRE ET PRÉSIDENTE DE THÈSE :
PR. Lamia ESSAADOUNI
Professeur et chef de service de médecine interne
Hôpital CHU Mohammed VI

Nous sommes très sensibles au grand honneur que vous nous faites en acceptant avec bienveillance de présider le jury de notre thèse. Nous avons eu le privilège d'être un de vos élèves. Nous avons toujours admiré la simplicité, la facilité de votre abord et largement bénéficié de l'étendue de votre savoir et de vos hauts talents pédagogiques. Vos hautes qualités humaines et professionnelles ainsi que votre sérieux ont toujours suscité notre profond respect.

Veillez trouver dans ce travail, les marques de notre profonde gratitude et l'expression d'une infinie reconnaissance.

A NOTRE CHÈRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE :
Pr. Mohammed CHAKOUR
Professeur et chef de service d'hématologie
Hôpital Militaire Avicenne

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de nous offrir l'opportunité de diriger ce travail, vous nous avez signifié par la même occasion votre confiance. Professeur admiré par tous, et réputé pour votre rigueur et compétence. Nous avons été très impressionnés par votre grande disponibilité et votre simplicité. Vos remarques toujours précises, associées à votre sagesse ont été importantes pour nous.

J'ai pour vous cher maître, l'estime et l'admiration qu'imposent votre compétence, votre sérieux, votre dynamisme et votre gentillesse sans limites. Les mots nous manquent pour vous exprimer toute notre gratitude, veuillez toutefois accepter nos sincères remerciements et surtout notre indéfectible attachement.

En reconnaissance des efforts que vous avez fournis en dirigeant ce travail avec autant de simplicité que de sympathie, et en espérant être digne de votre confiance, veuillez trouver ici l'expression d'un très grand respect.

A NOTRE CHER MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE :
Pr. Moustapha AIT AMEUR
Professeur et chef de service de transfusion sanguine
Hôpital Militaire Avicenne

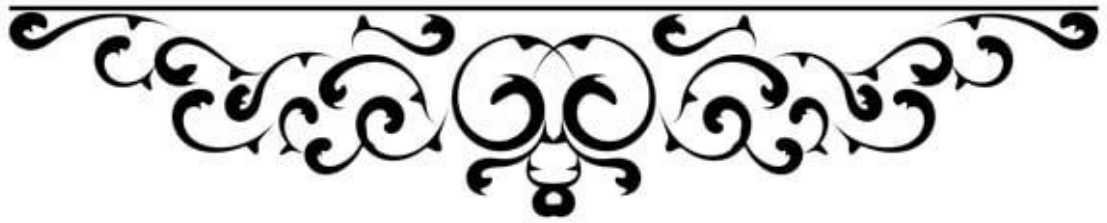
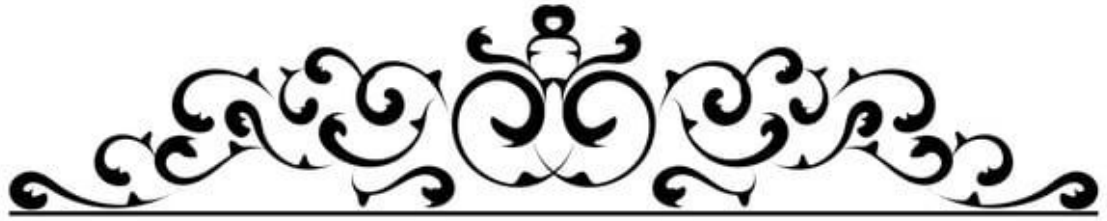
Nous sommes particulièrement touchés par la gentillesse avec laquelle vous avez bien voulu accepter de juger ce travail. Votre parcours professionnel, votre compétence incontestable, et vos qualités humaines font de vous un grand professeur et nous inspirent une grande admiration et un profond respect.

Permettez-nous, cher Maître de vous exprimer notre profond respect et notre sincère gratitude.

A NOTRE CHER MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE.
PR. HASSAN QACIF
Professeur de médecine interne
Hôpital Militaire Avicenne

Vous nous faites un immense plaisir en acceptant de juger notre thèse. Qu'il nous soit permis de témoigner à travers ces quelques lignes notre admiration à la valeur de votre compétence, votre rigueur ainsi que votre gentillesse, votre sympathie et votre dynamisme qui demeureront pour nous le meilleur exemple.

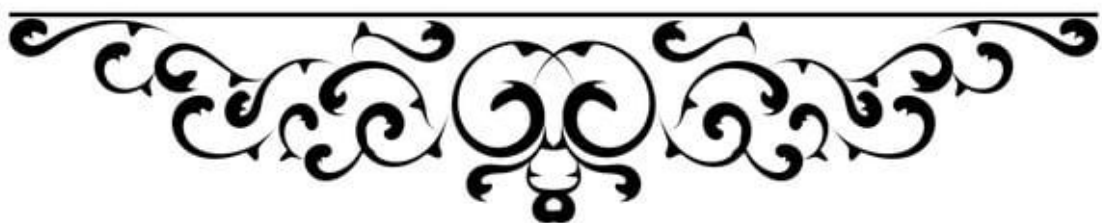
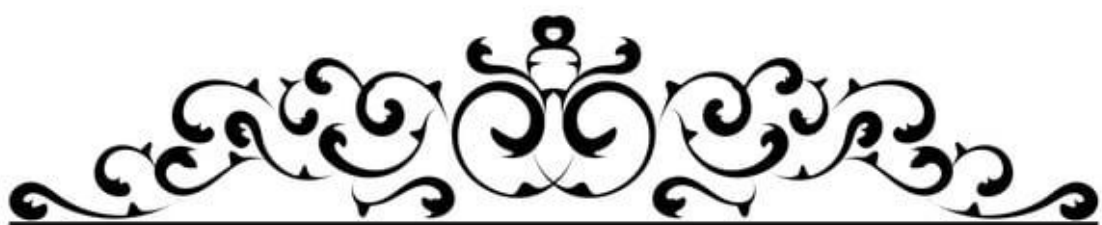
Que ce travail soit une occasion de vous exprimer notre gratitude, de respect et d'admiration les plus sincères.



Liste des abréviations

ASCT	: autologous stem cell transplantation
CCND1	: Cycline D1
CCND3	: Cyclin D3
CLL	: chaînes légères libres
CNV	: copy number variation
CTH	: chimiothérapie
DFG	: Débit de filtration glomérulaire
EMA	: Agence européenne des médicaments
EPO	: érythropoïétine
EPS	: Électrophorèse des Protéines Sériques
EMN	: European Myeloma Network
FGFR3	: fibroblast growth factor receptor 3
GB	: globules blancs
Hb	: hémoglobine
HDAC	: inhibiteurs des histones désacétylases
HVC	: hépatite virale C
IA	: intelligence artificielle
Ig	: immunoglobuline
Imid	: agents immunomodulateurs
IMWG	: International Myeloma Working Group
IR	: insuffisance rénale
IRM	: imagerie par résonance magnétique
LDH	: lactates déshydrogénase
MAF	: macrophage activating factor
MGUS	: gammopathie monoclonale de signification indéterminée
MM	: myélome multiple
MMSET	: Multiple myeloma SET protein
MO	: moelle osseuse
MP	: Maladie Progressive
MRD	: maladie résiduelle minimale
MS	: Maladie Stable
MMI	: Myélome multiple indolent

NFS : numération de formule sanguine
OMS : organisation mondiale de la santé
OPG : ostéoprotégérine
PI : inhibiteurs du protéasome
PN : polynucléaires neutrophiles
RANKL : receptor activator of nuclear factor kappa beta
RC : Réponse Complète
RCs : Réponse Complète Stringente
RM : Réponse Minimale
RP : Réponses Partielle
RTH : radiothérapie
RVd : Revlimid® + Velcade® + dexamethasone
SI : système immunitaire
β2m : β2-microglobuline
TBRP : Très Bonne Réponse Partielle
TGF-β : Transforming growth factor-β
TNF-alpha : Tumor necrosis factor alpha
VGM : volume globulaire moyen
VS : Vitesse de sédimentation
Wnt : Wingless-related integration site



INTRODUCTION	1
PATIENTS ET METHODES	5
I. Patients	5
1. Critères d'inclusion	5
2. Critères d'exclusion	5
II. Méthodes	5
1. Type et durée de l'étude	5
2. Lieu de l'étude	6
3. Recueil des données	7
4. Paramètres étudiés	7
5. Saisies et analyse des données	11
RESULTATS	12
I. Profil épidémiologique	13
1. Age	13
2. Sexe	14
3. Répartition selon le service	14
II. Circonstances du diagnostic	16
1. Epidémiologiques	16
2. Clinique	16
3. Biologiques	17
III. Données biologiques	18
1. Vitesse de sédimentation (VS)	18
2. Hémogramme	19
3. Myélogramme	22
DISCUSSION	25
I. Rappel	26
1. Historique	26
2. Epidémiologie	27
3. Physiopathologie	30
4. Conséquences de l'expansion clonale myélomateuse	39
5. Diagnostic	47
6. Critères diagnostiques de l'IMWG	51
7. Classifications pronostiques	52
8. Prise en charge thérapeutique	57
II. Discussion des résultats	63
1. Données épidémiologiques	63
2. Circonstances du diagnostic	66
3. Données biologiques	71
III. Limites de notre étude	77
RECOMMANDATIONS ET PERSPECTIVES	78
CONCLUSION	81
RESUMES	83
ANNEXES	88
BIBLIOGRAPHIE	91



Introduction



Le myélome multiple (MM), appelé également maladie de Kahler, est une hémopathie maligne faisant partie des syndromes lymphoprolifératifs chronique caractérisée par une prolifération d'un clone plasmocytaire avec sécrétion d'une immunoglobuline (Ig) monoclonale [1]. L'organisation mondiale de la santé (OMS), la compte parmi les maladies lymphoprolifératives chroniques à cellules B.

La prolifération incontrôlée des plasmocytes monoclonaux dans la moelle osseuse (MO) est généralement responsable de lésions osseuses lytiques, d'insuffisance rénale, d'anémie, d'hypercalcémie et d'infections récidivantes [2].

Au cours des dernières décennies, de grands efforts ont été déployés pour identifier les marqueurs liés à la pathogenèse, au diagnostic et à la stadification du risque des patients atteints de MM, grâce à la caractérisation biochimique et la biologie moléculaire [3]. Ceci a permis de poser un diagnostic rapide, déterminer le pronostic du patient et de faire le suivi de la maladie notamment grâce à l'évaluation de la maladie résiduelle minime (MRD) [4].

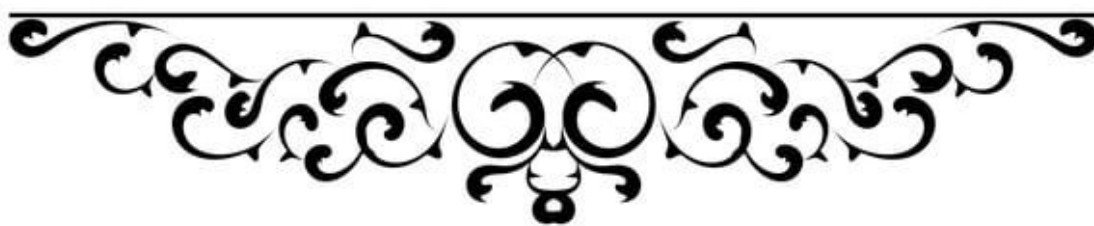
Il s'agit d'une maladie extrêmement hétérogène, tant au niveau de la présentation clinique, de la réponse aux traitements, de la survie globale, que sur le plan biologique. L'hypothèse actuelle est que cette hétérogénéité est non seulement due à l'énorme variabilité moléculaire présente au sein des cellules tumorales mais également au microenvironnement des plasmocytes tumoraux [5].

Bien que le MM soit caractérisé par une hétérogénéité biologique et génétique marquée, l'amélioration des résultats est principalement due aux régimes de traitements qui ciblent les composants clés de la biologie des plasmocytes plutôt que les aberrations génomiques [6].

A travers ce travail, nous allons procéder d'abord à une synthèse actualisée de la littérature, ensuite de rapporter une série de 100 cas de myélomes multiples colligés au sein du

Actualités diagnostiques du myélome multiple au laboratoire d'hématologie : Expérience du service et revue de la littérature

service de laboratoire d'hématologie de l'Hôpital Militaire Avicenne (HMA) de Marrakech pour tenter de dégager des confirmations et/ou des particularités de cette pathologie. Notre but enfin est de discuter le profil hématologique du myélome et ses actualités diagnostiques pour essayer de préparer un document à la disposition des étudiants ou chercheurs intéressés.



I. Patients

Notre étude a concerné 100 patients chez qui le diagnostic de MM a été confirmé par bilan hématologique au laboratoire d'hématologie de l'Hôpital Militaire Avicenne (HMA) – Marrakech.

1. Critères d'inclusion

Les patients inclus dans notre étude :

- Patients ayant bénéficié des examens biologiques suivants : Vitesse de sédimentation (VS), hémogramme et myélogramme, qui sont les examens de base permettant de poser le diagnostic cytologique du MM.
- Patients qui avaient un myélogramme avec comme conclusion « Aspect cytologique en faveur d'un myélome multiple. A confronter aux données cliniques, biochimiques et radiologiques du patient. ».

2. Critères d'exclusion

- Patients dont les données hématologiques étaient incomplètes.
- Les autres types des hémopathies malignes ont été exclus de notre étude.

II. Méthodes

1. Type et durée de l'étude

Nous avons mené une étude descriptive, observationnelle à recueil rétrospectif étalée sur une période de 7 ans allant de juin 2015 à juin 2022.

2. Lieu de l'étude

Le laboratoire d'hématologie se situe au sein du bloc des laboratoires. Il se compose de trois unités : cytologie, hémostase et biologie moléculaire.

Le personnel se compose d'un professeur d'enseignement supérieur (chef de service), un professeur assistant, une équipe de huit médecins résidents en formation et une équipe faite de six techniciens.

Dans les locaux du laboratoire, nous distinguons :

- Une paillasse dans laquelle sont installée trois automates de cytologie (Sysmex XT-4000i, SysmexXT-1800i, et Sysmex XS-1000i).
- Une paillasse équipée de trois automates d'hémostase (2 automates Sysmex CA-600 et CS-2001i) et une centrifugeuse.
- Une paillasse de biologie moléculaire équipée d'un analyseur Cepheid GeneXpert.

L'activité démarre à 8 heures du matin. Les techniciens procèdent à la réception des tubes de numération, de VS et des lames de myélogramme. Avant la réalisation des numérations, un contrôle de qualité interne est obligatoire pour s'assurer de la bonne fiabilité des résultats.

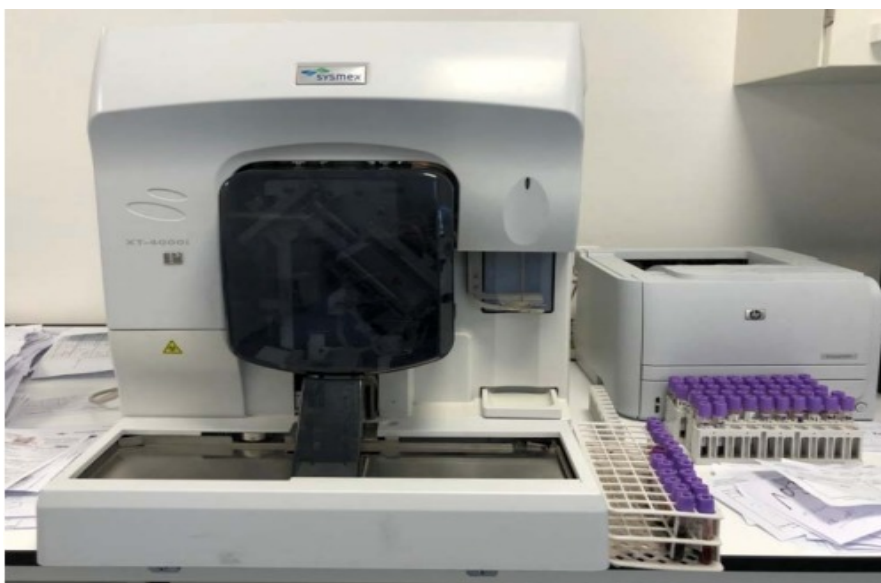


Figure 1 : Automate Sysmex - 4000i utilisé pour effectuer la NFS dans le laboratoire de l'hématologie HMA

3. Recueil des données

Le recueil des données cliniques et biologiques s'est fait à partir des d'une base de données informatiques du laboratoire d'hématologie à l'HMA de Marrakech. 100 dossiers ont été étudiés et analysés.

Une fiche d'exploitation (Annexe I) réalisée à cet effet a permis la collecte des différentes données épidémiologiques, cliniques et biologiques à partir des dossiers des malades et leur intégration dans une base de données informatiques.

4. Paramètres étudiés

Pour chaque dossier exploitable nous avons étudié :

4.1. Données épidémiologiques

L'identité, l'âge, le sexe, la profession, les antécédents.

4.2. Données cliniques

Les signes généraux, le syndrome hématologique, le syndrome osseux et les complications.

4.3. Données biologiques

a) Vitesse de sédimentation

La VS est une méthode de mesure non spécifique de l'inflammation.

Pour effectuer ce test, du sang anti coagulé est placé dans un tube normalisé vertical, et la vitesse à laquelle les hématies tombent est reportée en mm.

b) Hémogramme

L'hémogramme correspond à l'étude quantitative et qualitative des éléments figurés du sang à savoir les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes.

Il comprend les paramètres suivants : Numération des cellules sanguines, dosage de l'hémoglobine, mesure et calcul des constantes et indices érythrocytaires et plaquettaires, établissement de la différentielle leucocytaire.

La numération des éléments figurés du sang constitue le premier temps de tout examen hématologique.

Les techniques de numération des cellules sanguines se fondent sur le comptage direct, au microscope, des globules obtenus dans un volume déterminé de liquide, dilué suivant une proportion connue.

Le frottis sanguin est un examen biologique qui permet de savoir si l'aspect des éléments sanguins est normal. C'est une étude morphologique du sang. Il est demandé lorsque les résultats de NFS sont anormaux. Il est obligatoire au cours de diagnostic de myélome multiple, dont le but est d'observer s'il y a des rouleaux érythrocytaires ou des plasmocytes circulants.

L'hémogramme est de plus en plus réalisé par des automates.

c) Myélogramme

Le myélogramme est un examen hématologique qui consiste à faire une ponction de la moelle osseuse pour retirer des cellules afin de pouvoir les analyser. Cet examen est réalisé sous anesthésie locale en effectuant une ponction au niveau du sternum ou au niveau des crêtes iliaques.

C'est l'ensemble des éléments fournis par l'examen au microscope d'un frottis de moelle osseuse hématopoïétique recueillie par ponction-aspiration. Il comprend l'appréciation de la richesse du frottis en cellules nucléées (lignée mégacaryocytaire comprise), du pourcentage de chacune des catégories des cellules et de leur morphologie. Il permet également la mise en évidence des parasites, d'agents infectieux et de cellules tumorales d'origine médullaire ou étrangères (métastases).

c.1. Prélèvement

Le prélèvement du myélogramme est un geste médical qui consiste en une ponction-aspiration du suc médullaire.

La ponction est le plus souvent réalisée au niveau du sternum (manubrium). Elle peut être réalisée également au niveau de l'iliaque (antérieur ou postérieur).

Après une éventuelle anesthésie locale et désinfection cutanée, la ponction se réalise à l'aide d'un trocart de myélogramme auquel est adaptée une seringue afin d'aspirer un peu de suc médullaire.

Le frottis médullaire doit être réalisé rapidement sur des lames de verre afin d'éviter la coagulation du suc médullaire (la seringue de prélèvement ne contient pas d'anticoagulant), de même que l'étalement qui doit être correctement fait.

Le frottis est séché à l'air libre, puis adressé au laboratoire d'hématologie dans une boîte à lame, accompagné de la prescription et de la fiche de renseignement.

Une fois secs, deux à trois frottis sont généralement choisis pour la coloration de May-Grunwald-Giemsa (MGG), selon la richesse et l'homogénéité.

c.2. Lecture du myélogramme au microscope

- *Examen au faible grossissement (x10)*

Il permet de balayer la totalité de la lame et apporte plusieurs informations, à savoir la richesse cellulaire, l'aspect et l'abondance des mégacaryocytes, la présence de grandes cellules et/ou d'amas. Il permet également d'observer des éléments normaux de grande taille.

- *Examen au fort grossissement (x100)*

Il permet la recherche d'éventuelles anomalies cytologiques qualitatives, et la détection de cellules anormales.

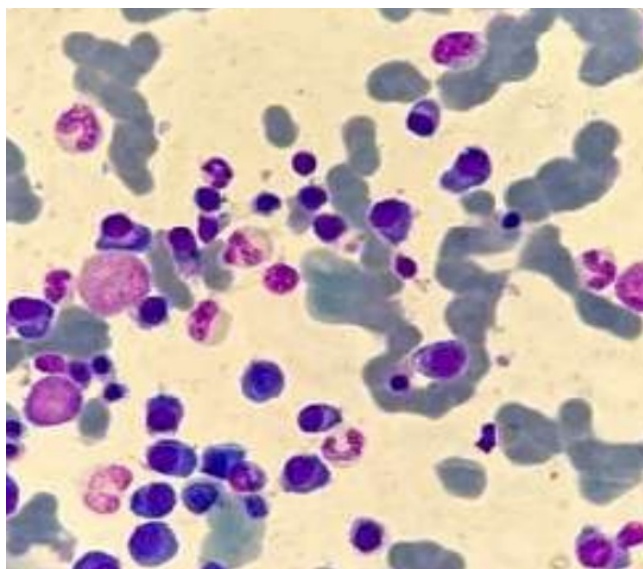


Figure 2 : Plasmocytes dystrophiques à noyau centre, binucléé et cytoplasme flammé (Laboratoire d'hématologie de l'HMA)

5. Saisies et analyse des données

L'analyse des données est effectuée en utilisant le logiciel Excel 2017. Nous avons effectué une analyse descriptive des caractéristiques sociodémographiques, cliniques et biologiques. Pour les variables quantitatives, nous avons calculé les moyennes et écarts.

La saisie des textes et des données a été faite sur le logiciel Word XP, et celles des graphiques sur le logiciel Excel XP.

Afin de comparer nos résultats avec ceux de la littérature, nous avons procédé à une recherche bibliographique, à l'analyse de thèses et à l'étude des ouvrages d'hématologie en relation avec le MM.



I. Profil épidémiologique

1. Age

L'âge moyen de nos patients était de 61,57 ans avec des extrêmes allant de 31 à 86 ans et une médiane de 63 ans. La tranche d'âge la plus fréquente était celle supérieure à 60 ans avec un taux de 63 % (Figure 3).

Tableau I : Répartition du MM en fonction des tranches d'âge

Tranche d'âge	Effectif	Pourcentage %
[30-39]	2	2
[40-49]	6	6
[50-60]	29	29
>60	63	63

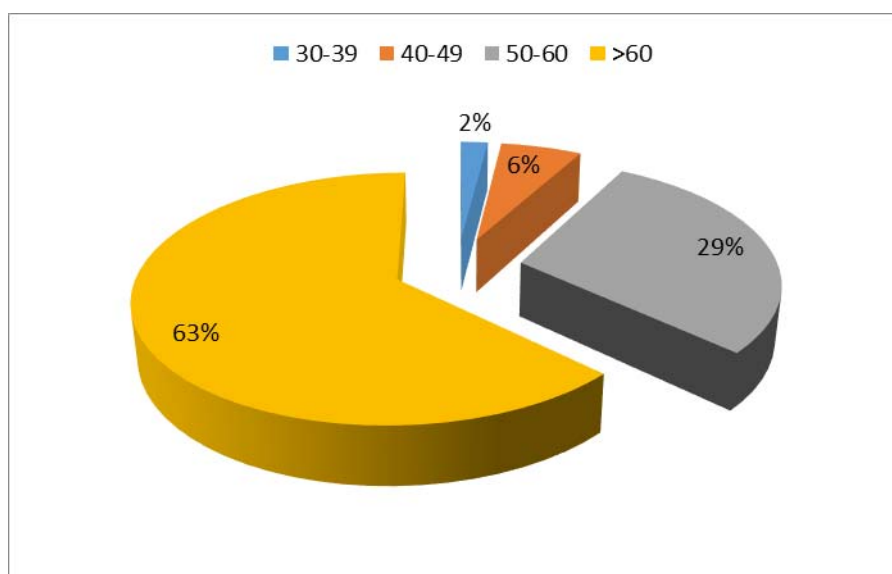


Figure 3 : Répartition des patients selon les tranches d'âge

2. Sexe

Notre série a compris 74 hommes et 26 femmes soit respectivement 74 % et 26 %. Le sex-ratio H/F était 2,8 (Figure 4).

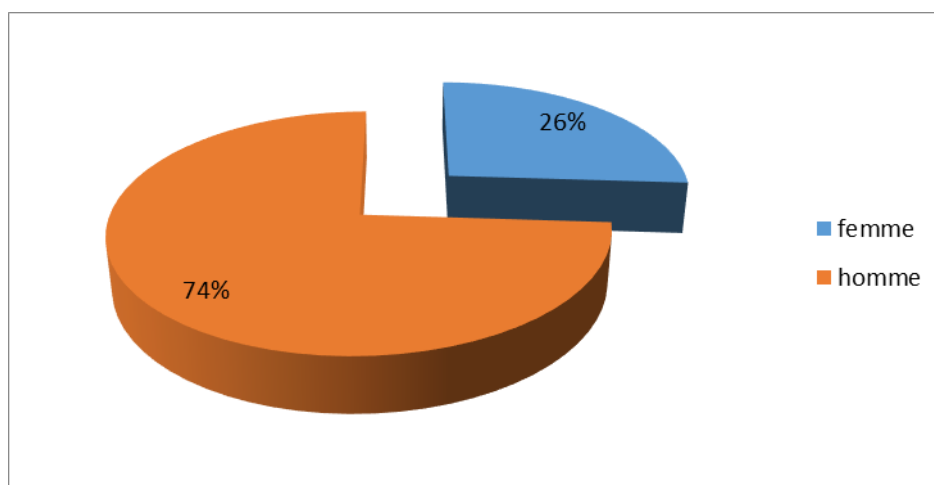


Figure 4 : Répartition des patients selon le sexe

3. Répartition selon le service

Nous avons trouvé dans notre série que 65 % des patients étaient hospitalisés au service d'hématologie clinique, 24 % des cas étaient adressés par le service de médecine interne, 4 % par le service de néphrologie et d'oncologie et 3 du service de gastrologie (Figure 5).

Le tableau (Tableau II) ci-dessous montre le pourcentage des patients selon le service d'origine.

Tableau II : Répartition des patients selon le service

Répartition selon le service	Pourcentage (%)
Hématologie clinique de l'HMA	65
Médecine interne	24
Néphrologie	4
Oncologie	4
Gastrologie	3

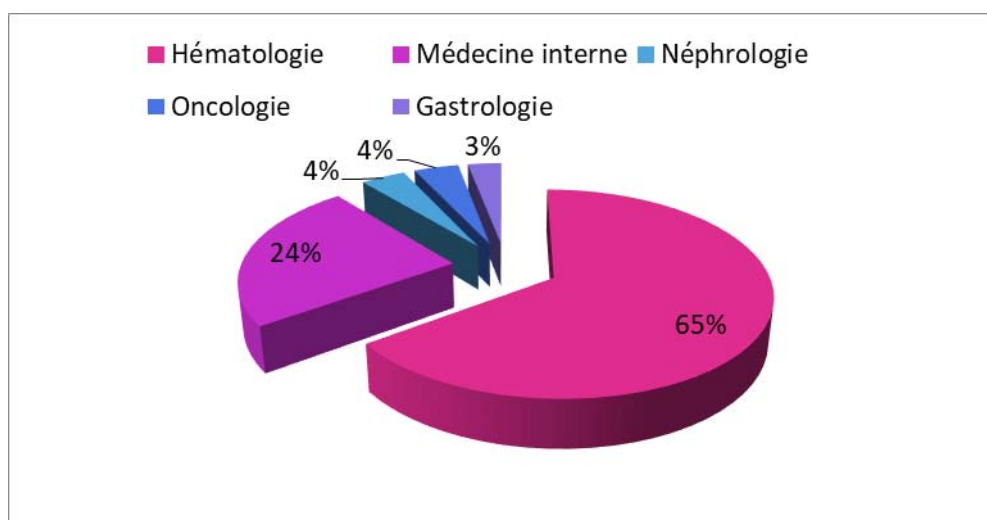


Figure 5 : Répartition des patients selon le service

II. Circonstances du diagnostic

1. Epidémiologiques

Les antécédents ont été précisés sur la fiche de prescription chez seulement 15 patients. Six patients parmi eux étaient sous radiothérapie (RTH), 2 sous chimiothérapie (CTH), 5 cas étaient suivis pour insuffisance rénale (IR), 1 cas pour neuropathie périphérique et 1 pour hépatite virale C (HVC) chronique.

2. Cliniques

2.1. Signes généraux

Les signes généraux ont été mentionnés chez 54 patients (Figure 6).

L'altération de l'état général était présente chez 21 patients, soit 38,88 % des cas.

La pâleur cutanéomuqueuse a été retrouvée chez 9 patients, soit 16,66 % des cas.

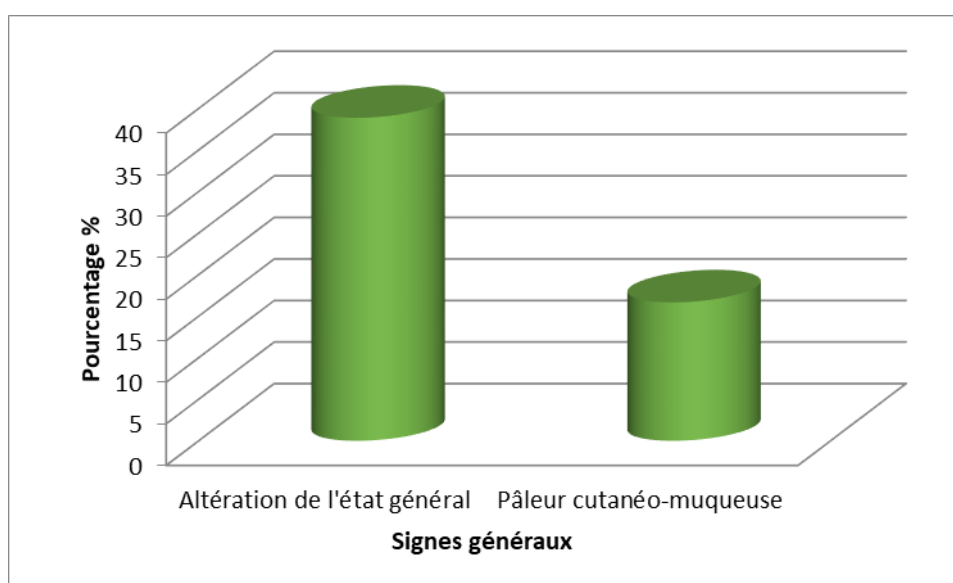


Figure 6 : Répartition des signes généraux

2.2. Signes osseux

Le syndrome osseux a été objectivé chez 58 patients.

La douleur osseuse était le principal motif de consultation, elle a été révélatrice de la maladie dans 55 patients, soit 94,83 % des cas.

Trois patients avaient une tuméfaction osseuse, soit 5,17 % des cas.

2.3. Complications

Les complications ont été révélatrices de MM chez 19 patients. Il s'agissait d'une IR dans 15 % des cas, une insuffisance médullaire dans 3 % et une fracture sur os pathologique dans 1 % des cas.

Le tableau (Tableau III) ci-dessous résume la répartition des patients selon les circonstances du diagnostic.

Tableau III : Répartition des patients selon les signes cliniques et les complications

			Pourcentage (%)
Signes cliniques	Signes généraux	Altération d'état général	38,88
		Pâleur cutanéomuqueuse	16,66
	Signes osseux	Douleur osseuse	94,83
		Tuméfaction	5,17
		Fracture pathologique	1
Complications	Insuffisance rénale		15
	Insuffisance médullaire		3

3. Biologiques

3.1. Electrophorèse des protides

Le pic monoclonal a été constaté chez 88 patients, soit 88 % des cas.

3.2. Calcémie

L'hypercalcémie était révélatrice dans 15 % des cas.

III. Données biologiques

1. Vitesse de sédimentation (VS)

La VS à la 1^{ère} heure était accélérée chez 87 patients, soit 87 % des cas (Figure 7).

Elle a été supérieure à 100 mm à la 1^{ère} heure chez 32,1 % des cas.

Tableau IV : Répartition en fonction de la VS

VS (mm à la 1 ^{ère} heure)	VS < 10	10 < VS < 50	50 < VS < 100	VS > 100
Nombre de cas (n = 100)	13	32	27	28
Pourcentage (%)	13	32	27	28

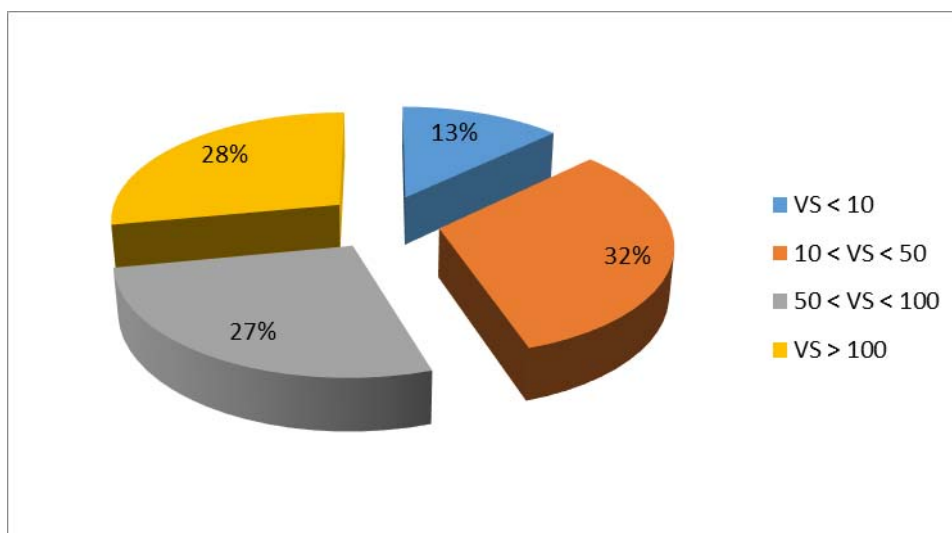


Figure 7 : Répartition selon les résultats de la VS

2. Hémogramme

2.1. Numération formule sanguine (NFS)

a) Hémoglobine (Hb)

L'anémie a été observée chez 83 patients, soit 83 % des cas (Figure 8).

Cette anémie était normochrome normocytaire arégénérative chez 74 patients, soit 74 % des cas.

Tableau V : Répartition selon la valeur d'Hb

Hémoglobine (g/dl)	Hb < 8,5	8,5 < Hb < 12,5	12,5 < Hb
Nombre de cas (n = 100)	36	47	17
Pourcentage (%)	36	47	17

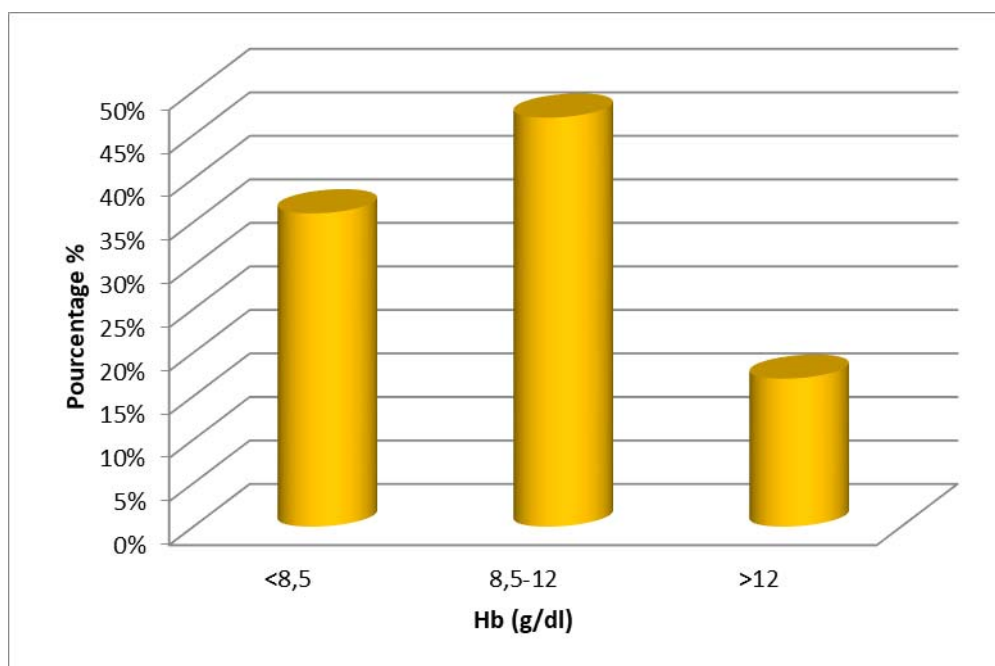


Figure 8 : Répartition selon la valeur d'Hb

b) Globules blancs (GB)

La leucopénie a été notée chez 19 patients, soit 19 % des cas (Figure 9).

L'hyperleucocytose a été trouvée chez 17 patients, soit 17 % des cas.

La valeur moyenne des Gb était de 6,86 G/l avec des extrêmes allant de 1,13 G/l et 26 G/l.

Tableau VI : Répartition selon la valeur des GB

Globule blancs (G/L)	GB < 4G/L	4 < GB < 10 G/L	GB > 10 G/L
Nombre de cas (n = 100)	19	64	17
Pourcentage (%)	19	64	17

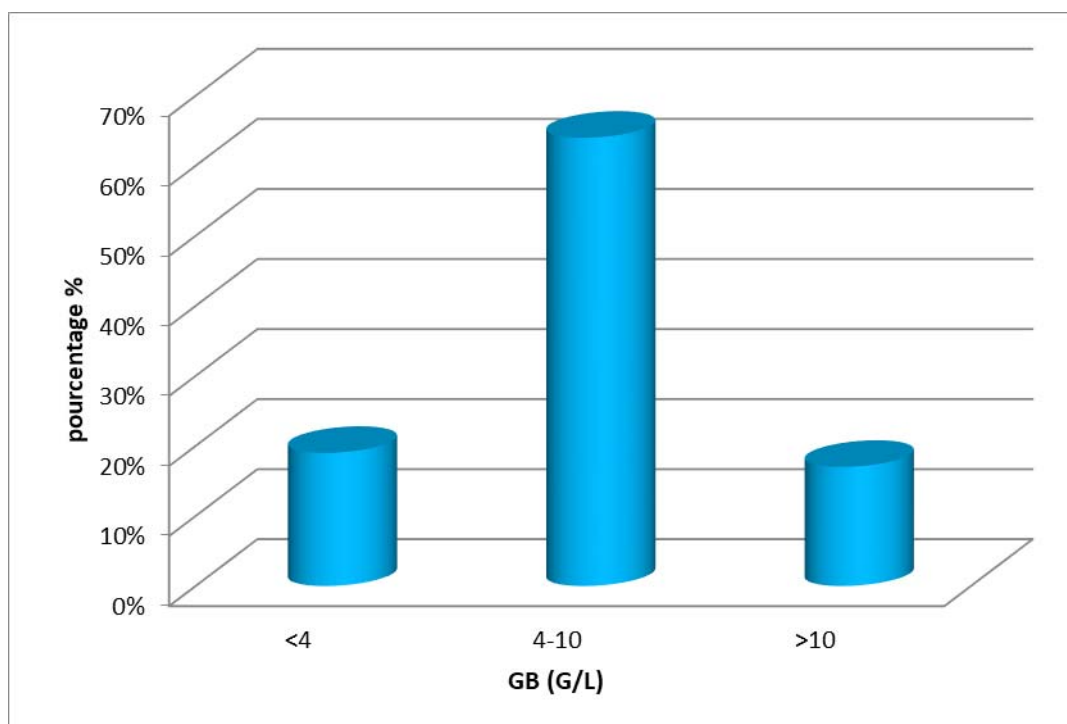


Figure 9 : Répartition selon la valeur des GB

c) Plaquettes (PLQ)

La thrombopénie a été observée chez 25 patients, soit 25 % des cas (Figure 10).

La valeur moyenne des plaquettes était de 195,86 G/l avec des extrêmes allant de 3 G/l et 490 G/l.

Tableau VII : Répartition en fonction de la valeur des plaquettes

Valeur des plaquettes (G/L)	PLQ < 150	150 < PLQ < 400	PLQ > 400
Nombre des cas (n = 100)	25	72	3
Pourcentage (%)	25	72	3

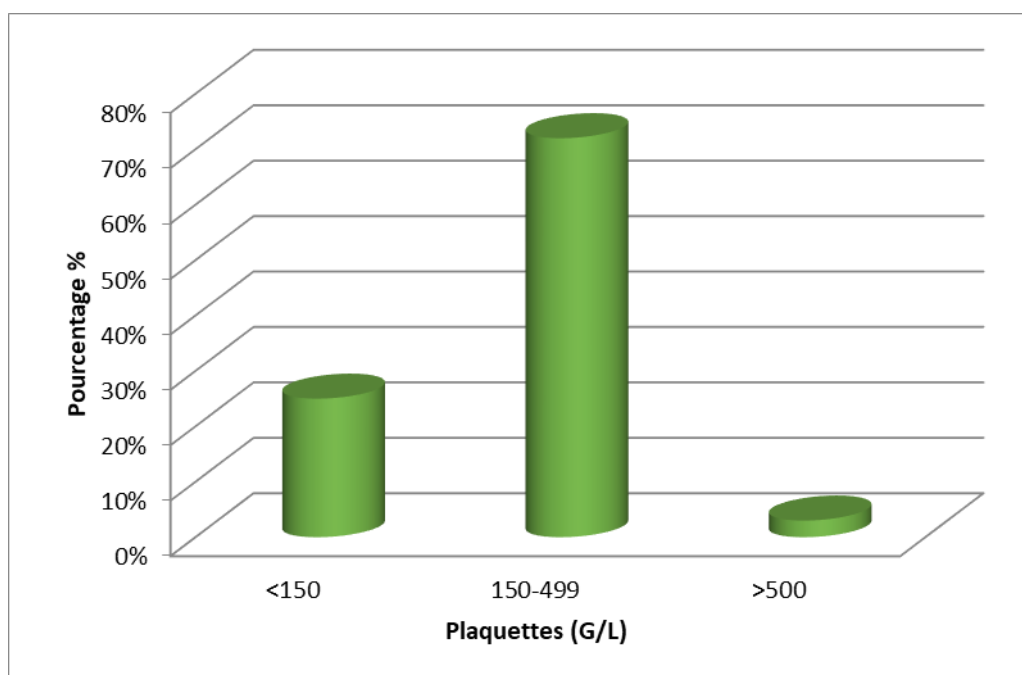


Figure 10 : Répartition en fonction de la valeur des plaquettes

2.2. Frottis sanguin

Le frottis a été réalisé chez 50 patients, soit 50 % des cas.

Il a montré des hématies en rouleaux dans 18 % des cas.

3. Myélogramme

Le myélogramme a été fait chez tous nos patients. Une plasmocytose médullaire significative a été retrouvée dans 100 % des cas.

3.1. Richesse médullaire

La moelle osseuse était pauvre chez 31 patients, de richesse normale chez 49 patients et hyperplasique chez 20 patients, soit respectivement 31 %, 49 % et 20 % (Figure 11).

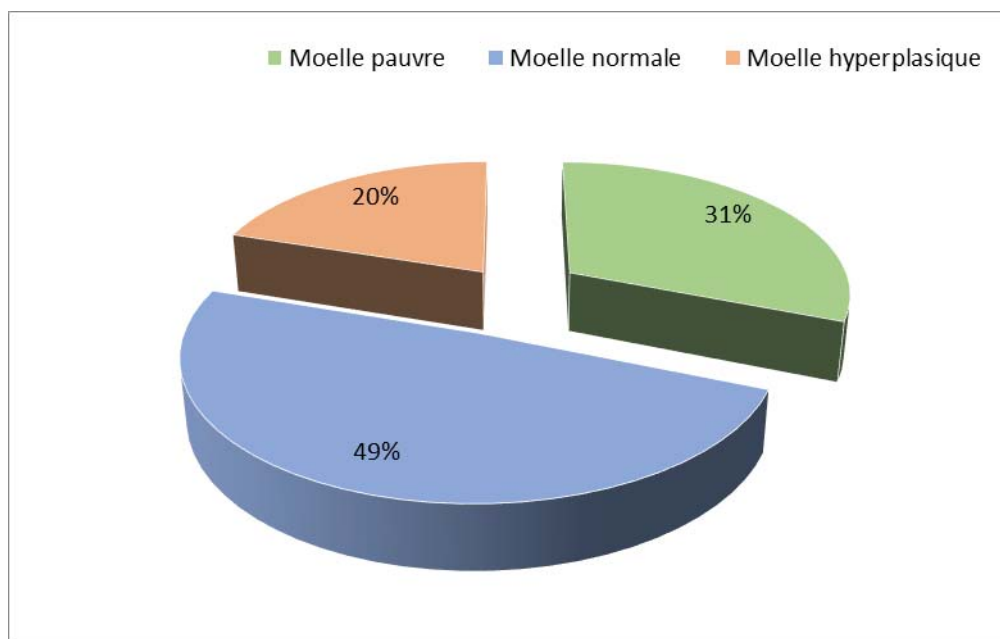


Figure 11 : Répartition selon la richesse de la moelle osseuse à l'examen macroscopique

3.2. Lignée mégacaryocytaire

La MO était pauvre en mégacaryocytes chez 7 patients, de richesse normale chez 75 patients et riche chez 18 patients, soit respectivement 7 %, 75 % et 18 % des cas (Figure 12).

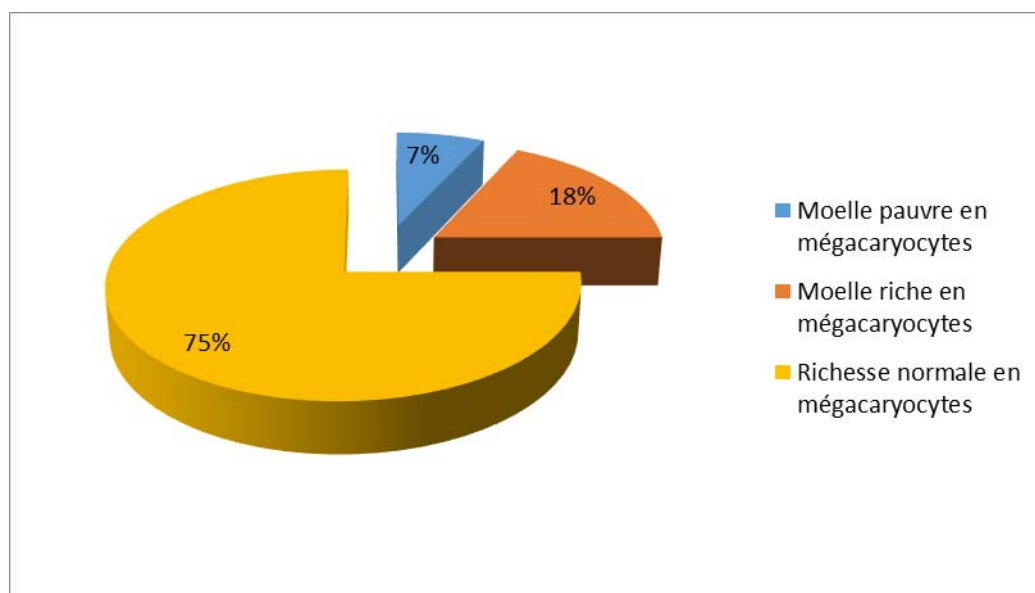


Figure 12 : Répartition selon les données de l'examen microscopique de la lignée mégacaryocytaire

3.3. Répartition des plasmocytes

L'hyperplasie de la lignée plasmocytaire a été objectivée dans tous les cas avec une moyenne de 31 % (Tableau VIII).

Tableau VIII : Répartition en fonction de la valeur des plasmocytes

Plasmocytes (%)	<10	10-30	30-60	>60
Nombre de cas (n=100)	9	42	40	9
Pourcentage (%)	9	42	40	9

Les plasmocytes étaient dystrophiques (cellules vacuolisées, cytoplasmes flammés, ou avec des anomalies nucléaires notamment la multinucléarité, le noyau central et chromatine jeune) chez 82 % des patients (Tableau IX).

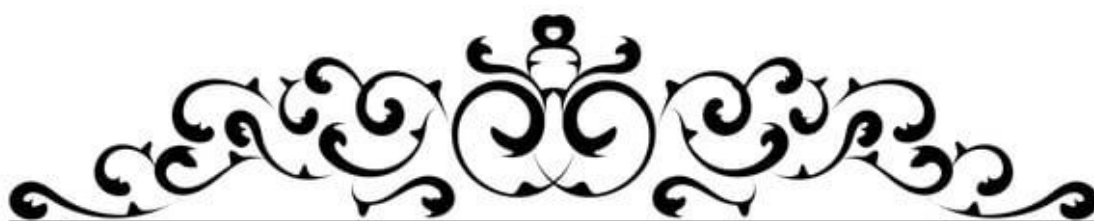
Tableau IX : Répartition en fonction de la morphologie des plasmocytes

	Plasmocytes dystrophiques	Plasmocytes d'allure normale
Nombre de cas (n=100)	82	18
Pourcentage (%)	82	18

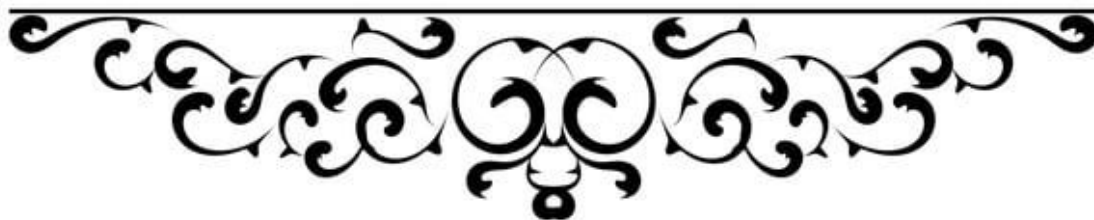
Le tableau ci-dessous (Tableau X) représente la valeur moyenne et les extrêmes des différentes lignées du myélogramme.

Tableau X : Répartition selon les résultats du myélogramme (lignées cellulaire)

	Moyenne (%)	Extrêmes (%)
La lignée érythrocytaire	18	[2,49]
La lignée granulocytaire	42	[5,78]
La lignée lymphocytaire	35	[1,79]
Lymphocytes	6	[2,13]
Plasmocytes	31	[5,91]
Lympho-plasmocytes	15 % avaient des Lympho-plasmocytes	
La lignée monocytaire	3,64	[2,5]
Les cellules anormales	Absentes	



DISCUSSION



I. Rappel

1. Historique

Bien que le MM soit très probablement présent depuis des milliers d'années, le premier cas, bien documenté, du MM a été rapporté en 1844, par Samuel SOLLY (Figure 13).



Figure 13 : Sarah Newbury, la première patiente atteinte d'un MM [7]

Tandis que le cas le plus reconnu était celui d'un commerçant de Londres, Thomas ALEXENDER Mc Bean, en 1850. Celui-ci ayant excrété une grande quantité de protéine, décrite par Dr Henry BENCES JONES au 19ème siècle.

En 1873, le terme de myélome « multiple » apparaît pour la première fois par Dr Von RUSTIZKY, pour désigner la présence de multiples lésions osseuses plasmocytaires.

La maladie était rarement reconnue jusqu'à 1889, date à laquelle le fameux rapport de Dr Kahler a été publié. Le sujet de cette publication, Dr Loos, a survécu 8 ans, malgré une chimiothérapie appliquée. Grâce à cette description clinique détaillée du MM, Otto Kahler nomma la maladie : Maladie de Kahler.

Depuis cette publication, de très nombreuses étapes ont été successivement franchies dans la connaissance de cette maladie marquant son histoire, que ce soit sur le plan diagnostique ou thérapeutique [8] [9].

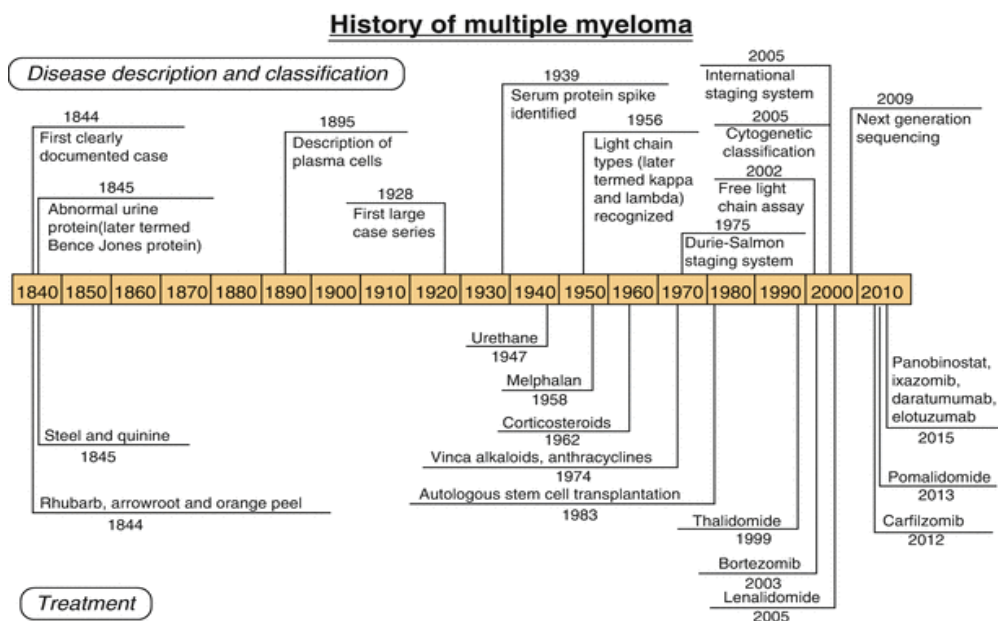


Figure 14 : Chronologie des grandes étapes de l'histoire du myélome multiple [10]

2. Epidémiologie

2.1. Incidence et mortalité

Le myélome multiple représente environ 1 % de tous les cancers, et 10 % des hémopathies malignes, ce qui en fait l'hémopathie maligne la plus fréquente après les lymphomes [11]. Il occupe la 24ème place parmi les cancers les plus courants [12].

Son incidence globale est de 4/100 000 par an dans l'ensemble des pays développés. La prévalence chez les Afro-Américains est 2 fois supérieure à celle des Blancs [13].

De 1990 à 2016, l'incidence mondiale du myélome multiple a augmenté de 126 % [14].

Les régions ayant le taux d'incidence le plus élevé, selon Global Burden of Disease Study 2016, sont l'Australie, l'Amérique du Nord et l'Europe de l'Ouest [15]. En Europe les pays les plus touchés sont l'Allemagne, la France et l'Italie.

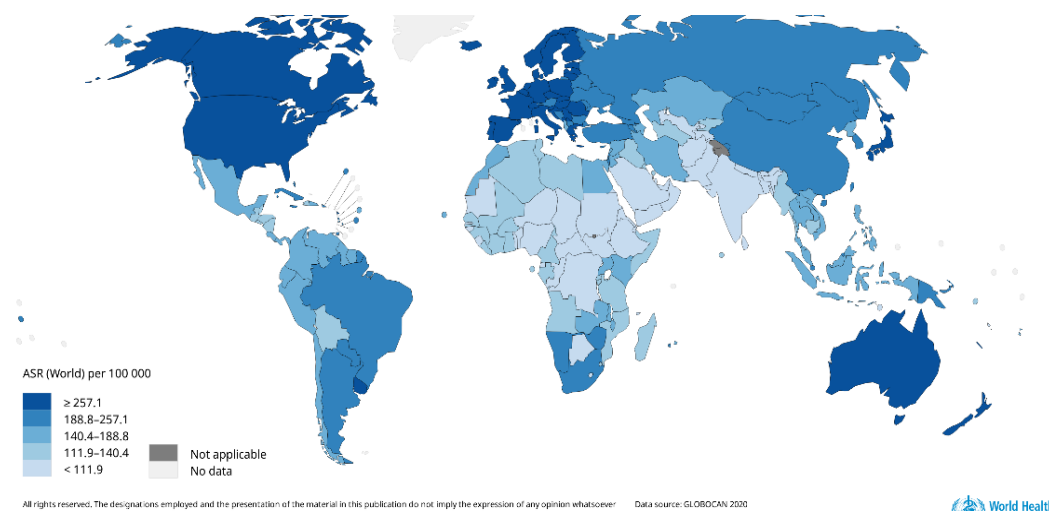


Figure 15 : Estimation des taux d'incidence normalisés (Monde) en 2020 du MM pour les deux sexes et tous les âges [15]

Le MM est responsable d'environ 1 % de décès par cancer et de 19 % de décès par hémopathies malignes. Le taux de mortalité est d'environ 4-5/100 000/an [16][17].

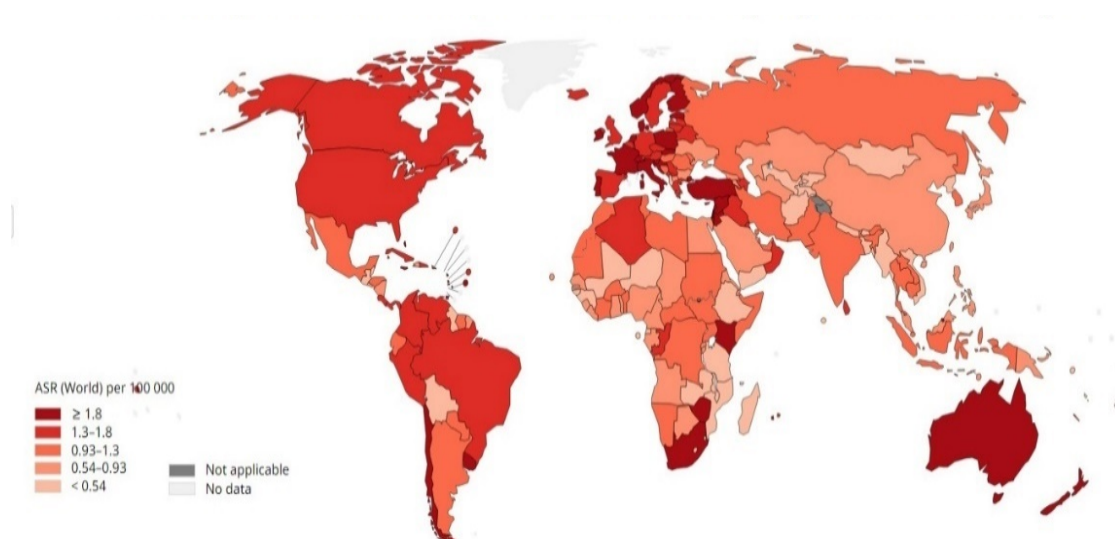


Figure 16 : Estimation des taux de mortalité (Monde) en 2020 du MM pour les deux sexes et tous les âges [15]

2.2. Age et sexe

La maladie de Kahler est principalement une hémopathie du sujet âgé. L'âge moyen des patients diagnostiqués varie entre 50 et 70 ans, avec une médiane de 62 ans chez l'homme et 61 ans chez la femme [17]. Ainsi seulement 18 % des patients ont moins de 50 ans au

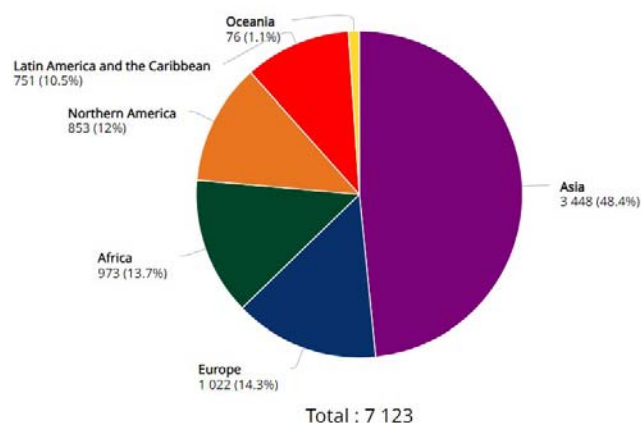


Figure 17 : Estimation des taux d'incidence pour les deux sexes pour la tranche d'âge entre 0 - 44 ans [15]

moment du diagnostic [18].

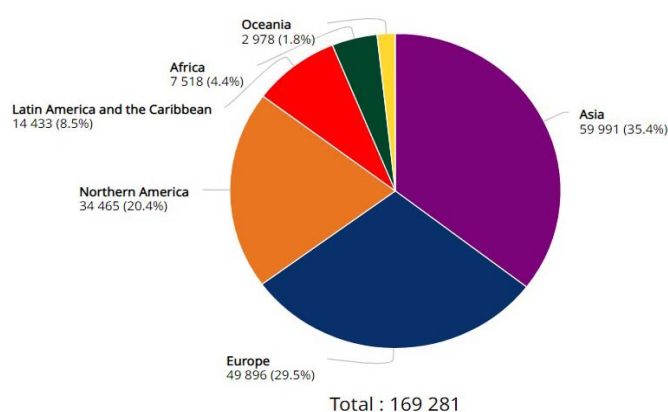


Figure 18 : Estimation des taux d'incidence pour les deux sexes et d'âge > 45ans [15]

La maladie est plus fréquente chez l'homme que chez la femme avec un sex-ratio (H/F) de 3/2.

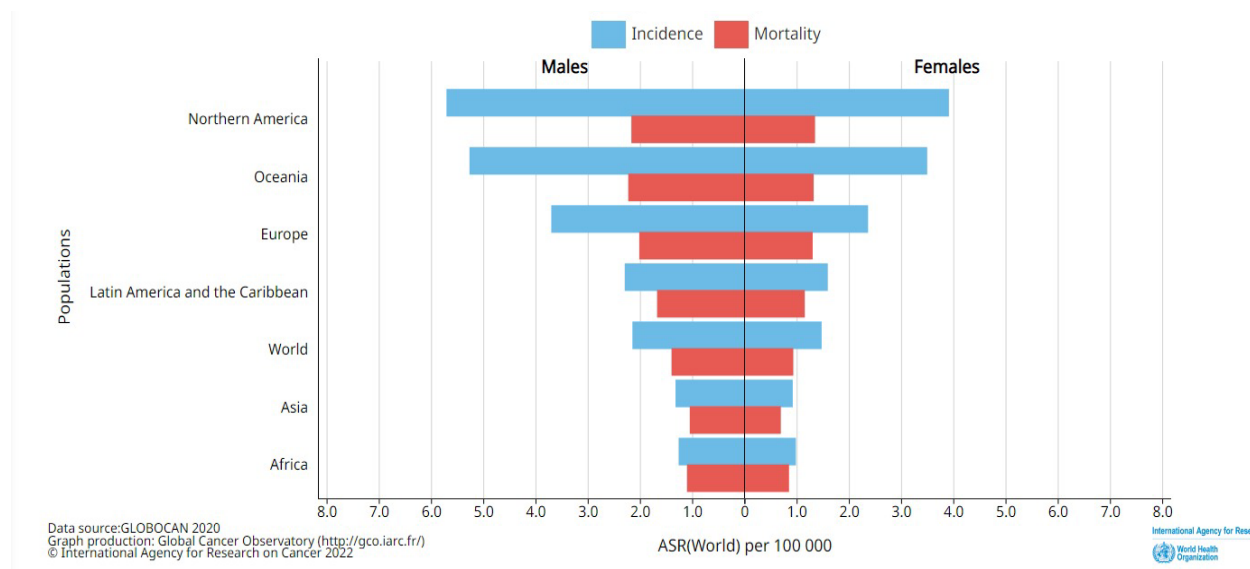


Figure 19 : Estimation des taux d'incidence et de mortalité pour les deux sexes [15]

2.3. Facteurs de risques

L'identification des facteurs de risque étiologiques du MM permet d'élaborer des stratégies de prévention et d'intervention visant à réduire le taux de la maladie [19]. De nombreux facteurs ont été signalés comme affectant le risque de survenue du MM ou de son précurseur, la gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS), notamment l'obésité [20], le régime alimentaire [21], la vitamine D [22], le dysfonctionnement immunitaire [23] et l'exposition aux radiations [24]. En dehors de l'obésité, aucun facteur de risque n'est retenu puisque les études sont soit incohérentes ou invalides.

3. Physiopathologie

La pathogenèse du MM est complexe et très hétérogène. Elle est la conséquence de plusieurs évènements oncogéniques concernant la lignée lymphocytaire B. Dans la majorité des cas, le MM est précédé par une phase précancéreuse bénigne nommée MGUS, bien que celle-ci n'est pas toujours décelée avant le diagnostic de myélome [25].

Les translocations chromosomiques, l'aneuploïdie, les mutations génétiques et les aberrations épigénétiques sont essentielles au déclenchement et à la progression de la maladie.

L'interaction entre les cellules du MM et le microenvironnement de la MO est à la base de la survie, la progression, la migration et la résistance aux médicaments des cellules du MM [1].

L'IL-6 joue un rôle primordial dans la prolifération tumorale. Il induit la différenciation des cellules B en plasmocytes et inhibe leur mort par apoptose. C'est le facteur de croissance essentiel des cellules myélomateuses [26].

Le MM est donc une entité hétérogène qui se construit sur une triade de dérégulations : l'accumulation graduelle de lésions génétiques, l'échappement progressif à la surveillance du système immunitaire et l'évolution continue d'un microenvironnement tumoral de plus en plus permissif. Schématiquement, son développement peut être scindé en deux étapes :

- Les cellules normales progressent vers l'état de MGUS/sMM (Smoldering Multiple Myeloma / Myélome multiple indolent) ;
- Le passage des stades précancéreux vers un cancer symptomatique.

Les altérations génétiques menant au développement du MGUS surviennent précocement dans l'ontogenèse des plasmocytes, elles sont dites « primaires ». Elles sont relativement bien identifiées, s'opèrent pour la plupart à l'échelle cytogénétique et correspondent soit à des

translocations au niveau de gènes codant pour des Ig, soit à des aneuploïdies, soit à une combinaison des deux. Notons que tous les processus de genèse d'une diversité au niveau des gènes des Ig, impliquent des cassures dans le double brin d'ADN et font ainsi le lit des translocations chromosomiques.

Les événements secondaires, moins stéréotypés, consistent en l'accumulation progressive de mutations génétiques ou de modifications épigénétiques, rendant les clones tumoraux de plus en plus délétères et capables de provoquer les perturbations biologiques et/ou les manifestations cliniques caractéristiques du MM.

Ces modifications génétiques favorisent, par ailleurs, les mécanismes d'immuno-évasion, facilitant d'avantage la progression tumorale. Le MM est, en effet, un bon exemple de « cancer immuno-Editing » [27]. Il s'agit d'un concept qui étudie le processus dynamique des interactions entre les cellules cancéreuses et leur environnement immunitaire au fil du développement du néoplasie. Selon ce concept, la genèse d'un cancer se découpe en trois phases :

- Une première où le système immunitaire (SI) élimine efficacement les cellules cancéreuses ;
- Suivie d'une phase d'équilibre, au cours de laquelle le SI maîtrise les cellules cancéreuses, mais parallèlement exerce une pression de sélection entraînant l'émergence de clones résistants ;
- Et enfin, une phase d'échappement.

En plus de favoriser le développement et la résistance des cellules tumorales, cette baisse d'immunité rend les patients plus vulnérables aux infections par altération des mécanismes de l'immunité cellulaire.

Par ailleurs, des études récentes ont montré que l'on retrouve, au sein des tumeurs, une hétérogénéité clonale. Cette hétérogénéité est déjà présente au stade de MGUS/sMM. La progression vers le MM serait portée par certains « sous-clones » rendus plus agressifs par des mutations, avec une sélection progressive, des clones les plus résistants.

L'existence de populations clonales plus robustes expliquerait également la résistance à certains traitements et le fait que, malgré le développement de nouvelles cibles thérapeutiques, les patients finissent toujours par rechuter.

Enfin, il faut avoir conscience de l'importance du rôle des interactions entre le microenvironnement médullaire – à la fois son contingent cellulaire et non cellulaire – et les cellules tumorales, qui fonctionnent en symbiose. Il a, en effet, été démontré que les différents acteurs du microenvironnement ont le pouvoir de supporter la croissance et d'augmenter les capacités de migration et de résistance aux traitements des cellules tumorales. Ces interactions sont, actuellement, prises pour cibles dans le développement de nouveaux médicaments [28].

3.1. La cellule souche myélomateuse

La cellule tumorale reconnue dans la maladie de Kahler est le plasmocyte qui s'accumule dans la MO. Il s'agit de cellules de la lignée B au stade post germinatif, qui ont franchi les étapes de recombinaison de gènes codants pour les Ig, de « class switching » et d'hypermutation somatique, et qui secrètent une Ig monoclonale appelée para-protéine ou protéine M.

Le plus souvent, ces cellules ont un faible indice de prolifération, typiquement on détecte < 1 % de cellules tumorales synthétisant activement de l'ADN. Cette particularité cellulaire ajoutée à une importante et complexe interaction avec le microenvironnement de la MO constitué par les cellules stromales normales, confère à ce type de cancer une sensibilité particulière à des traitements qui ne sont pas des cytostatiques conventionnels, sur l'angiogenèse ou les mécanismes de l'apoptose [29].

La cellule à l'origine du MM présente des anomalies dans son génome, mais reste apte à migrer dans la MO et à se différencier en plasmocyte sécrétant une Ig. Chez un même patient, il existe des populations de différents degrés de maturité des cellules myélomateuses. 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.

La majorité des cellules myélomateuses ne constituent pas un compartiment prolifératif de cellules tumorales mais plutôt un compartiment d'accumulation de cellules plasmocytaires matures, alimenté par un compartiment de cellules tumorales prolifératives immatures (plasmoblastes). C'est une maladie accumulative.

Finalement, les étapes d'apparition du myélome pourraient être la stimulation antigénique, la sélection d'un clone anormal, l'expansion de ce clone et la progression vers la malignité, rôle de protéasome par inhibition d'apoptose [30].

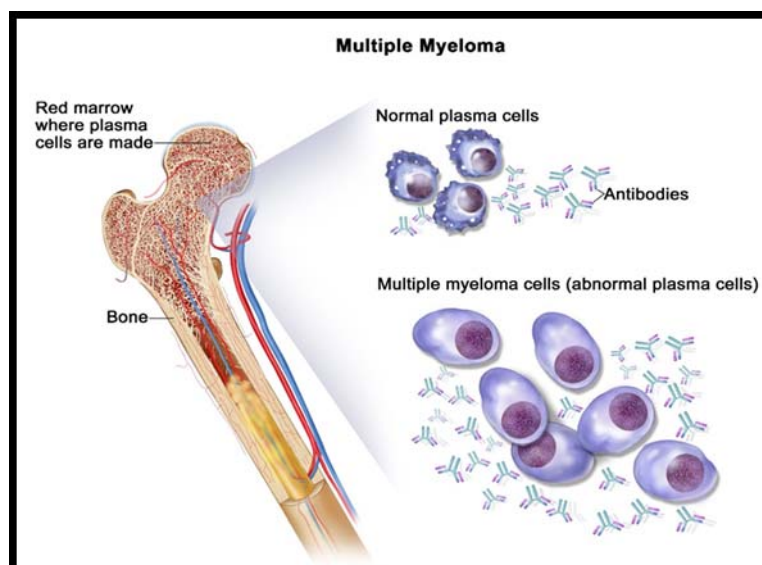


Figure 20 : Plasmocytes normaux et cellules myélomateuses [26]

3.2. Les anomalies cytogénétiques du MM

Le MM est probablement l'un des cancers pour lequel le plus de facteurs pronostiques ont été décrits ; certains reliés au patient, comme l'âge et les comorbidités ; d'autres reliés à la charge tumorale comme les niveaux sériques de la β_2 -microglobuline (β_2m) et des lactates déshydrogénase (LDH) ; d'autres enfin, reliés à la tumeur elle-même, comme les anomalies cytogénétiques et moléculaires. Ce sont indubitablement ces dernières qui portent le plus haut poids pronostique [31].

a) Les translocations

a.1. Translocation (11 ; 14)

La translocation (11 ; 14) est l'altération la plus fréquemment détectée chez les patients atteints de MM, 15 à 20 % des cas. Cette translocation induit une régulation ascendante de l'expression CCND1 par sa juxtaposition à l'amplificateur IGH. Normalement, les cellules B expriment les cyclines D2, D3, mais pas D1.

Cette translocation est de bon pronostic [32] [33].

a.2. Translocation (4 ; 14)

La translocation t (4 ; 14) est observée dans 15 % des cas de MM, et est de mauvais pronostic. Elle entraîne la surexpression de deux gènes :

- FGFR3 (70 % des cas) : La régulation ascendante de ce gène est responsable de la surexpression des récepteurs de FGFR3 tyrosine kinase, codant pour une protéine, jouant un rôle important dans le processus cellulaire.
- MMSET (100 % des cas) : MMSET est une protéine méthyltransférase. Sa surexpression mène à une méthylation accrue de l'histone H3K36, qui module l'expression de plusieurs gènes [32] [34].

a.3. Translocation (14 ; 16)

Cette t (14 ; 16) apparait chez 5 à 10 % des patients atteints de MM. Elle implique le locus c-maf, dérégule l'oncogène MAF. Elle est de mauvais pronostic [35].

a.4. Translocation (6 ; 14)

Cette translocation rare, n'est présente que chez environ 1 à 2 % des cas de MM. Responsable de la juxtaposition de CCND3, entraînant la surexpression directe des cyclines D3. Elle est de bon pronostic [32] [33].

a.5. Translocation (14 ; 20)

La translocation t(14 ; 20) est la plus rare des 5 translocations majeures, détectées chez seulement 1 % des patients atteints de MM, et a un mauvais pronostic [32].

b) Les CNV (copy number variation)

Les CNV impliquent soit le gain ou la perte d'ADN. Ils comprennent la délétion, l'amplification, la perte ou le gain d'un bras chromosomique, ainsi que les hyperdiploidies.

Les CNV contribuent à l'instabilité génomique par la surexpression des proto-oncogènes ou la perte des gènes suppresseurs de tumeurs [32].

b.1. Hyperdiploidie

L'anomalie cytogénétique la plus fréquente est l'hyperdiploidie, présente chez 50 % des patients. Les trisomies observées touchent préférentiellement les chromosomes impairs (3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 et 21). Les raisons de cette sélection des chromosomes impairs ne sont à ce jour pas établies, mais l'hypothèse d'un échec mitotique « catastrophique » unique est privilégiée par rapport à celle d'une acquisition séquentielle des trisomies [36] [33].

Cette hyperdiploïdie est généralement associée à un pronostic plutôt favorable, bien qu'une étude ait récemment démontré que seules certaines trisomies ont véritablement un

impact favorable sur la survie globale, les trisomies 3 et 5 ; à l'inverse la trisomie 21 est associée à un pronostic défavorable [36].

b.2. Gain de copies du bras 1q

Le gain du chromosome 1q est un évènement observé dans 35 à 40 % des cas de MM. Cette anomalie chromosomique reste de mauvais pronostic, malgré les différents traitements [37].

b.3. Délétion du bras 1p

Observée dans environ 30 % des cas de MM, cette délétion du bras 1p est de mauvais pronostic.

La génétique moléculaire a révélé que la délétion de deux régions principales de 1p : 1p12 et 1p32,3 sont particulièrement importante dans la pathogenèse du MM [37].

b.4. Délétion du chromosome 13 / bras 13q

Présente dans environ 50 % des cas de myélome et est souvent associées à des tumeurs non hyperdiploïdes.

Dans environ 85 % des cas, la délétion du chromosome 13 constitue une monosomie ou une perte du 15 % restants. Diverse délétions interstitielles se produisent [37] [38].

b.5 Délétion du bras 17p

La délétion de 17p13 est le facteur cytogénétique moléculaire pronostique majeur pour le MM. Il a été démontré que les patients ayant une délétion 17p13 ont une survie globale plus courte, une maladie plus agressive, une prévalence élevée de la maladie extra médullaire et une hypercalcémie [39].

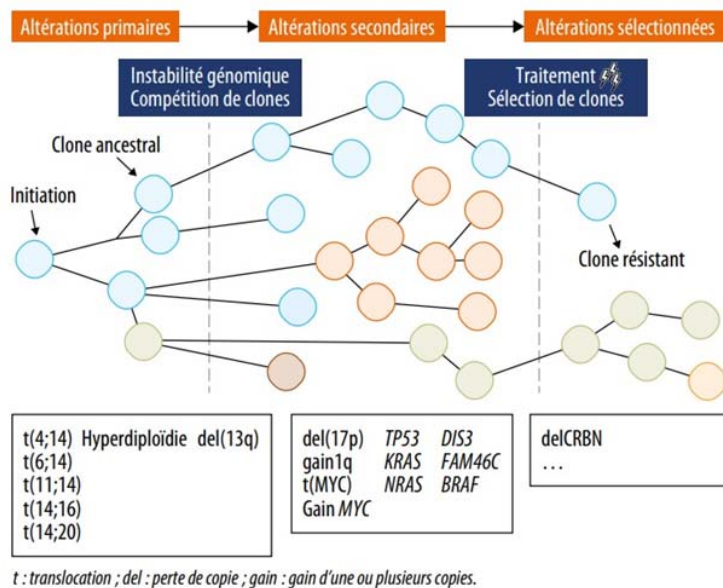


Figure 21 : Modèle d'évolution et de sélection clonales du myélome multiple [31]

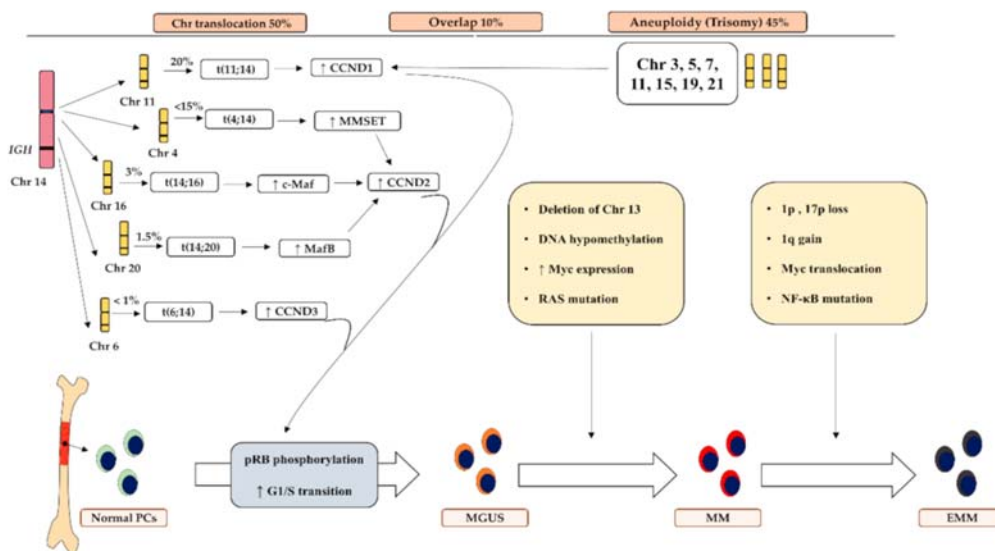


Figure 22 : Pathogénie moléculaire et altérations cytogénétiques associées au développement du MM [40]

4. Conséquences de l'expansion clonale myélomateuse

4.1. L'atteinte osseuse

La maladie osseuse liée au MM est une caractéristique de cette hémopathie maligne. Plus de 80 % des patients atteints de MM développent des lésions osseuses ostéolytiques au moment du diagnostic. Ces patients présentent un risque élevé d'évènement liés au squelette, notamment des fractures pathologiques, une compression médullaire et nécessitent une intervention chirurgicale ou radiothérapeutique [41].

Jusqu'à 60 % des patients atteints de myélome multiple développent une fracture pathologique au cours de la maladie. Les évènements liés au squelette ont un impact négatif sur la survie des patients, la qualité de vie et le cout de santé.

La pathogenèse de la maladie osseuse au cours du MM est dûe à un déséquilibre et un découplage du processus de remodelage osseux, en raison d'un dérèglement du microenvironnement de la MO, d'une augmentation de la formation et l'activité des ostéoclastes et la suppression des ostéoblastes [42].

Les interactions directes et indirectes entre les cellules du MM et les ostéocytes, les ostéoclastes, les ostéoblastes, les cellules immunitaires et les cellules souches mésenchymateuses osseuses participent à cette complexe pathogenèse [43].

L'atteinte osseuse dans la maladie de kahler se caractérise par une ostéolyse pure avec une résorption osseuse majeure et une profonde dépression de la formation osseuse.

Parmi les principaux facteurs d'activation ostéoclastique produits au cours du MM, l'IL-6 est le facteur de croissance cellulaire et de survie le plus anciennement connu, et son rôle dans l'hyperrésorption osseuse a été largement démontré. La contribution de la voie Receptor Activator of NF- κ B ligand (RANKL) est également cruciale, avec augmentation de l'expression de

RANKL et diminution de celle de son inhibiteur physiologique l'ostéoprotégérine (OPG) par les cellules stromales médullaires [44].

En dehors de l'IL-6 et RANKL qui apparaissent comme les facteurs essentiels au développement de l'ostéolyse du MM, de nombreux autres facteurs d'activation ostéoclastique pourraient contribuer à l'ostéolyse du MM, produits par les cellules myélomateuses ou le microenvironnement osseux.

Certaines cytokines impliquées dans l'ostéolyse ont un effet découplant, stimulant la résorption ostéoclastique et inhibant la formation osseuse par les ostéoblastes au cours du MM, tels que certains membres de la superfamille du TNF- α ou du TGF- β [45].

En parallèle, la formation osseuse est fortement inhibée, et l'inhibition de la voie Wnt, la diminution de l'activité du facteur de transcription Runx2/Cbfa1 et les cytokines IL-3 et IL-7 comptent parmi les médiateurs les plus incriminés [42].

À l'instar des ostéoclastes et ostéoblastes, les ostéocytes ont également été impliqués dans l'ostéopathie du MM.

Les avancées majeures de la recherche pour mieux comprendre les mécanismes impliqués dans l'ostéolyse du MM laissent penser que de nouvelles approches thérapeutiques verront le jour dans cette ostéopathie dont le pronostic est toujours redoutable [46].

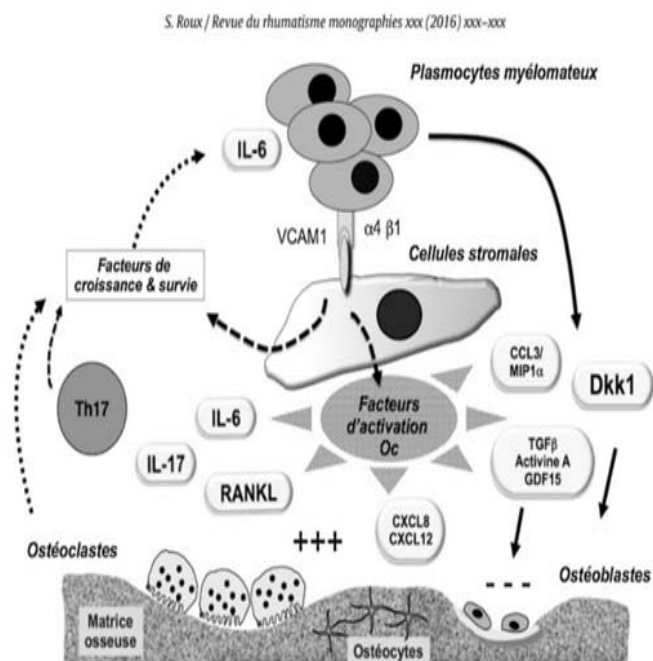


Figure 23 : Schéma illustrant les mécanismes de l'ostéolyse du myélome [42]

4.2. L'atteinte rénale

L'insuffisance rénale est une complication fréquente et sévère du MM, elle est liée à un risque élevé de mortalité. Elle est rapportée chez 15 à 40 % des patients atteints de MM.

Sa physiopathologie est complexe, elle est associée à des mécanismes variés. L'atteinte rénale est dans la majorité des cas, attribuée à un endommagement tubulo-intertitiel ou le rein myélomateux, est la conséquence directe de l'accumulation et la précipitation des chaînes légères libres (CLL) sériques.

Les autres causes incluent la déshydratation, l'hypercalcémie, l'hyperuricémie, le dépôt amyloïde, les infections et l'exposition aux médicaments néphrotoxiques.

La néphropathie à cylindre myélomateux est le type histologique majoritaire dans plusieurs études atteignant environ 60 % des patients dans certaines séries.

Lors de l'actualisation des critères diagnostiques du MM par l'International Myeloma Working Group (IMWG), la définition de l'IR a été précisée, avec l'ajout d'une valeur seuil de la clairance de la créatinine $> 40\text{ml/mn}$.

L'IR dans le MM est une urgence médicale, qui nécessite une gestion optimale incluant l'instauration immédiate des soins de support et l'institution rapide d'une chimiothérapie anticancéreuse. Le but du traitement est de restaurer rapidement la fonction rénale du patient (réversibilité de l'IR) [47].

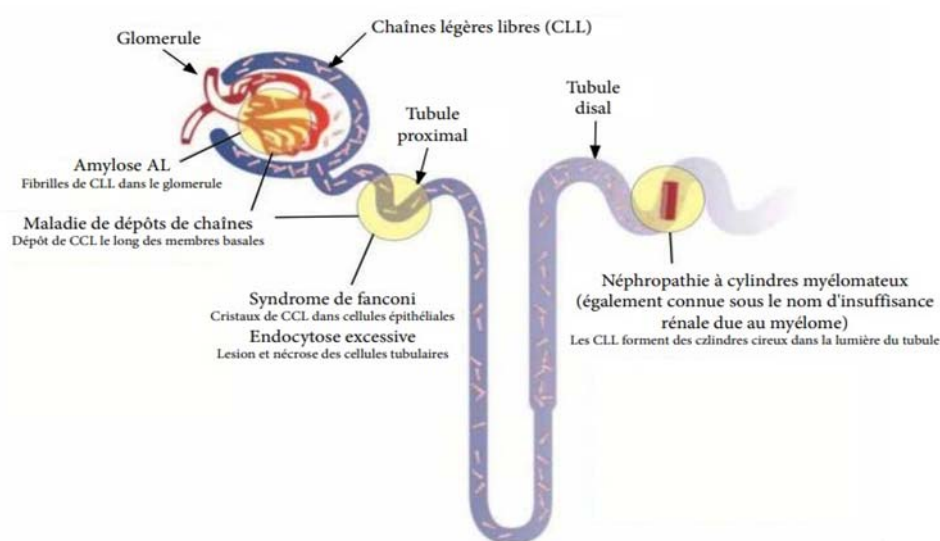


Figure 24 : Schéma illustrant les étapes de développement de la néphropathie à cylindres myélomateux au cours du MM [47]

4.3. L'atteinte neurologique

L'atteinte neurologique majeure dans le myélome reste l'atteinte médullaire centrale, le plus souvent par compression liée à une fracture vertébrale mais aussi à une épidurite tumorale ou un plasmocytome.

La symptomatologie est d'apparition brutale et se manifeste par un syndrome rachidien, un syndrome lésionnel avec radiculalgie et d'un syndrome sous-lésionnel (syndrome pyramidal, troubles sensitifs et troubles sphinctériens). L'IRM médullaire constitue l'examen de

choix pour confirmer le diagnostic, établir l'étiologie et aider à la décision thérapeutique (radiothérapie ou neurochirurgie).

Les atteintes du nerf périphérique ne sont pas à négliger du fait de leur fréquence élevée, de la morbidité qu'elles impliquent et de leur caractère parfois irréversible. Le plus fréquemment, il s'agit d'une polyneuropathie sensitive plus ou moins associée à des douleurs de type neuropathiques. Les polyneuropathies iatrogènes sont les plus fréquentes notamment après traitement par la thalidomide ou le bortezomib et imposent des réductions de doses voire l'arrêt du traitement incriminé.

D'autres causes de neuropathies périphériques, cette fois liées à la dysglobulinémie, doivent être évoquées, notamment une amylose AL, une activité cryoglobulinémique ou anticorps anti-nerf de l'immunoglobuline monoclonale.

Enfin il est possible d'observer des neuropathies périphériques d'origine métabolique dans le cadre d'une insuffisance rénale chronique [48].

4.4. L'insuffisance médullaire

a) L'anémie [49]

L'anémie est une manifestation courante chez les patients atteints de MM. La plupart des patients souffrant de MM finissent par développer une anémie, généralement de gravité modérée, avec un taux d'hémoglobine élevé, compris entre 7g/dl et 10g/dl.

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

L'anémie survenant chez les patients atteints de MM est multifactorielle. Elle est caractérisée par la diversité de ses mécanismes physiopathologiques qui sont intriqués.

Elle résulte principalement d'une insuffisance médullaire liée à l'infiltration de la MO par des cellules plasmocytaires malignes, d'un phénomène d'hémodilution lié à l'hyperprotéinémie et de la diminution de la sécrétion de l'érythropoïétine (EPO) consécutive à une IR.

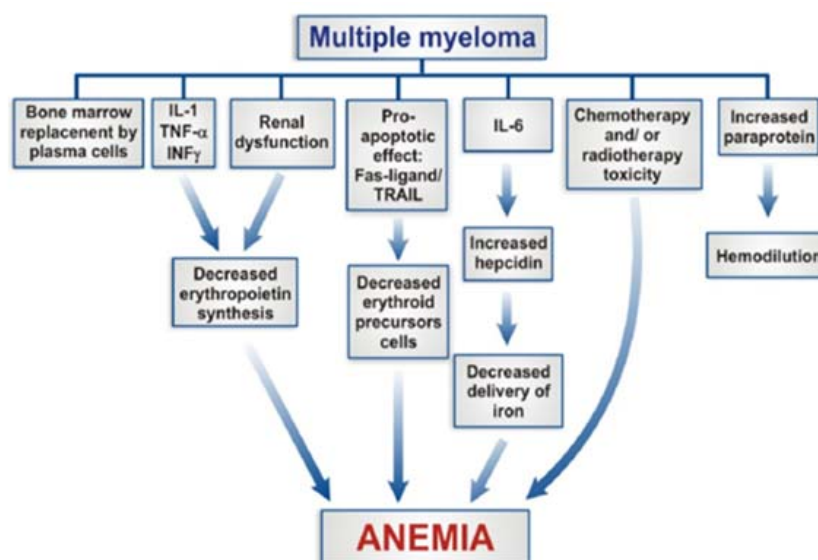


Figure 25 : La physiopathogénèse de l'anémie dans le myélome multiple [50]

b) Les infections

Les plus fréquentes sont les infections bactériennes pulmonaires (Pneumocoques) et urinaires.

Elles sont favorisées par l'effondrement des Ig polyclonales, la toxicité granuleuse des chimiothérapies et les fractures des côtes.

c) Le syndrome hémorragique [51]

La fréquence des hémorragies au cours du MM varie selon les études (de 7 à 33 %) et selon le type d'Ig monoclonale : IgG (15 % des patients ont une tendance hémorragique), IgA (40 %), IgM (60 %), IgD (myélome très rare mais risque hémorragique).

Le décès survient dans 3 % des cas par hémorragie massive. Les hémorragies sont surtout cutanéomuqueuses ou bien cérébrales ou rétinienne.

Les mécanismes hémorragiques sont multifactoriels et se potentialisent :

c.1. Syndrome d'hyperviscosité

Dû à l'Ig monoclonale, pouvant faire saigner. Ce sont surtout des hémorragies des microvaisseaux (buccales, génitales, gastro-intestinales, rétiniennes, épistaxis) dont la symptomatologie dépend du taux de l'Ig monoclonale.

c.2. Dysfonction plaquettaire

Par thrombopathie (la liaison de l'Ig monoclonale aux plaquettes diminue leur adhésion) ; ou thrombocytose : rare dans le MM, mais fréquente 50 % dans le POEMS syndrome.

c.3. Activité auto-Ac de l'Ig monoclonale

Ce sont surtout des ACC de type antipolymérase (pouvant induire un risque thrombotique mais aussi hémorragique en interférant avec la fibrinoformation), plus rarement des ACC de type anti-facteur (anti-II et anti-VIII), ou ayant une activité heparin-like.

c.4. Syndrome de Willebrand acquis (AVWS)

Révéle par des tests biologiques de Willebrand perturbés, en l'absence d'antécédents familiaux ou personnels. Ces anomalies sont corrigées après traitement anti-tumoral.

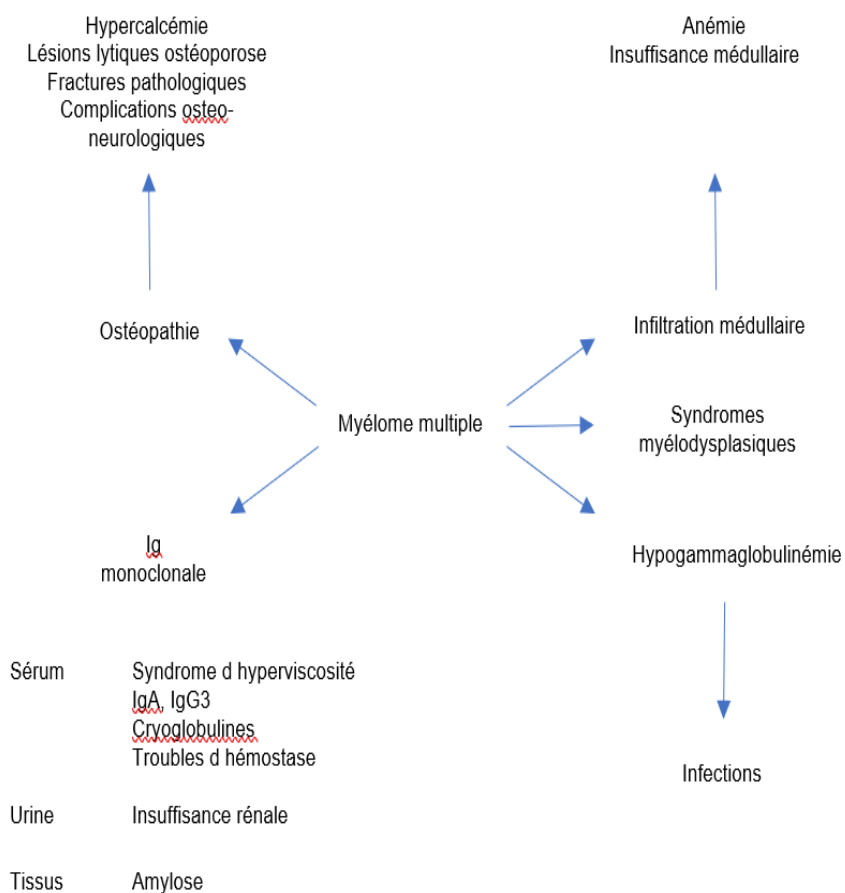


Figure 26 : Schéma illustrant les complications du myélome multiple [52]

5. Diagnostic

Dans la forme habituelle, le MM associe une infiltration plasmocytaire médullaire, présence d'une Ig monoclonale dans le sérum et/ou les urines et une atteinte osseuse.

5.1. Circonstances du diagnostic

a) Épidémiologiques

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 lors d'un bilan de santé, de l'exploration d'une augmentation de la VS ou suite à une Électrophorèse des Protéines Sériques (EPS) anormale.

b) Cliniques

Lorsque le MM est symptomatique, le tableau clinique est généralement dominé par l'altération de l'état général et les douleurs osseuses, qui intéressent habituellement le squelette axial (rachis, côtes, bassin). La douleur osseuse nécessite volontiers le recours aux antalgiques majeurs et retentissent sur les capacités fonctionnelles des patients. Les fractures pathologiques sont fréquentes. Les tuméfactions osseuses sont possibles.

Le syndrome anémique est le plus fréquent. Il s'agit d'une anémie normochrome normocytaire arégénérative.

Les complications peuvent être inaugurales, en particulier l'IR, l'hypercalcémie, les complications osseuse ou infectieuses, plus rarement une compression médullaire ou un syndrome d'hyperviscosité.

c) Radiologiques

Les fractures sont très fréquentes au cours de l'évolution de la maladie. Elles surviennent au niveau des os longs (humérus, fémur), des côtes et surtout du rachis [52].

Les lésions lytiques sur les radiographies conventionnelles aux rayons X sont typiquement des lésions rondes à l'emporte-pièce, sans reconstruction, bien visibles sur la voûte crânienne, l'os iliaque ou sur les os longs, fémurs et humérus essentiellement. Des tassements vertébraux sont fréquents, ainsi qu'un aspect d'ostéopénie diffuse [53].



Figure 27 : Plasmocytome solitaire lytique situé au tiers inférieur du fémur [56]



Figure 28 : Radiographie du crâne : lésions lacunaires en « emporte-pièces » caractéristiques du myélome multiple [55]



Figure 29 : Plasmocytome avec l'aspect caractéristique d'évidement vertébral [54]

d) Biologiques

d.1. Bilan immunochimique

- Protidémie : La protidémie totale est souvent élevée $>100\text{g/l}$, du fait de l'existence d'une Ig monoclonale.
- Electrophorèse des protéines sériques (EPS) : Elle met en évidence un pic étroit correspondant à une protéine monoclonale de type IgG ou IgA migrant dans la zone des gammaglobulines, des beta globulines, plus rarement des alpha-2-globulines.

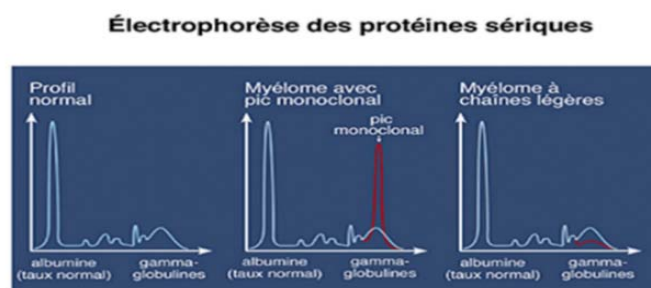


Figure 30 : Électrophorèse des protides sériques

- Immunofixation : Permet de caractériser l'immunoglobuline IgA, IgG, IgM, IgD. Elle permet aussi de typer la protéine monoclonale, pour sa chaîne lourde et sa chaîne légère.
- Hypoalbuminémie : Due généralement à l'action de l'IL6 qui inhibe un facteur nucléaire qui devait normalement induire la transcription de gènes codant pour la synthèse de l'albumine au niveau des hépatocytes.
- Protéinurie de 24h : Protéinurie de Bence Jones ; ancienne technique qui consiste en la formation d'un précipité à 53° , dissolution à ébullition et réapparition à refroidissement.

d.2. Bilan métabolique

- Bilan phosphocalcique : Hypercalcémie, principalement due à l'augmentation de la résorption ostéoclastique.
- Fonction rénale, uricémie : évaluée par l'augmentation de la créatininémie.

5.2. Diagnostic hématologique

a) **Vitesse de sédimentation**

Souvent très augmentée, peut être normale dans les MM qui n'excrètent que des chaînes légères ou dans les MM non excréteur.

b) **Hémogramme**

L'anomalie la plus fréquente est une anémie normochrome normocytaire, arégénérative. Des rouleaux érythrocytaires sont observés sur le frottis. Mais il peut être normal [54].

Une thrombopénie et une leucopénie sont rares mais peuvent être observées. Ils reflètent une masse tumorale importante [55].

c) **Myélogramme**

L'examen du myélogramme est nécessaire et indispensable pour établir le diagnostic. Il met en évidence une infiltration plasmocytaire qui représente des pourcentages variables en fonction des éléments nucléés, avec des anomalies cytoplasmiques, tels que : cellules de Mott fortement vacuolisées, cellules à inclusion cristalline (avec corps de Russell), cytoplasme flammé ou avec des anomalies nucléaires : cellules plurinucléées, image de division nucléaire, volumineux nucléoles [55] [56] [57].

6. Critères diagnostiques de l'IMWG

6.1. Myélome multiple symptomatique

- Plasmocytose médullaire monoclonale $\geq 10\%$ ou présence d'un plasmocytome prouvé par biopsie.
- Au moins une des anomalies suivantes (attribuable à la prolifération plasmocytaire) : critères CRAB ou signe d'évolutivité :

- ✓ C : Calcémie augmentée > 2,65 mmol/L (> 11,5 mg/dL)
- ✓ R : Insuffisance rénale : DFG MDRD ou CKD > 40 mL/min
- ✓ A : Anémie : Hb < 10 g/dL ou diminution de plus de 2 g/dL sous la norme
- ✓ B : Atteinte osseuse : présence d'au moins une lésion lytique (\geq 5 mm)
- ✓ Nouveaux critères dit SLiM CRAB [58] :

Plasmocytose médullaire clonale \geq 60 %, ratio chaînes légères libres impliquée/chaînes légères libres non impliquées \geq 100 dans le sang (Light Chains) ou présence d'au moins 2 lésions focales à l'IRM (\geq 5 mm).

6.2. Myélome multiple indolent (asymptomatique)/ Smoldering Multiple myeloma (sMM)

Si les deux critères suivants sont présents :

- Ig monoclonale sérique \geq 30 g/L ou protéine monoclonale urinaire 500 mg/24h ou plasmocytose médullaire clonale entre 10 % et 60 %
- Absence de critère CRAB et de critère SLiM CRAB

6.3. MGUS

Si les trois critères suivants sont présents :

- Ig monoclonale sérique < 30 g/L
- Plasmocytose médullaire clonale < 10 %
- Absence de critère CRAB / SLiM CRAB

7. Classifications pronostiques

7.1. Salmon et Durie [59]

La classification de Salmon et Durie se base sur les résultats des analyses sanguines, des analyses d'urine et des radiographies pour déterminer le stade du MM. Elle repose sur les facteurs suivants :

- Des critères biologiques :
 - ✓ Taux d'hémoglobine (Hb)
 - ✓ Taux sériques ou urinaire de la protéine M
 - ✓ La calcémie
 - ✓ La créatininémie
- Des critères radiologiques : nombre de lésions osseuse observées à la radiographie.

Ce système utilisé traditionnellement pour la stadification du MM, permet de déterminer l'étendue de la maladie et la taille de la tumeur.

Les patients sont ainsi classés en trois stades. Chaque stade est ensuite subdivisé en A et B selon la fonction rénale.

Cette classification a été largement adoptée comme système de classification standard du MM. Cependant, elle présente plusieurs points faibles, notamment une détermination imprécise et subjective des lésions osseuses. De plus, sa valeur pronostique est finalement inférieure à celle de la β_2m et des anomalies cytogénétiques. Elle n'est plus utilisée à ce jour que lorsque l'on se rapporte aux séries « historiques » publiées dans la littérature.

Tableau XI : Classification de Salmon et Durie [60]

Stade I
<ul style="list-style-type: none">• Myélome de faible masse tumorale ($< 0,6 \times 10^{12}$ cellules /m^3)• Tous les critères suivants sont présents :<ol style="list-style-type: none">1. Hémoglobine $> 100g/l$2. Calcémie $< 3 mmol/l$3. Absence de lésion osseuse ou un seul plasmocytome osseux4. Taux d'Ig monoclonale faible IgG $< 50 g/l$, IgA $< 30 g/l$, protéine de Bence-jones dans les urines $\leq 4g/24h$
Stade II
<ul style="list-style-type: none">• Myélome de masse tumorale intermédiaire ($< 0,6$ et $1,2 \times 10^{12}$ cellules /m^3)• Pas tous les critères de stade I mais aucun des critères de stade II
Stade III
<ul style="list-style-type: none">• Myélome de forte masse tumorale ($> 1,2 \times 10^{12}$ cellules /m^3)<ol style="list-style-type: none">1. Hémoglobine $< 85g/l$2. Calcémie $\geq 3 mmol/l$3. Lésions osseuses multiples4. Taux élevé d'Ig monoclonale IgG $> 70 g/l$, IgA $> 50 g/l$, protéine de Bence-jones dans les urines $> 4g/24h$• Stade III est sous-classé en IIIA et IIIB selon la créatinine :<ul style="list-style-type: none">○ IIIA : Créatinine $< 2 mg/dL$○ IIIB : Créatinine $\geq 2 mg/dL$

Une mise à jour de cette classification a été proposée en 2005 par l'INTERNATIONAL MYELOMA FOUNDATION. Elle se nomme Salmon et Durie Plus. En plus des critères classiques, cette classification propose d'utiliser les techniques d'imagerie moderne telles que le scanner, la PET/Ct au [18F] ou l'IRM de la colonne vertébrale pour apprécier les lésions osseuses.

Tableau XII : Classification de Salmon et Durie Plus

Classification de Durie et Salmon	Intégration de l'IRM ou du 18F-FDG-PRT scanner
Stade I	< 5 lésions focales ± faible infiltration rachidienne diffuse
Stade II	5-20 lésions focales ± infiltration rachidienne diffuse modérée
Stade III	> 20 lésions focales ± infiltration rachidienne diffuse sévère

7.2. International Staging System (ISS) [61]

- Stade I : bêta2-microglobuline sérique < 3,5 mg/L et albumine sérique > 35 g/L
- Stade II : bêta2-microglobuline < 3,5 mg/L et albumine < 35 g/l ou bêta2-microglobuline comprise entre 3,5 et 5,5 mg/L
- Stade III : bêta2-microglobuline sérique > 5,5 mg/L

7.3. Revised International Staging System (R-ISS) [62]

La version révisée du score ISS est née d'un consensus de l'IMWG publiée en 2016 et intègre en plus de le β 2-microglobulinen sérique et de l'albuminémie, le dosage sérique des LDH et les caractéristiques cytogénétiques des plasmocytes, déterminées par techniques de FISH, de SNP-array ou plus récemment de séquençage de nouvelle génération NGS.

Tableau XIII : R-ISS [63]

Stade I
<ul style="list-style-type: none"> • ISS stade I • LDH normale • Forme à risque standard selon la méthode FISH
Stade II
<ul style="list-style-type: none"> • Ni stade I • Ni stade III
Stade III
<ul style="list-style-type: none"> • ISS stade III + taux élevé de LDH ou forme à haut risque (FISH) : (del 17p et/ou t(4; 14) ou t(14; 16))

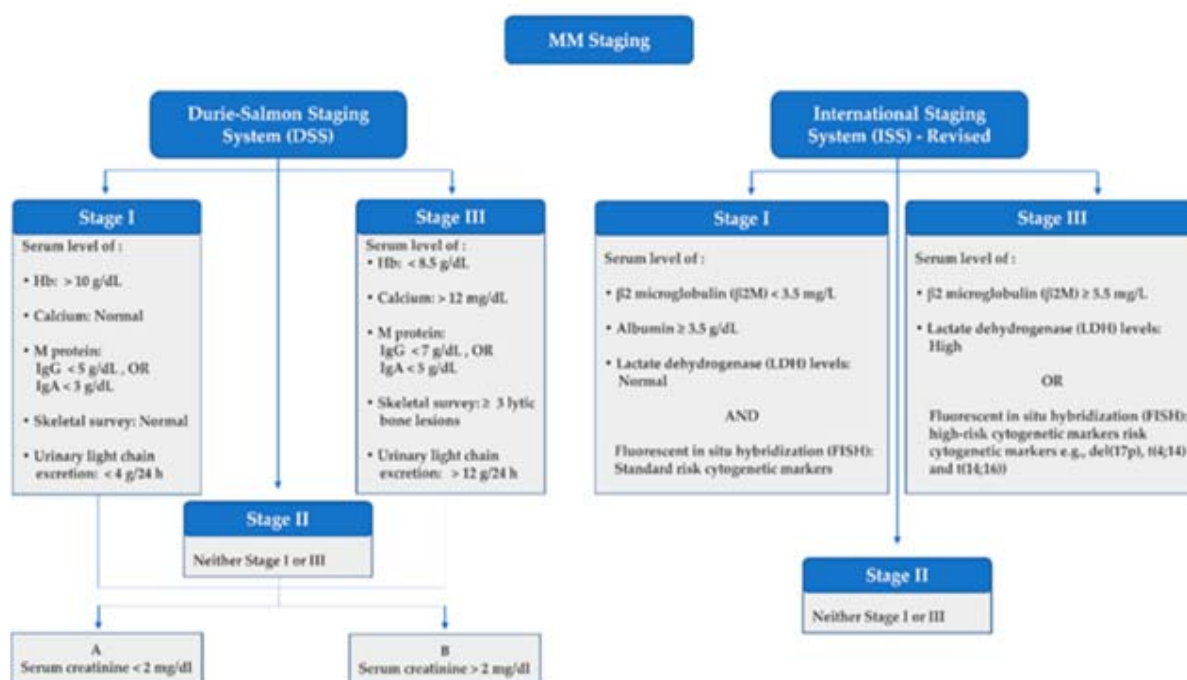


Figure 31 : Multiple myeloma staging systems: Durie-Salmon PLUS System (DSS) and revised International Staging System (ISS) [40]

7.4. R2-ISS [64]

Récemment, le gain 1q (trois copies de 1q) ou l'amplification (au moins quatre copies de 1q), qui n'étaient pas inclus dans le R-ISS, se sont avérés être des facteurs indépendants de mauvais pronostic dans le myélome multiple nouvellement diagnostiqué. De plus, dans le R-ISS, les anomalies chromosomiques à haut risque étaient considérées comme présentes si au moins une des anomalies del(17p), t(4;14) ou t(14;16) étaient détectées, alors que des données émergentes ont montré que le fait d'avoir plus d'une anomalie chromosomique à haut risque prédisait de plus mauvais résultats.

Les auteurs ont conclu que, par rapport au R-ISS, le R2-ISS ajoute 1q+ au score, et que son calcul tient compte de la signification pronostique de la coexistence de plusieurs anomalies chromosomiques. En outre, comparé au R-ISS, le R2-ISS a montré une meilleure capacité de discrimination, en particulier dans le grand groupe de patients présentant un MM à risque intermédiaire récemment diagnostiqué.

Le score R2-ISS comprend des marqueurs pronostiques simples et largement utilisés, et la nature additive de son calcul permet facilement l'inclusion future de nouvelles variables pronostiques.

7.5. Facteurs pronostiques [65]

Beaucoup de facteurs pronostiques sont à l'étude, les plus puissants actuellement étant :

- La cytogénétique au diagnostic : anomalies de pronostic défavorable : del (17p), t (4 ; 14), gain 1q et amp (1q), del (1p32), score multiparamétrique de l'FM a 6 anomalies, mutation TP53.
- L'albumine, les LDH, la bêta2-microglobuline au diagnostic.
- Le PET-scanner au diagnostic.
- La qualité de la réponse au traitement (maladie résiduelle).

8. Prise en charge thérapeutique

Le MM est le résultat du développement d'un processus évolutif au cours duquel un plasmocyte normal passe de l'état pré malin de la gammopathie monoclonale de signification incertaine au myélome latent et au myélome nécessitant un traitement [66].

Jusqu'à présent, le choix de la thérapie pour un patient atteint de myélome multiple était basé sur des facteurs cliniques tels que l'âge et les comorbidités. L'évolution, la validation et l'utilisation clinique à grande échelle des technologies moléculaires, telles que l'hybridation in situ en fluorescence et le séquençage de nouvelle génération, ont permis d'identifier un certain nombre de biomarqueurs pronostiques et prédictifs de la survie sans progression, de la survie globale et de la réponse au traitement [67].

8.1. Objectifs thérapeutiques

L'objectif principal du traitement des patients atteints de MM est d'augmenter la survie et la qualité de vie en atténuant les complications liées à la maladie. Les traitements visent généralement à réduire l'abondance des plasmocytes malins dans la MO, ce qui se mesure en partie par le niveau de la protéine monoclonale et des chaînes libres sériques. Une réduction plus importante de ces plasmocytes malins est corrélée à un contrôle plus durable de la maladie [68].

Le but du traitement des jeunes malades atteints de myélome multiple est d'obtenir la réponse la plus profonde possible, idéalement une rémission complète et de maintenir cette réponse aussi longtemps que possible.

Pour les patients âgés, l'objectif du traitement est de minimiser les symptômes et de maximiser la réponse avec le moins de toxicité possible.

Etant donné que la survie du MM est corrélée au degré de réduction tumorale, l'objectif essentiel des nouvelles stratégies thérapeutiques est l'obtention de réponse complète avec disparition de l'immunoglobuline circulante et la normalisation cytologique de la MO ; ou de très bonnes réponses partielles ; ce qui donne un réel avantage de survie.

8.2. Traitement spécifique

Une fois le diagnostic de MM est confirmé, une thérapie initiale (induction) doit être initiée et l'éligibilité à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques doit être évaluée.

Les stratégies employées varient selon que le patient soit éligible à l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ASCT, pour «autologous stem cell transplantation») ou non. L'absence de comorbidités et un état général conservé sont les critères de sélection clés pour l'ASCT qui, en général, est réalisée chez des patients jeunes (<65ans a 70 ans) [69].

Les six classes thérapeutiques actuellement approuvées par l'Agence européenne des médicaments (EMA) dans le traitement du MM sont: les stéroïdes, les inhibiteurs du protéasome (PI), les agents immunomodulateurs (Imid), les agents alkylants, les inhibiteurs des histones désacétylases (HDAC) et les anticorps monoclonaux. Ces molécules sont associées, en diverses combinaisons, pour exercer une pression sélective sur les différents sous-clones tumoraux. De nombreuses directives quant au choix du traitement adéquat sont disponibles, comme celles de l'European Myeloma Network (EMN) ou de l'IMWG [47].

Les stratégies employées varient selon que le patient soit éligible à l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ASCT, pour «autologous stem cell transplantation») ou non. L'absence de comorbidités et un état général conservé sont les critères de sélection clés pour l'ASCT qui, en général, est réalisée chez des patients jeunes (<65ans a 70 ans).

Pour les patients inéligibles à l'ASCT, le traitement standard consiste en plusieurs cycles d'une association incluant un agent immunomodulateur (lénalidomide) ou un inhibiteur du protéasome (bortézomib), en combinaison avec un glucocorticoïde (prednisone) et avec un agent alkylant (melphalan). Deux combinaisons validées par l'EMA ont démontré une efficacité équivalente: bortézomib-melphalan-prednisone ou lénalidomide-dexaméthasone [70].

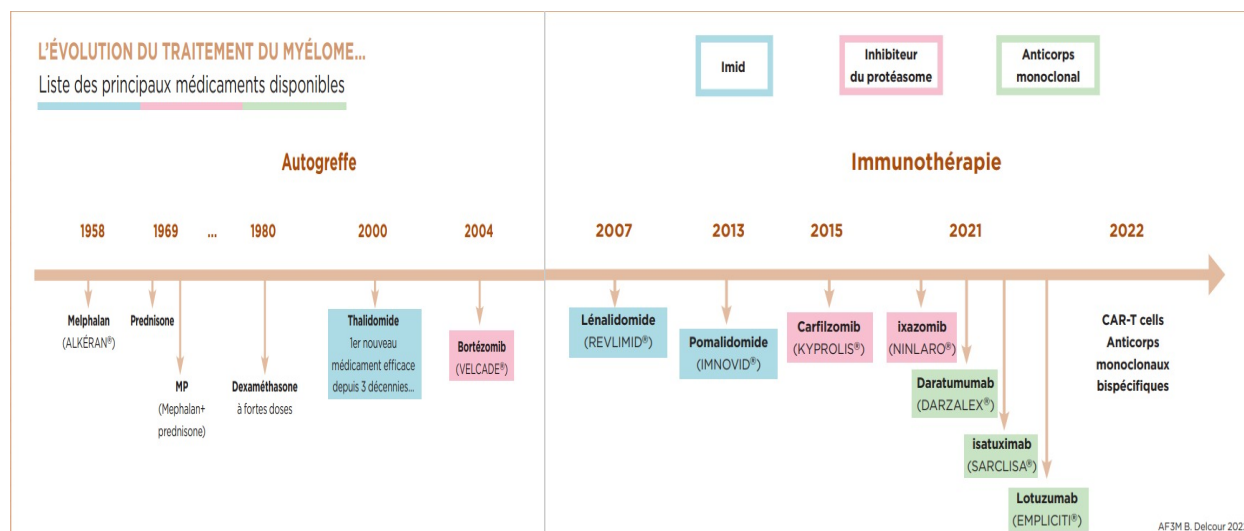


Figure 32 : schéma représentant l'évolution du traitement du MM au cours des années [71]

a) Patients éligibles à la transplantation

Les patients qui peuvent bénéficier d'une transplantation reçoivent généralement 3 à 6 mois d'induction avant la transplantation. Les cycles de consolidation peuvent être administrés comme un traitement supplémentaire après la transplantation, bien que cette conduite ne soit pas une pratique standard et fait actuellement l'objet d'une évaluation dans le cadre des essais cliniques.

Le traitement d'entretien fait appel à un traitement antimyéломateux à faible dose et dont le but est de prolonger la rémission après la prise en charge initiale [72] .

Actuellement, le traitement initial standard pour ces patients est le RVd (Revlimid® + Velcade® + dexaméthasone) [73].

b) Patients non éligibles à la transplantation

Pour les patients qui ne sont pas éligibles à la transplantation, le traitement recommandé consiste en une association de trois médicaments, à savoir le RVd, ou le Daratumumab + Lénolamide + dexaméthasone, suivi d'un traitement d'entretien à base de Lénolamide.

Les patients plus âgés qui ne tolèrent pas le RVd peuvent recevoir un traitement à base de Lénalidomide ou de Bortézomib associé à un glucocorticoïde comme alternative [74].

8.3. Traitement symptomatique

À côté du traitement proprement dit de la maladie myélomateuse, toute une série de symptômes peuvent être combattus avec plus ou moins d'efficacité, même si la maladie est évolutive.

a) Atteinte osseuse

Les patients atteints de MM ont un risque de 40 à 50 % de développer des fractures ou des douleurs osseuses nécessitant des soins palliatifs [75].

Le traitement antalgique repose sur l'usage des divers paliers d'antalgiques. On peut aussi avoir recours à la radiothérapie, en se limitant à quelque flash à visée antalgique. Un geste orthopédique peut être indiqué, évidemment en cas de fracture d'un os long, mais même en cas de tassement vertébral [76].

Dans les essais cliniques randomisés, les bisphosphates et les inhibiteurs du récepteur activateur du facteur nucléaire kappa-B ligand ont réduit le risque des complications osseuses chez les patients atteints de MM [77].

b) Anémie

Le traitement de l'anémie s'est enrichi de l'érythropoïétine recombinante, administrée par voie sous-cutanée, qui a beaucoup contribué à améliorer le confort des malades en évitant d'avoir recours aux transfusions itératives. Celles-ci restent utiles, notamment au début de la maladie, en cas d'anémie intense et mal tolérée [78].

c) Insuffisance rénale

Le traitement préventif repose sur le maintien d'une bonne hydratation, la correction des troubles métaboliques. En cas d'insuffisance rénale organisée, les malades atteints de myélome peuvent aujourd'hui bénéficier d'un programme d'hémodialyse chronique, associé à un traitement spécifique [55].

d) Infections

Les patients atteints de MM présentent un taux accru d'infections en raison de l'immunodéficience liée au myélome et de l'utilisation des traitements immunosuppresseurs [79].

Le traitement préventif repose sur trois types de parade théoriques : la vaccination, les Ig et l'antibiothérapie prophylactique. Le traitement curatif, repose bien entendu sur une antibiothérapie adaptée au germe identifié. Le pneumocoque et l'Haemophilus sont les germes les plus fréquents.

8.4. Critères de réponses thérapeutique IMWG [80]

Tableau XIV : Critères de réponse thérapeutique

Réponse	Critères
RC (Réponse Complète)	<ul style="list-style-type: none"> • Immunofixation négative du sérum et des urines Et <ul style="list-style-type: none"> • Disparition de tout plasmocytome des tissus mous Et <ul style="list-style-type: none"> • Plasmocytose médullaire < 5 %
RC Moléculaire	<ul style="list-style-type: none"> • RC telle que définie ci-dessus, Et <ul style="list-style-type: none"> • ASO-PCR négative (sensibilité 10⁻⁵)
RCs (Réponse Complète Stringente)	<ul style="list-style-type: none"> • RC telle que définie ci-dessus, Et <ul style="list-style-type: none"> • Ratio des CLL sériques normal (0,26 -1,65) Et <ul style="list-style-type: none"> • Absence de plasmocytes clonaux en immunohistochimie ou en cytométrie de flux à 2-4 couleurs
RC Immun phénotypique	RCs telle que définie ci-dessus, Et <ul style="list-style-type: none"> • Absence de plasmocytes médullaires clonaux en cytométrie de flux multiparamétriques (≥ 4 couleurs) avec un minimum d'un million de cellules analysées
TBRP (Très Bonne Réponse)	<ul style="list-style-type: none"> • Détection du composant monoclonal dans le sérum et les urines par immunofixation mais non à l'électrophorèse Ou

Actualités diagnostiques du myélome multiple au laboratoire d'hématologie : Expérience du service et revue de la littérature

Partielle)	<ul style="list-style-type: none"> • Diminution ≥ 90 % du composant monoclonal sérique avec composant monoclonal dans les urines < 100 mg/24h
RP (Réponses Partielle)	<ul style="list-style-type: none"> • Diminution ≥ 50 % du composant monoclonal dans le sérum et diminution ≥ 90 % du composant monoclonal dans les urines (ou diminution à moins de 200 mg/24h) <p>Et</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diminution ≥ 50 % de la taille des plasmocytomes des tissus mous si présents initialement
RM (Réponse Minimale) pour les patients en rechute et/ou réfractaires	<ul style="list-style-type: none"> • Diminution du composant monoclonal dans le sérum compris entre 25 et 49 % et diminution du composant monoclonal dans les urines de 24h comprise entre 50 et 89 % (mais qui reste >200 mg/24h) • Diminution de la taille des plasmocytomes des tissus mous si présents initialement comprise entre 25 et 49 % • Absence d'augmentation de la taille des lésions osseuses existantes (le développement de compression sur fracture n'exclut pas une réponse)
MS (Maladie Stable)	Lorsque les critères de RC, TBRP, RP ou MP ne sont pas remplis
MP (Maladie Progressive)	<ul style="list-style-type: none"> • En prenant en compte la plus petite valeur de réponse obtenue, augmentation ≥ 25 % du composant monoclonal sérique (augmentation absolue requise d'au moins 5 g/l), et/ou du composant monoclonal urinaire (augmentation absolue requise d'au moins 200 mg/24 h) <p>Et/ou</p> <ul style="list-style-type: none"> • Apparition de nouvelles lésions osseuses ou de plasmocytomes des tissus mous ; ou augmentation significative de la taille des plasmocytomes des tissus mous ou des lésions osseuses existantes • et/ou • Apparition d'une hypercalcémie directement imputable à la maladie plasmocytaire (calcémie corrigée $>11,5$ mg/dl ou $> 2,75$ mmol/l)

II. Discussion des résultats

1. Données épidémiologiques

1.1. Incidence

Le myélome multiple constitue 1 % des cancers et 10 % des hémopathies malignes dans le monde [81].

Selon Global Cancer Observatory, 176 404 nouveaux cas de MM ont été diagnostiqués au cours de l'année 2020, au monde [82].

Le taux d'incidence entre 2014–2018 aux Etats Unis était de 7/100.000, avec 34 470 nouveaux cas estimés en 2022, d'après L'American Cancer Society [83].

En Europe, les pays présentant l'incidence la plus élevée en 2020 sont : Allemagne (7083 cas), la France (6967 cas), et l'Italie (5772 cas), selon European Cancer Information System Information [84].

Une étude faite par Liu et al [85] concernant l'incidence et la mortalité du myélome multiple, a conclu qu'en 2016, la Chine comptait 16 500 nouveaux cas.

Tandis qu'au Maroc, l'incidence du MM n'est pas encore connue vu l'absence de registre national de pathologies tumorales. Cependant, il existe un registre des cancers de Rabat qui montre que l'incidence du MM en 2012 était de 1,08/100 000 nouveaux cas chez les hommes, et 0,51/100000 chez les femmes [86]. A Casablanca, l'incidence était de 0,8/100 000 chez les hommes, et 0,9/100000 chez les femmes [87].

Cette incidence est en hausse depuis plusieurs décennies, en grande partie probablement en raison d'une amélioration du diagnostic et du vieillissement de la population générale.

1.2. Age

Le myélome multiple est principalement une hémopathie du sujet âgé, bien qu'il peut se développer à un âge plus jeune [88]. L'âge est un facteur important conditionnant le pronostic et par conséquent, les décisions thérapeutiques.

Aux Etats Unis une étude faite à New York, au département des sciences et politiques de la santé de la population par Joshi et al [89], en 2021, a trouvé un âge médian de 63 ans.

En Espagne, une étude de 122 patients menée par Jiménez–Julia et al [90], a conclu à un âge médian de 68 ans.

D'après l'étude réalisée par CHANE–TENG et al [91], à l'université de La Réunion en 2022, l'âge médian était de 69 ans.

En Sénégal, une étude élaborée par Fall et al [92], a trouvé un âge moyen de 59 ans.

Selon une étude descriptive de 102 cas, effectuée par Ayedi et al [81], en Tunisie, la médiane d'âge était de 65 ans.

En Algérie, l'étude faite en 2016 au CHU Nedir Mohamed de Titi Ouzou, par Abes. S et Chebli. B et al [93], l'âge moyen des patients était de 66 +/- 11,66 ans.

Au Maroc, une étude rétrospective faite Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès, en 2022 par El Rhouli et al [94], a montré un âge moyen 68,6 ans. Par contre l'étude réalisée à l'Hôpital Militaire Avicenne (HMA) de Marrakech, par El Ghali et al [95] a trouvé un âge moyen de 62,5ans.

Notre étude a objectivé un âge moyen de diagnostic de 61,57 ans. La tranche d'âge la plus fréquente était celle supérieure à 60 ans. Ce résultat permet de conforter les données de la littérature selon lesquelles le MM est majoritairement une maladie du sujet âgé.

Le tableau (Tableau XV) ci-dessous représente le résultat des différentes séries concernant l'âge de survenue du MM.

Tableau XV : Résultats des différentes séries concernant l'âge de diagnostic du MM

Auteurs	Pays	Age (ans)	
		Médian	Moyen
Joshi et al [89]	Etats Unis	63	-
Jiménez-Julia et al [90]	Espagne	68	-
CHANE-TENG et al [91]	La Réunion	69	-
Fall et al [92]	Sénégal	-	59+/-10
Ayedi et al [81]	Tunisie	65	-
Abes et Chebli et al [93]	Algérie	-	66 +/- 11,66
El Rhouli et al [94]	Maroc	-	62,5
Notre série (n = 100)	Maroc (Marrakech)	63	61,57

1.3. Sexe

Dans la littérature (Tableau XVI), plusieurs études ont démontré une prédominance masculine dans la distribution du MM avec un sex-ratio homme/femme (H/F) proche de 1,5 : entre 1,17 et 1,8 hommes sont touchés pour femme.

Selon l'étude réalisée par Joshi et al [89] aux Etats Unis, chez 568 hommes et 434 femmes, le sex-ratio (H/F) était égal à 1,3.

D'après une étude faite par Caulier et al [96], sur 184 patients issus de 37 centres en France et en Belgique, dont 65 % ont été des hommes, le sex-ratio était de 1,8.

En Espagne, une étude élaborée par Jiménez-Julia et al [90] en 2019 sur une période de 6 ans chez 66 hommes et 56 femmes , le sex-ratio était de 1,17.

L'étude descriptive effectuée au CHU de La Réunion [91], sur une période s'étalant de 2015 à 2019, a trouvé un sex-ratio de 0,96.

L'étude monocentrique faite à l' Hôpital de Dantec (Sénégal) par Fall et al [92], sur 136 patients, dont 69 hommes et 67 femmes, a montré un sex-ratio de 1,02.

En Tunisie, l'étude réalisée par Ayedi et al [81], à l'Hôpital Militaire Principal d'Instruction de Tunis, a révélé un sex-ratio (H/F) de 1,37.

Dans notre série, la distribution de la population en fonction du sexe a fait apparaître une prédominance masculine nette, avec un sex-ratio (H/F) de 2,8, rejoignant ainsi la plupart des séries de la littérature au-dessus.

En outre, une différence de sex-ratio ayant montré une prédominance féminine a été constaté dans l'étude de CHANE-TENG et al [91]. Cette différence peut être expliquée par une prévalence du surpoids et de l'obésité chez les femmes plus élevée à La Réunion.

Tableau XVI : Résultats des différentes séries concernant le sex-ratio du MM

Auteurs	Pays	Sex-ratio (H/F)
Joshi et al [89]	Etats Unis	1,3
Caulier et al [96]	France / Belgique	1,8
Jiménez-Julia et al [90]	Espagne	1,17
CHANE-TENG et al [91]	La Réunion	0,96
Fall et al [92]	Sénégal	1,02
Ayedi et al [81]	Tunisie	1,37
Dans notre série (n = 100)	Marrakech	2,8

2. Circonstances du diagnostic

2.1. Epidémiologiques

Il n'a pas été évoqué de conditions épidémiologiques menant au diagnostic de MM. Généralement la maladie est de découverte fortuite à l'occasion d'un bilan de santé biologique ou radiologique.

Certains facteurs de risques ont été identifiés, tels que l'exposition aux radiations ionisantes et aux pesticides [97], la prédisposition génétique [98] et l'obésité. Mais jusqu'à présent, l'étiologie du MM n'est pas entièrement comprise.

La majorité des patients atteints de MM présentaient une ou deux comorbidités (53 %) ; l'hypertension était la plus fréquemment observée, suivie du diabète sucré, selon une étude faite en Amérique Latine [99]. 35 % des patients présentaient une IR.

Dans notre série 6 % des cas étaient sous RTH, 2 % sous CTH, 5 % des cas étaient suivis pour IR, 1 % des cas pour neuropathie périphérique et 1 % des cas pour HVC chronique.

2.2. Cliniques

a) Signes généraux

L'altération de l'état général a été mentionné chez 76,3 % des cas dans l'étude de Kodjo et al [100].

Dans l'étude faite par Nessira et al [101], au Laboratoire de recherche et de pathologie et rénale à Tunis, une altération de l'état général été objectivée dans 78,1 % des cas.

L'étude rétrospective réalisée par El Rhouli et al [94] à Meknès, a montré que les signes généraux ont été retrouvés dans 11 cas soit 31,42 %, dominés par l'amaigrissement et l'asthénie.

Les signes généraux ont été précisés chez seulement 54 de nos patients soit 55,54 %.

L'altération de l'état général était présente chez 21 patients, soit 38,88 % des cas. Alors que la pâleur cutanéomuqueuse a été retrouvé chez 9 patients, soit 16,66 % des cas. Ce résultat concorde avec la plupart des séries de la littérature, et serait en parti liée au retard diagnostique.

Par contre l'étude analytique, faite par Boufrioua et al [95], à Marrakech sur une période de 7 ans, seulement 6 % des patients présentaient une altérations de l'état général. Ce résultat est assez bas par rapport aux autres études.

Le tableau ci-dessous (Tableau XVII) représente la fréquence des signes généraux dans différentes séries.

Tableau XVII : Fréquence des signes généraux révélateurs dans différentes séries

Auteurs	Pays	Signes généraux (%)
Kodjo et al [100]	Lomé	76,3
Nessira et al [101]	Tunisie	78,1
El Rhouli et al [94]	Meknès	31,42
Boufrioua et al [95]	Marrakech	6
Dans notre étude	Maroc	55,54

b) Signes osseux

L'atteinte osseuse est présente chez environ 80 % des patients au diagnostic. Sa physiopathologie est celle d'une hyperrésorption osseuse maligne ostéoclastique médiée par les plasmocytes tumoraux, qui inhibent par ailleurs les ostéoblastes [98].

Selon Kodjo et al [100], 93,2 % des cas avaient une douleur osseuse.

Les signes osseux étaient les plus fréquents dans l'étude de Abdou et al [102] en Niger, à propos de 19 cas rapportés dans le service d'Onco-Hématologie de l'Hôpital National de Niamey. Le syndrome osseux s'est manifesté dans 73,68 % des cas par une douleur osseuse.

Une étude faite au Cameroun par Sack et al [103] sur 67 patients, a montré que 50,55 % des patients présentaient une douleur osseuse.

D'après l'étude rétrospective réalisée par Ayedi et al [81] en 2022, les douleurs osseuses étaient les plus fréquentes parmi les signes osseux dans 55,9 % des cas.

Dans notre travail, les signes osseux ont été précisés chez 58 patients. Les douleurs osseuses étaient le principal motif de consultation. Elles ont été trouvées chez 55 cas soit 94,83 %, avec des localisations variables (sciatalgies, lombosciatalgies). 5,17 % des patients avaient une tuméfaction osseuse. Ce qui concorde avec l'étude de Kodjo et al [100], ceci pourrait être expliqué par le retard de diagnostic et la prise excessive des anti inflammatoires (Tableau XVIII).

Cependant il existe une légère discordance moins significatives avec les résultats établies en Niger, Cameroun et Tunisie ([102], [103], [81]) où les signes osseux sont moins fréquents au moment du diagnostic.

Tableau XVIII : Fréquence des douleurs osseuses révélatrices dans différentes séries

Auteurs	Pays	Douleur osseuse (%)
Kodjo et al [100]	Lomé	93,2
Abdou et al [102]	Niger	73,68
Sack et al [103]	Cameroun	50,55
Ayedi et al [81]	Tunisie	55,9
Dans notre série (n = 100)	Maroc	94,83

c) Complications

Dans notre série, il s'agissait plus d'une insuffisance rénale dans 15 % des cas, tandis que dans d'autres séries l'IR était décrite dans 20-40 % des cas [92] [93] [94]. L'insuffisance médullaire était révélatrice dans 3 % des cas, et seulement 1 % des cas s'est manifesté par fracture sur os pathologique.

2.3. Biologiques

a) Electrophorèse des protides

Selon l'étude élaborée au Cameroun, Sack et al [103] a conclu qu'un pic monoclonal a été trouvé dans 93,5 % des cas.

L'étude réalisée par Kodjo et al [100] à Lomé, a objectivé un pic monoclonal dans 67,7 % des cas.

Dans l'étude menée à Rabat par Derqaoui et al [104], le pic monoclonal a été présent chez 14 malades soit 82 % des patients.

Au Maroc, dans l'étude de El Rhouli et al [94], le pic monoclonal a été révélée de façon variable chez 71,42 %.

L'électrophorèse des protides réalisée chez nos patients a montré un pic monoclonal évocateur dans 88 % des cas. Nos résultats sont concordants avec le résultat de la majorité des autres études (Tableau XIX).

Tableau XIX : Tableau comparatif de l'EPS par rapport aux différentes séries

Auteurs	Pic monoclonal (%)
Sack et al [103]	93,5
Kodjo et al [100]	67,7
Derqaoui et al [104]	82
El Rhouli et al [94]	71,42
Notre série (n=100)	88

b) Calcémie

Selon Caulier et al [96], une hypercalcémie a été trouvée chez 20 patients, soit 12,1 % des cas.

L'hypercalcémie était présente chez 18 % des cas dans l'étude faite par CHANE-TENG [91].

Sack et al [103] ont objectivé qu'une hypercalcémie était présente dans 31,7 % des cas.

Selon l'étude Algérienne [93] de Abes et Chebli et al [93], l'hypercalcémie a été révélée chez 11 patients, soit 35,48 % des cas.

L'hypercalcémie a été notée chez 31,43 % des cas, dont 8,57 % avaient une hypercalcémie majeure (supérieure à 140mg/l), dans l'étude réalisée par El Rhouli et al [94].

L'hypercalcémie a été objectivée chez 15 de nos patients, soit 15 % des cas. Ce résultat contraste avec ceux obtenus par d'autres auteurs (Tableau XX).

Tableau XX : Tableau comparative d'hypercalcémie par rapport aux différentes séries

Auteurs	Hypercalcémie (%)
Caulier et al [96]	12,1
CHANE-TENG [91]	18
Sack et al [103]	31,7
Abes et Chebli et al [93]	35,48
Notre série (n=100)	15

3. Données biologiques

3.1. Vitesse de sédimentation

La VS peut varier en fonction de certains facteurs, comme : l'âge (> 45 ans), la grossesse, les médicaments (les anti-inflammatoires diminuent la VS, les œstrogènes l'augmentent). Chez les patients atteints de maladie de Kahler, la vitesse de sédimentation est généralement accrue [105].

Dans l'étude faite par Manian et al [106], portant sur 10 cas, la VS était accélérée chez tous les patients l'ayant effectuée.

Au Cameroun, l'étude faite par Sack et al [103], a trouvé une VS accélérée à la 1 ère heure dans 92 % des cas.

L'étude rétrospective et descriptive de Abes et Chebli et al [93] au CHU de Tizi Ouzou en Algérie, a montré une VS accélérée à la première heure chez 22 patients soit 70.97 %, parmi lesquels 32.26 % avaient une VS >100 mm.

Dans la série de Ajim et al [107], entre 2012 et 2021 portant sur 13 patients ayant la maladie de Kahler, la vitesse de sédimentation était accélérée chez tous les patients.

L'étude réalisée par Boufrioua et al [95], a montré que la vitesse de sédimentation à la 1ère heure était accélérée chez 111 malades, soit 90 % des cas.

Dans notre série la VS était accélérée à la 1ère heure chez 87 cas, soit 87 %. Elle a été supérieure à 100 mm à la 1ère heure chez 32,1 %. Nos résultats se rapprochent de ceux rapportés dans les autres études (Tableau XXI).

Tableau XXI : Tableau comparatif de la VS par rapport aux différentes séries

Auteurs	VS accélérée la 1 ère heure (%)
Abes et Chebli et al [93]	70.97%
Boufrioua et al [95]	90%
Manian et al [106]	100%
Sack et al [103]	92%
Ajim et al [107]	100%
Notre série n = 100	87%

3.2. Hémogramme

a) NFS

a.1. Répartition selon la valeur d'Hb

L'anémie est une complication fréquente chez les patients atteints de MM et survient chez plus des deux tiers d'entre eux. Les mécanismes physiopathologiques les plus fréquents sont : L'anémie de la maladie chronique, la carence en érythropoïétine due à l'IR et les effets myélosuppresseurs de la chimiothérapie [108].

La fréquence de l'anémie était 68,42 % dans l'étude d'Abdou et al [102], faite au Niger.

Dans l'étude faite a Mali par Manian et al [106], l'anémie était présente dans 90 % des cas et était normochrome normocytaire dans 80 % des cas.

Selon l'étude de Abes et Chebli et al [93], réalisée en Algérie, le taux d'hémoglobine était < 8.5 g/dl chez 9 malades soit 52.94 %. 6 malades présentaient un taux modéré d'hémoglobine (entre 8.5 et 10 g/dl).

Dans la série de Derqaoui et al [104] menée à Rabat, une anémie (taux d'hémoglobine Hb < 12 g/dl chez la femme et Hb < 13 g/dl chez l'homme) est notée chez 13 patients soit 76 % des cas. Elle était sévère (Hb < 8,5 g/dl) chez 7 patients soit 41 % des cas. Cette anémie était normochrome normocytaire arégénérative chez tous les patients.

La fréquence de l'anémie était de 83 % des cas, dans notre étude. Elle était sévère avec une valeur d'Hb inférieure à 8,5g/dl dans 36 % des cas. Nos résultats sont concordants aux autres études (Tableau XXII).

Tableau XXII : Valeur d'Hb rapportée par différentes études

Auteurs	Anémie (%)	Sévère
Abdou et al [102]	68,42	-
Manian et al [106]	90	-
Abes et Chebli et al [93]	88,23	52,94
Derqaoui et al [104]	76	41
Notre série (n = 100)	83	36

a.2. Répartition selon la valeur des leucocytes

• Leucopénie

La leucopénie a une valeur pronostique dans le MM, observée dans une phase avancée de la maladie.

Abdou et al [102], ont montré qu'une leucopénie était observée chez 25 % des cas.

La leucopénie était mentionnée chez 2 patients soit dans 12 % des cas dans l'étude de Derqaoui et al [104]. Cette leucopénie était au dépend des polynucléaires neutrophiles (PNN).

Notre étude a objectivé une leucopénie chez 19 % des cas. Ce résultat contraste avec ceux obtenus par d'autres auteurs (Tableau XXIII).

Cependant l'étude européenne de Caulier et al [96] a révélé que la leucopénie était trouvée chez seulement 5,4 % des patients. Ceci est peut-être dû à la consultation et le diagnostic précoce de la maladie, avant que l'infiltration plasmocytaire devienne accrue.

Tableau XXIII : Pourcentage de leucopénie rapportée par différentes études

Auteurs	Leucopénie (%)
Caulier et al [96]	5,4
Abdou et al [102]	25
Derqaoui et al [104]	12
Notre série (n=100)	19

• **Hyperleucocytose**

L'hyperleucocytose dans la maladie de Kahler est expliquée par la survenue d'infection surtout bactérienne chez les patients.

L'hyperleucocytose a été notée chez 17 patient, soit 10 % des cas, dans l'étude de Khalifa et al [109] et 20 % des cas dans la série de EL Houzi et al [110].

Dans notre étude, l'hyperleucocytose était présente chez 17 patients, soit 17 % des cas.

a.3. Répartition selon la valeur des plaquettes

Une thrombopénie a été mentionnée chez 4,1 % des cas, dans l'étude réalisée par Caulier et al [96].

L'étude de Manian et al [106], a montré que 20 % des patients avaient une thrombopénie.

Elle était présente chez 7 patients soit 20 % des cas dans l'étude de El Rhouli et al [94].

Selon l'étude faite par Derqaoui et al [104] à Rabat en 2018, la thrombopénie était objectivée chez 4 patients soit dans 24 % des cas.

Dans notre étude 25 % des patients présentaient une thrombopénie au moment du diagnostic, ce qui est relativement similaire aux résultats de la littérature (Tableau XXIV).

De la même façon que la leucopénie, la fréquence de la thrombopénie est aussi basse par rapport aux autres études, ce qui permet d'approuver l'hypothèse du diagnostic précoce chez cette population.

Tableau XXIV : Fréquence de la thrombopénie selon les auteurs

Auteurs	Thrombopénie (%)
Manian et al [106]	20
El Rhoulou et al [94]	20
Derqaoui et al [104]	24
Caulier et al [96]	4,1
Notre série (n = 100)	25

b) Frottis sanguin

L'existence de rouleaux de globules rouges, lié à la présence d'un taux élevé d'immunoglobuline monoclonale, est très évocateur du MM [111].

L'examen microscopique du frottis sanguin de Boufrioua et al [95], a montré des hématies en rouleaux dans 92 % des cas.

Selon Derqaoui et al [104], le frottis sanguin a montré des hématies en rouleaux chez 4 patients, soit 23 % des cas.

Les résultats du frottis sanguin avaient révélé la présence des hématies en rouleaux dans 18 % des cas. Ce résultat est assez bas par rapport aux autres études. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que le frottis sanguin n'était pas réalisé chez tous nos malades.

3.3. Myélogramme

Le myélogramme est nécessaire pour établir le diagnostic. Il met en évidence une infiltration plasmocytaire plus de 10 % des éléments ou une infiltration par des plasmocytes dystrophiques.

Actuellement le myélogramme peut, à lui seul, poser le diagnostic de MM si une plasmocytose > ou égale à 60 % est prouvée.

Au Cameroun, l'étude faite par Sack et al [103], une plasmocytose > 30 % était mentionné chez 11 patients, soit 37,9 % des cas.

Tandis qu'au Niger, l'étude de Abdou et al [102], a montré une plasmocytose médullaire dans 100 % des cas, qui variait de 21 à 100 % de plasmocytes souvent dystrophiques.

En Algérie, dans l'étude réalisée par Abes et Chebli et al [93], la plasmocytose médullaire > 10 % a été notée chez tous les patients, parmi lesquels 58,06 % avaient une plasmocytose supérieure à 30 %.

El Rhouli et al [94] ont trouvé une plasmocytose médullaire significative ≥ 10 % dans 100 % des cas.

Le myélogramme, réalisé chez tous nos patients avait révélé une plasmocytose médullaire compatible avec une maladie de kahler dans 100 % des cas. Ces plasmocytes observés présentaient des signes dystrophiques évoquant probablement leurs malignités, à savoir : cytoplasme flammé, vacuolisé, noyau centré, multinuclearité. Le pourcentage moyen de plasmocytes était de 30 %. Nos conclusions rejoignent les données de la littérature (Tableau XXV).

Tableau XXV : Résultats du myélogramme dans différentes séries

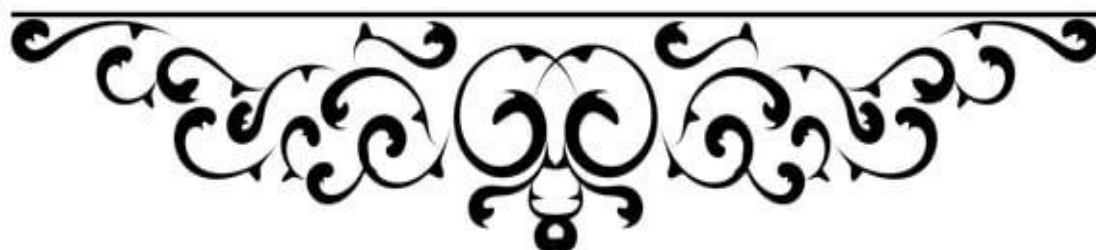
Auteurs	La valeur de plasmocytes en pourcentage (%)			
	<10	10 - 30	30 - 60	>60
El Rhouli et al [94]	0	54,28	42,85	2,85
Abes et Chebli et al [93]	0	41,94	58,06	-
Notre étude (n = 100)	9	42	40	9

III. Limites de notre étude

- Le défaut d'archivage, des dossiers était parmi les contraintes de cette étude, ce qui ne nous a pas permis d'avoir de bien comparer statistiquement nos résultats avec la littérature ou de les généraliser sur la population marocaine.
- Certaines données cliniques n'étaient pas rapportées sur les dossiers des patients, ce qui nous a empêchés d'avoir un pourcentage exact des symptômes cliniques.



*RECOMMANDATIONS ET
PERSPECTIVES*



La maladie de Kahler est une hémopathie maligne rare, sévère et incurable, avec une espérance de vie qui reste stagnante malgré l'avènement de nouvelles molécules thérapeutiques. Ce qui constitue pour les patients un fardeau émotionnel et économique considérable du fait de la prise en charge coûteuse et multidisciplinaire. D'où la nécessité de prendre des précautions et de suivre quelques recommandations.

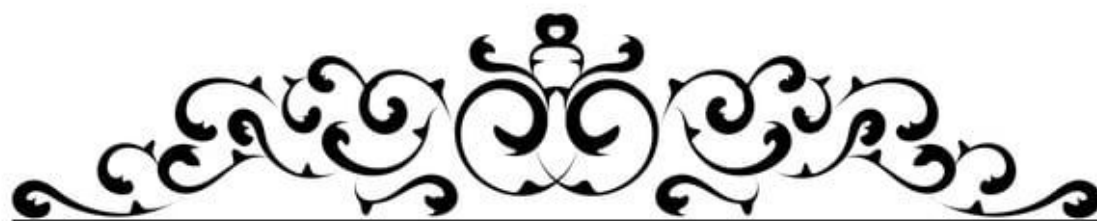
Tout d'abord, le diagnostic, le traitement et le suivi du MM sont multidisciplinaires. Une collaboration étroite entre cliniciens et biologistes est souhaitable à toutes les étapes de la prise en charge des patients, du diagnostic au suivi des rechutes. Ces collaborations interdisciplinaires vont permettre aussi de profiter des connaissances et du savoir collectif.

Ensuite, la plupart des malades traînent avant d'être correctement diagnostiqués de MM. Donc il est primordial de penser au myélome multiple et de faire les investigations nécessaires pour poser le diagnostic étiologique et ne pas s'arrêter aux diagnostics de facilité, devant un syndrome anémique ou osseux.

Par ailleurs, il est conseillé de suivre les recommandations actuelles pour l'évaluation de la maladie résiduelle minimale chez les patients atteints de MM qui sont soit la CMF, soit les tests de séquençage de next génération (NGS). En outre, l'immunophénotypage plasmocytaire par cytométrie en flux (CMF) commence à avoir un intérêt croissant, qu'il ne faut pas négliger, dans le diagnostic hématologique du MM, par la mise en évidence d'une population plasmocytaire phénotypiquement anormale, monoclonale et non réactionnelle, dans les rares situations où les critères diagnostiques internationaux de MM sont pris en défaut, et/ou lorsque se pose un problème de diagnostic différentiel.

En dernier lieu, le myélome multiple est l'une des hémopathies malignes les plus répandues dans le monde, et l'une des plus difficiles à guérir en raison de la fréquence élevée des rechutes et de la chimiorésistance. Son étude a généré des quantités massives de données granulaires à haute dimension dépassant la compréhension humaine. Avec l'amélioration des

techniques de calcul, les outils d'intelligence artificielle (IA) deviennent de plus en plus pertinents dans l'analyse de ces données. L'intelligence artificielle, représente un vaste ensemble d'algorithmes qui, devraient donc faire partie des stratégies futures pour lutter contre cette tumeur au pronostic sombre, par la détection de nouveaux marqueurs, la sélection de la thérapie et par une meilleure évaluation de sa rechute et de sa survie.



CONCLUSION

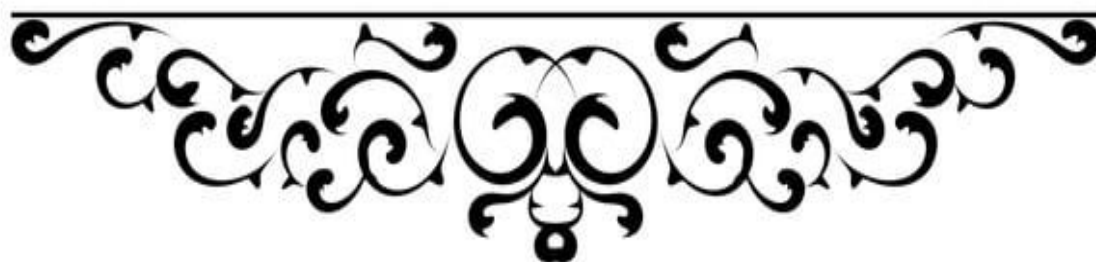
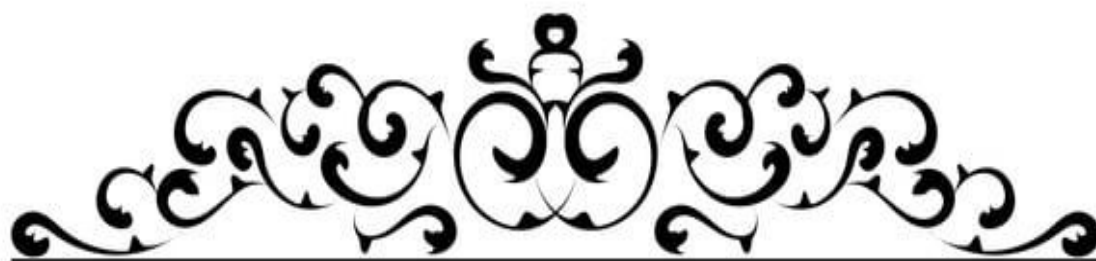


La maladie de Kahler, est une prolifération plasmocytaire maligne au niveau de la moelle osseuse avec production d'une Ig monoclonale. C'est une maladie d'étiologie inconnue, touchant essentiellement les patients > 50 ans.

La mise en évidence des bases moléculaires et des divers marqueurs de mauvais pronostics de cette affection, a permis d'élucidée des avancées thérapeutiques majeures, parmi elles les thérapies ciblées et l'immunothérapie.

Sur la base des résultats de notre étude, nous concluons que, la présentation clinique et biologique de nos patients est comparable à celle de la littérature, ainsi que le bilan hématologique est un outil puissant qui permet de poser le diagnostic positif de la maladie.

Cependant, le bilan hématologique à lui seul reste insuffisant pour pouvoir assurer une prise en charge et une approche thérapeutique ciblée et individualisée. D'où la nécessité d'instaurer les nouvelles techniques de CMF, cytogénétique par FISH, PCR et de séquençage de gènes au diagnostic permettant de faire un suivi adéquat des malades et de caractériser le profil mutationnel de la maladie et orienter par la suite le choix du traitement.



RESUME

Le myélome multiple (MM) est une hémopathie maligne faisant partie des syndromes myéloprolifératifs chronique caractérisée par une prolifération d'un clone plasmocytaire avec sécrétion d'une immunoglobuline (Ig) monoclonale. Il représente 1 % des cancers et 10 % des hémopathies malignes.

Notre étude rétrospective, descriptive et observationnelle au sein du laboratoire d'hématologie biologique de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech, s'étalant sur une période de 7 ans et concernant cent patients suivis pour le myélome multiple. L'objectif de ce travail était de mettre en valeur l'impact du bilan hématologique ainsi que ses actualités sur le diagnostic du MM.

Nous avons inclus 100 patients dont l'âge moyen était de 61,57 ans, avec un sex-ratio (H/F) de 2,8.

En ce qui concerne les circonstances du diagnostic cliniques, les douleurs osseuses ont dominé le profil clinique dans 94,83 % des cas, suivis d'une altération de l'état général dans 38,88 %, une pâleur cutanéomuqueuse dans 16,66 % et une insuffisance rénale chez 15 % des cas. Quant aux circonstances biologiques, un pic monoclonal a été constaté chez 88 % des cas et une hypercalcémie chez 15 % des cas.

Sur le plan hématologique, la totalité de nos patients ont bénéficié d'une vitesse de sédimentation, d'une numération de formule sanguine et d'un myélogramme. La vitesse de sédimentation était accélérée chez 87 % des cas. La numération de formule sanguine a objectivé une anémie normochrome normocytaire arégénérative dans 74 % des cas, une thrombopénie dans 25 % et une leucopénie dans 19 % des cas. Le frottis sanguin a mis en évidence des hématies en rouleaux. Le myélogramme a mis en évidence une plasmocytose médullaire significative > 10 % dans 100 % des cas, dont l'aspect est parfois dystrophique.

A travers cette modeste expérience de notre service, nous retenons que la présentation clinique et biologique de nos patients est comparable à celle de la littérature, ainsi que le bilan

hématologique est un outil puissant qui permet de poser le diagnostic positif de la maladie. Cependant, ce bilan reste, à lui seul, insuffisant pour pouvoir assurer une prise en charge adéquate et une approche thérapeutique ciblée et individualisée. D'où la nécessité d'instaurer les nouvelles techniques de CMF, cytogénétique par FISH, PCR et de séquençage de gènes au diagnostic permettant de faire un suivi adéquat des malades et de caractériser le profil mutationnel de la maladie et orienter par la suite le choix du traitement.

SUMMARY

Multiple myeloma (MM) is a hematologic malignancy belonging to the chronic myeloproliferative syndromes characterized by proliferation of a plasma cell clone with secretion of monoclonal immunoglobulin (Ig). It represents 1 % of all cancers and 10 % of hematological malignancies.

Our study was retrospective, descriptive and observational, carried out within the hematology laboratory of the Avicenna Military Hospital in Marrakech, spread over a period of 7 years and included a total of 100 patients with multiple myeloma. The aim of our study was to highlight the impact of hematological biology and its actualities in the diagnosis of MM.

We included 100 patients with a mean age of 61, 57 years, with a sex ratio (M/F) of 2, 8.

Bone pain revealed the disease in 94, 83 % of patients, followed by and poor general condition in 38, and 88 %, mucous skin pallor in 16, 66 % and renal failure in 20 % of cases. As for the biological circumstances, a monoclonal peak was found in 88 % and hypocalcemia in 15 % of our cases.

On the hematological level, all of our patients underwent a sedimentation rate, a complete blood count and myelogram. The sedimentation rate was accelerated in 87 % of cases. The blood count showed normochromic normocytic anemia in 74 % of cases, thrombocytopenia in 25 % and leukopenia in 19 %. The blood smear showed red blood cells in rolls. The myelogram showed significant bone marrow plasmacytosis >10% in 100 % of cases, with a dystrophic appearance.

Through this modest experience of our service, we retain that the clinical and biological presentation of our patients is comparable to that of the literature, as well as that the hematological assessment is a powerful tool that ensures the diagnosis of MM. However, this assessment alone is insufficient to ensure adequate management and a targeted and

individualized therapeutic approach. Hence the need to introduce the new techniques of CMF, cytogenetics by FISH, PCR and gene sequencing at diagnosis, which will allow an adequate follow-up of patients and characterize the mutational profile of the disease and thus orient the choice of treatment thereafter

ملخص

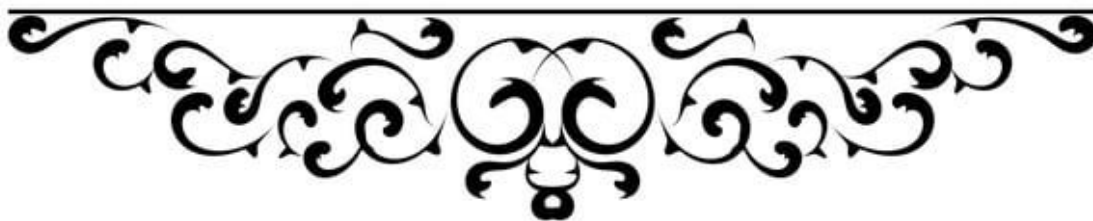
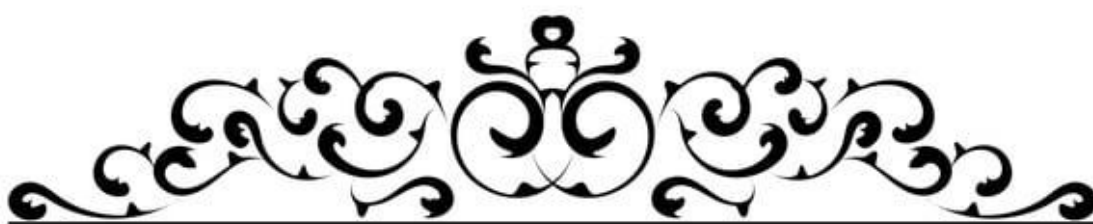
النقيوم المتعدد هو عبارة عن اعتلال دم خبيث يتميز بانتشار خلايا البلازما النسيطة التي تفرز في معظم الحالات غلوبين مناعي احادي النسيطة. يمثل هذا الورم 1٪ من السرطانات و10٪ من اورام الدم الخبيثة.

تمت هذه الدراسة الاسترجاعية والوصفية في مختبر امراض الدم في مستشفى ابن سينا بمراكش، والتي امتدت على فترة 7 سنوات من يوليو 2015 الى يوليو 2022 وتناولت 100 مريض بالنقيوم المتعدد. كان الهدف من هذه الدراسة تسليط الضوء على اهمية تحاليل الدم واخباره في تشخيص هذا المرض.

ضمت هذه الدراسة 100 مريض متوسط اعمارهم 61,57 سنة، نسبة الجنس (ذكر/انثى) 2,8 ٪ فيما يتعلق بظروف التشخيص السريري، فقد سيطر الم العظام بنسبة 94,83 ٪ من الحالات، يليه تدهور في الحالة العامة بنسبة 38,88 ٪، تم شحوب جلدي في 16,66 ٪. اما بالنسبة للظروف البيولوجية فقد لاحظ وجود بروتين وحيد النسيطة عند 88٪ من المرضى وفرد كالمسيوم الدم في 15 ٪ من الحالات.

على مستوى امراض الدم، فلقد استفاد جميع مرضانا على كل من معدل الترسيب وتعداد الدم تصوير النخاع كان معدل الترسيب سريعا في 87٪ من الحالات. كما اظهر تعداد الدم: فقر دم خلقي سوي الصبغيات في 74 ٪، قلة الصفيحات في 25 ٪ ونقص الكريات البيضاء في 19 ٪ من الحالات. اما مسحة الدم اظهرت خلايا دم حمراء ملفوفة.

اظهر تصوير النخاع نسبة كبيرة من البلازما في نخاع العظم < 10 ٪ في 100 ٪ من الحالات من خلال هذه التجربة المتواضعة، يمكن ان نؤكد ان الاعراض السريرية والبيولوجية الدموية متشابهة مع الادبيات والدراسات الاخرى. اضافة الى ان تحليل الدم هو اداة قوية تمكن من تشخيص المرض غير انه غير كاف لوحده لضمان الرعاية الكافية والنهج العلاجي المستهدف والفردى للمرضى.



Annexe I : Fiche d'exploitation

- N Dossier :
 - Nom/Prénom :
 - Origine :
 - ATCDs : Exposition au : -RTH -CTH -Pesticides/engrais
 - Circonstances du diagnostic :
 -
 -
 -
 -
 -
 -
 -
 -
 - Diagnostic hématologique :
 -
 -
- Service : -Date d'entrée :
- Age : -Sexe : F M
- Profession :
- Epidémiologiques :
- Cliniques :
- Signes généraux : -Asthénie -Amaigrissement
- Pâleur CM
- Signes osseux : -Dlr osseuse -Tuméfaction -Fr
- pathologiques
- Complications : -Insuffisance médullaire -Infections réci-
- vantes
- Atteinte rénale
- Biologique :
- Immunochimiques : - EPP : -Protidémie :
- Métabolique : - Calcémie : - Urée/Créat :
- VS :
- NFS :

Actualités diagnostiques du myélome multiple au laboratoire d'hématologie : Expérience du service et revue de la littérature

Paramètres	Résultats	Valeurs de références
GR		4,28–6 [10 ⁶ /uL]
HGB		13–18 [g/dl]
HCT		39–53 [%]
VGM		78–98 [fL]
TCMH		26–34 [pg]
CCMH		31–36,5[g/dl]
Réticulocytes		0,5–1,5 [%]
Plaquettes		150–450 [10 ³ /uL]
Globules blancs		4–11 [10 ³ /uL]
Frottis		

- Frottis : –Hématies en rouleau

–Plasmocytes circulants

- Myélogramme :

- Site de ponction :

- Richesse médullaire :

- Lignée mégacaryocytaire :

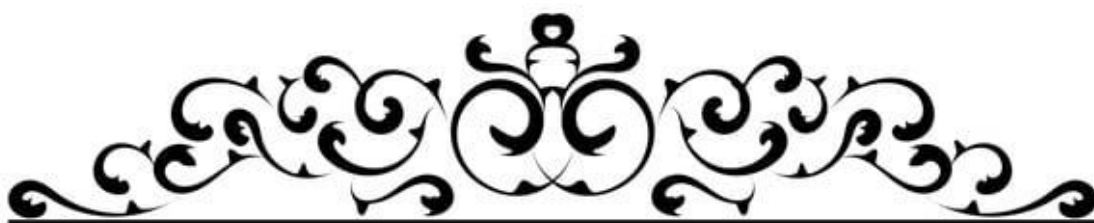
- Répartition cellulaire :

Répartition cellulaire	Pourcentage %	Valeurs normales [%]
Lignée érythroblastique		10–30
Proérythroblastes		1–2
Erythroblastes basophiles		4–8
Erythroblaste polychromatophiles		6–10
Erythroblastes acidophiles		4–10
Lignée granulocytaire		50–70
Myéloblastes + blastes		2–3
Promyélocytes		4–8
Myélocytes		25–15
Métamyélocytes		15–20
Granulocytes neutrophiles		20–30
Granulocytes éosinophiles		1–4
Granulocytes basophiles		0,5–1
Monocytes		2–3
Lignée lymphoïde		10–20
Lymphocytes		5–15
Plasmocytes		1–2
Lymphoplasmocytes		0
Cellules anormales		

-
-
-
-

Actualités diagnostiques du myélome multiple au laboratoire d'hématologie : Expérience du service et revue de la littérature

-
-
- Dystrophie plasmocytaire : -Absente
 - Présente
 - Si présente : -Grande taille -Multinuclearité -Noyau centré
 - Cytoplasme flammé -Cytoplasme vacuolisé
 - Autres dystrophies :
- Cellules jeunes ou extra hématopoïétiques : -Absente -Présente
-
- Conclusion :



1. **Yang P, Qu Y, Wang M, Chu B, Chen W, et al**
Pathogenesis and treatment of multiple myeloma,
MedComm 3 2022.
2. **Cowan A J, Green D J, et al**
Diagnosis and Management of Multiple Myeloma: A Review,
JAMA 327 464 2022.
3. **S. Vincent Rajkumar.**
Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management.
4. **Fei F, Ma T, Zhou X, et al**
Metabolic markers for diagnosis and risk-prediction of multiple myeloma,
Life Sciences 265 118852 2021.
5. **Lemaitre L.**
These de doctorat,
Caractérisations phénotypiques et fonctionnelles des cellules stromales mésenchymateuses au cours du traitement du myélome multiple 2020.
6. **Schmidt T M, Fonseca R and Usmani S Z.**
Chromosome 1q21 abnormalities in multiple myeloma,
Blood Cancer J. 11 83 2021.
7. **Kyle R A and Rajkumar S V .**
Multiple myeloma ,
Blood 111 2962-72 2008.
8. **Kyle R A and Steensma D P.**
History of Multiple Myeloma,
Multiple Myeloma Recent Results in Cancer Research vol 183, ed T Moehler and H Goldschmidt (Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg) pp 3-23 2011.
9. **Kyle R A .**
Multiple Myeloma: How Did It Begin?,
Mayo Clinic Proceedings 69 680-3 1994.
10. **Pasquier F, Moreau A, Bignon A, et al**
Modalités thérapeutiques du myélome multiple,
Réanimation 15 290-6 2006.

11. Zhou L, Yu Q, Wei G, Wang L, et al
Measuring the global, regional, and national burden of multiple myeloma from 1990 to 2019, *BMC Cancer* 21 606 2021.
12. Cancer today.
13. Padala S A, Barsouk A, Barsouk A, Rawla P, et al
Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma, *Medical Sciences* 9 3 2021.
14. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, et al
Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012, *Int J Cancer* 136 E359–386 2015.
15. Mahindra A, Hideshima T and Anderson K C.
Multiple myeloma: biology of the disease, *Blood Reviews* 24 S5–11 2010.
16. Siegel R L, Miller K D and Jemal A.
2020 Cancer statistics, *CA Cancer J Clin* 70 7–30 2020.
17. Veres I A and Cardoso.
I A MULTIPLE MYELOMA: FOCUS ON INTERNATIONAL EPIDEMIOLOGY LITERATURE, *CLINICAL ASPECTS* 3.
18. Went M, Cornish A J, Law P J, Kinnersley B, et al
Search for multiple myeloma risk factors using Mendelian randomization, *Blood Advances* 4 2172–9 2020.
19. De Pergola G and Silvestris F.
Obesity as a Major Risk Factor for Cancer, *Journal of Obesity* 2013 e291546 2013.
20. Thordardottir M, Lindqvist E K, Lund S H, et al
Dietary intake is associated with risk of multiple myeloma and its precursor disease, *PLOS ONE* 13 e0206047 2018.
21. Gascoyne D M, Lyne L, Spearman H, Buffa F M, et al
Vitamin D Receptor Expression in Plasmablastic Lymphoma and Myeloma Cells Confers Susceptibility to Vitamin D, *Endocrinology* 158 503–15 2017.

22. Lindqvist E K, Goldin L R, Landgren O, et al
Personal and family history of immune-related conditions increase the risk of plasma cell disorders: a population-based study,
Blood 118 6284-91 2011.
23. Hsu W-L, Preston D L, Soda M, et al
The Incidence of Leukemia, Lymphoma and Multiple Myeloma among Atomic Bomb Survivors: 1950-2001,
Radiation Research 179 361-82 2013.
24. Weiss B M, Abadie J, Verma P, Howard R S, et al
A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients,
Blood 113 5418-22 2009.
25. Charlot-Lambrecht I, Salmon J-H, et al
Myélome multiple,
EMC - Appareil locomoteur 6 1-12 2011.
26. Nakamura K, Smyth M J and Martinet L.
Cancer immunoediting and immune dysregulation in multiple myeloma,
Blood 136 2731-40 2020.
27. Vrancken L, Lejeune M, Pirotte M, Duray e, köse M, et al
Le myélome multiple : un tour d'horizon des nouveautés dans sa biologie et son traitement.
28. Cairoli A and Duchosal M A.
Myélome multiple : diagnostic et perspectives thérapeutiques,
Forum Med Suisse 13 2013.
29. Laidouni. O, Belmekki. A, Balouch. L, Bouabdellah. M, Eddou. H.
MYÉLOME MULTIPLE (M.M) : SYNTHÈSE ACTUALISÉE DE LA LITTÉRATURE ET ÉTUDE DES CAS DE MM À CHAINES LÉGÈRES.
30. Avet-Loiseau H and Corre J.
Cytogénétique et génétique moléculaire du myélome multiple,
Revue Francophone des Laboratoires 2019 50-7.
31. Sadaf H, Hong H, Maqbool M, Emhoff K, Lin J, Yan S, et al
Multiple myeloma etiology and treatment 2022,
32. Manier S, Salem K Z, Park J, Landau D A, Getz G and Ghobrial I M.
Genomic complexity of multiple myeloma and its clinical implications,
Nat Rev Clin Oncol 14 100-13 2017.

- 33. Keats J J, Reiman T, Maxwell C A, Taylor B J, et al**
In multiple myeloma, t(4;14)(p16;q32) is an adverse prognostic factor irrespective of FGFR3 expression,
Blood **101** 1520-9 2003.
- 34. Hurt E M, Wiestner A, Rosenwald A, et al**
Overexpression of c-maf is a frequent oncogenic event in multiple myeloma that promotes proliferation and pathological interactions with bone marrow stroma,
Cancer Cell **5** 191-92004.
- 35. Chng W J, Kumar S, VanWier S, et al**
Molecular Dissection of Hyperdiploid Multiple Myeloma by Gene Expression Profiling,
Cancer Research **67** 2982-9 2007.
- 36. Prideaux S M, Conway O'Brien E and Chevassut T J.**
The Genetic Architecture of Multiple Myeloma ,
Advances in Hematology **2014** 1-16 2014.
- 37. Fonseca R, Oken M, Harrington D, et al**
Deletions of chromosome 13 in multiple myeloma identified by interphase FISH usually denote large deletions of the q arm or monosomy,
Leukemia **15** 981-6 2001.
- 38. Novak, Estela. M.**
Physiopathogenesis of Hematological Cancer,
<http://www.eurekaselect.com>.
- 39. Soliman A M, Das S and Teoh S L.**
Next-Generation Biomarkers in Multiple Myeloma: Understanding the Molecular Basis for Potential Use in Diagnosis and Prognosis,
International Journal of Molecular Sciences **22** 7470 2021.
- 40. Terpos E, Berenson J, Cook R J, Lipton A and Coleman R E.**
Prognostic variables for survival and skeletal complications in patients with multiple myeloma osteolytic bone disease,
Leukemia **24** 1043-9 2010.
- 41. Giuliani N, Ferretti M, Bolzoni M, et al**
Increased osteocyte death in multiple myeloma patients: role in myeloma-induced osteoclast formation,
Leukemia **26** 1391-401 2012.

- 42. Gau Y-C, Yeh T-J, Hsu C-M, Hsiao S Y and Hsiao H-H.**
Pathogenesis and Treatment of Myeloma-Related Bone Disease,
IJMS **23** 3112 2022.
- 43. Sophie. R, Xavier. M.**
The High Rate of Bone Resorption in Multiple Myeloma is due to RANK (Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B) and RANK Ligand Expression.
- 44. Lu A, Pallero M A, Lei W, Hong H, Yang Y, et al**
Inhibition of Transforming Growth Factor- β Activation Diminishes Tumor Progression and Osteolytic Bone Disease in Mouse Models of Multiple Myeloma,
The American Journal of Pathology **186** 678-90 2016.
- 45. Roux S.**
L'os du myélome multiple : physiopathologie,
Revue du Rhumatisme Monographies **84** 181-6 2017.
- 46. Ahmidatou H and Boudjerra N.**
point de vue de l'hématologue,
Mise au point **6**.
- 47. Manier S and Leleu X.**
Myélome multiple : diagnostic clinique et perspective de traitement. Recommandations de l'International Myeloma Working Group (IMWG),
Immuno-analyse & Biologie Spécialisée **26** 125-36 2011.
- 48. Mittelman M.**
The Implications of Anemia in Multiple Myeloma,
Clinical Lymphoma **4** S23-9 2003.
- 49. Novak E M and Rego E M.**
Physiopathogenesis of Hematological Cancer,
Bentham Science Publishers 2012.
- 50. Biomnis.**
Focus Myelome hemostase.
- 51. Lecouvet F, Berg B V, Malghem J, Maldague B, et al.**
De la radiographie standard à l'IRM corps entier : 30 ans de progrès en imagerie du myélome multiple,
Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine **202** 935-51 2018.

- 52. Touzeau C and Moreau P.**
Imagerie du myélome multiple,
Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle **94** 196-8 2013.
- 53. Beaumont C.**
Aspects génétiques, moléculaires et cellulaires du métabolisme du fer,
Hématologie **5** 122-32 1999.
- 54. Rahali. F, Mahmal. L, Tazi.I, Ait Ameer. M, Zaoui. S,**
Guide d'hématologie clinique à l'usage de l'étudiant en médecine en stage hospitalier.
- 55. Abella-Bourgès et al.**
Myélogramme et biopsie de moelle osseuse 2005.
- 56. CHR Orleans.**
Réalisation de myélogrammes.
- 57. Rajkumar S V, Dimopoulos M A, et al**
International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma,
Lancet Oncol **15** e538-548 2014.
- 58. Alberta Health Services.**
Multiple Myeloma.
- 59. Durie B G and Salmon S E.**
A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival,
Cancer **36** 842-54 1975.
- 60. Greipp P R, Miguel J S, Durie B G M, Crowley J J, et al**
International Staging System for Multiple Myeloma,
JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY **9**.
- 61. Mattia. D et al,**
J Clin Oncol 00. © 2022 by American Society of Clinical Oncology.
- 62. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al**
Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group,
J Clin Oncol **33** 2863-9 2015.

- 63. D'Agostino M, Cairns D A, et al**
Second Revision of the International Staging System (R2-ISS) for Overall Survival in Multiple Myeloma: A European Myeloma Network (EMN) Report Within the HARMONY Project, *JCO* JCO.21.02614 2022.
- 64. Réseau régional de cancérologie.**
Referentiel MYELOME 2021.
- 65. Pawlyn C and Morgan G J.**
Evolutionary biology of high-risk multiple myeloma, *Nat Rev Cancer* 17 543-56 2017.
- 66. Pawlyn C and Davies F E.**
Toward personalized treatment in multiple myeloma based on molecular characteristics, *Blood* 133 660-75 2019.
- 67. Lonial. S, Anderson. K C.**
Association of response endpoints with survival outcomes in multiple myeloma, PubMed.
- 68. Munshi P N, Vesole D, Jurczyszyn A, et al**
Age no bar: A CIBMTR analysis of elderly patients undergoing autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma, *Cancer* 126 5077-87 2020.
- 69. Vrancken L, Muller J, Lejeune M, et al**
Nouveautés dans la prise en charge du myélome, *Revue Médicale Suisse* 14 1438-42 2018.
- 70. José. C, Anne. D, Rachel. C, Laurent. G**
Bulletin 43 mars 2022
- 71. Kumar S K, Callander N S, Adekola K, et al**
Multiple Myeloma,
Version 3.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology *J Natl Compr Canc Netw* 18 1685-717 2020.
- 72. Durie B G M, Hoering A, Sexton R, Abidi M H, et al**
Longer term follow-up of the randomized phase III trial SWOG S0777: bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone in patients (Pts) with previously untreated multiple myeloma without an intent for immediate autologous stem cell transplant (ASCT), *Blood Cancer J* 10 53 2020.

- 73. Larocca A and Palumbo A.**
How I treat fragile myeloma patients,
Blood **126** 2179–85 2015.
- 74. Morgan G J, Child J A, Gregory W M, et al**
2011 Effects of zoledronic acid versus clodronic acid on skeletal morbidity in patients with newly diagnosed multiple myeloma (MRC Myeloma IX): secondary outcomes from a randomised controlled trial,
Lancet Oncol **12** 743–52.
- 75. Masson E.**
Traitement du myélome multiple,
EM-Consulte.
- 76. Mhaskar R, Kumar A, Miladinovic B and Djulbegovic B.**
Bisphosphonates in multiple myeloma: an updated network meta-analysis
Cochrane Database Syst Rev **12** CD003188 2017.
- 77. Dalton null.**
Anemia in Multiple Myeloma and Its Management,
Cancer Control **5** 46–50 1998.
- 78. Nucci M and Anaissie E.**
Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents,
Clin Infect Dis **49** 1211–25 2009.
- 79. Kumar S, Paiva B, Anderson K C, Durie B, Landgren O, et al**
International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma,
The Lancet Oncology **17** e328–46 2016.
- 80. Ayedi Y, Harizi C, Bouzidi S, Skhiri A and Fakhfakh R.**
Les facteurs pronostiques dans le myélome multiple : à propos d'une série tunisienne,
Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique **70** S223 2022.
- 81. Gandhi M, Bakhai V, Trivedi J, Mishra A, et al**
Current perspectives on interethnic variability in multiple myeloma: Single cell technology, population pharmacogenetics and molecular signal transduction,
Translational Oncology **25** 101532 2022.
- 82. American Cancer Society.**
Cancer Facts & Statistics,
American Cancer Society / Cancer Facts & Statistics.

83. European Cancer Information System.

84. Jiangmei Liu¹ †, Weiping Liu² †, Lan Mi², Xinying Zeng¹, et al

Incidence and mortality of multiple myeloma in China, 2006–2016: an analysis of the Global Burden of Disease Study

Union for China Lymphoma Investigators of the Chinese Society of Clinical Oncology and Union for China Leukemia Investigators of the Chinese Society of Clinical Oncology 2016

85. Registre Cancer Rabat 2009–2012.

86. Registre Casablanca Rabat 2009–2012.

87. Facon T and Manier S.

Myélome multiple du sujet âgé : Entre évaluation de la fragilité des patients et progrès de l'Immunothérapie,

Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine 206 966–72 2022.

88. Joshi H, Lin S, Fei K, Renteria A S, Jacobs H, Mazumdar M, et al

Multiple myeloma, race, insurance and treatment,

Cancer Epidemiology 73 101974 2021.

89. Sara. A,

Prognostic Significance of Red Blood Cell Distribution Width (RDW) and Diverse Hemogram Ratios in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM)

90. Chane–Teng R.

Le myélome multiple à La Réunion: étude descriptive et pronostique des patients nouvellement diagnostiqués entre 2015 et 2019 75.

91. Fall S, Dieng F, Diouf C, Djiba B, Ndao A C and Diago F S.

Profil diagnostique et évolutif du myélome multiple au Sénégal: étude monocentrique de 2005 à 2016,

Pan Afr Med J 27 2017.

92. Abes.S.

Aspects épidémiologiques et biologiques du myélome multiple à IgA : À propos de 31 cas colligés au CHU NEDIR Mohammed de Tizi–Ouzou.

93. El Rhouli. I

LA PRISE EN CHARGE DU MYÉLOME MULTIPLE CHEZ LES PATIENTS UNFIT EXPÉRIENCE DU SERVICE D' DE L'HOPITAL MILITAIRE MOULAY ISMAIL DE MEKNES HÉMATOLOGIE CLINIQUE (à propos de 35 cas).

94. **El Ghali B, Mohammed O, Hicham Y, Mustapha A A and Chakour M.**
Le myélome multiple : les particularités diagnostiques, thérapeutiques et pronostiques de 123 cas colligés à l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech,
PAMJ-CM 5 2021.
95. **Caulier M ,**
MYELOME MULTIPLE DIAGNOSTIQUE A L'AGE DE 40 ANS ET MOINS, ETUDE RETROSPECTIVE MULTICENTRIQUE AU SEIN DE L'INTERGROUPE FRANCOPHONE DU MYELOME (IFM).
96. **Presutti R, Harris S A, Kachuri L, Spinelli J J, Pahwa M, et al**
Pesticide exposures and the risk of multiple myeloma in men: An analysis of the North American Pooled Project,
Int J Cancer 139 1703-14 2016.
97. **Manier S, de Charette de la Contrie M, Hieulle J, et al**
Myélome multiple : des critères diagnostiques et pronostiques renouvelés et de forts espoirs thérapeutiques,
La Presse Médicale 48 825-31 2019.
98. **Gómez-Almaguer D and de Moraes Hungria V T.**
Multiple myeloma in Latin America,
Hematology 27 928-31 2022.
99. **Kodjo K, Owonayo O, Prénom H and Es K-T V**
Profil du Myélome Multiple des os en consultation rhumatologique à Lomé (Togo).
100. **Ben Nessira S, Sellami A, Chehida M A B, et al**
Myélome multiple : étude descriptive de 211 cas.
101. **MALAM-ABDOU B., BRAH S., et al**
MYELOME MULTIPLE AU NIGER: A PROPOS DE 19 CAS RAPPORTÉS DANS LE SERVICE D'ONCOHEMATOLOGIE DE L'HOPITAL NATIONAL DE NIAMEY.
102. **NGO SACK F. *, NGOUADJEU E. **, MAHOP MAKON C A *, CARRE J.-L *****
MYELOME MULTIPLE ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES, CLINIQUES, PARACLIQUES : A PROPOS DE 67 OBSERVATIONS COLLIGÉES A L'HOPITAL CENTRAL DE YAOUNDE ET A L'HOPITAL GENERAL DE DOUALA.
103. **Guilal R, Settouti N and Chikh M A**
Myélome Multiple: étude descriptive des données en pratique clinique
(*Biomedical Engineering Laboratory, Tlemcen University Algeria*) 2020

104. Diallo D Y L and Cisse P I COULIBALY, Mahamadou TOURE,
MYELOME MULTIPLE Profil : épidémiologique et clinique dans le Service de Rhumatologie au
CHU du Point-G.
105. Ajim A, Hallouli S, Arfaoui H, Jabri H, Elkhattabi W and Afif H.
Atteinte thoracique au cours du myélome multiple,
Revue des Maladies Respiratoires Actualités 14 88 2022.
106. H L, G P and A O.
Anemia in multiple myeloma,
Clin Adv Hematol Oncol 2 233-412004.
107. Sabrina. D.
*Les proliférations médullaires plasmocytaires : Experience du service d'anatomie pathologique
CHU Ibn Sina Rabat.*
108. Khalifa. Y.
MYELOME MULTIPLE EXPERIENCE DU SERVICE MEDECINE INTERNE HMA HOPITAL MILITAIRE AVI-
CENNE MARRAKECH.
109. El Houzi. A.
Myélome multiple à propos de 40 cas.
110. ARCAGY – Cancers du sang – Hémopathies – Myélome Multiple – Symptômes & diagnostic.



قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف
والأحوال باذلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض
والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.
وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلا رعايتي الطبية للقريب والبعيد،
للصالح والطالح، والصديق والعدو.
وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.
وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرني، وأكون أخا لكل زميل في المهنة
الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سرّي وعلانيتي،
نقية مما يشينها تجاه الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد



أطروحة رقم 168

سنة 2022

آخر المستجدات التشخيصية للنقيوم المتعدد في مختبر أمراض الدم : تجربة المصلحة ومراجعة الأدبيات

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2022/11/23
من طرف

السيدة هالة بني أخي

المزداة في يوم 1996/10/03 بواويزغت أزيلال
لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

مرض كاهلر- أمراض الدم - تصوير النخاع العظمي - المتعدد - خلايا البلازما

اللجنة

الرئيس

المشرف

الحكام



ل. السعدوني

أستاذة في الطب الباطني

م. شكور

أستاذ في أمراض الدم

م. ايت عمور

أستاذ في أمراض الدم

ح. قضيف

أستاذ في الطب الباطني

السيدة

السيد

السيد

السيد

