



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

Année 2023

Thèse N° 006

**Gammopathies Monoclonales :  
Expérience du service d'hématologie de l'hôpital  
militaire Avicenne de Marrakech**

**THÈSE**

**PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 09 /01 /2023**

**PAR**

**Mlle. JIHANE SEKKOURI**

Née Le 20 novembre 1996 à AGADIR

**POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE**

**MOTS-CLÉS**

Immunoglobuline monoclonale ; Gammopathies monoclonales malignes ; Myélome Multiple ;  
Macroglobulinémie de Waldenström ; Hémogramme ; Myélogramme

**JURY**

<b>Mr.</b>	<b>I. TAZI</b> Professeur d'Hématologie Clinique	<b>PRESIDENT</b>
<b>Mr.</b>	<b>M. CHAKOUR</b> Professeur d'Hématologie Biologique	<b>RAPPORTEUR</b>
<b>Mr.</b>	<b>S. KADDOURI</b> Professeur agrégé en Médecine Interne	} <b>JUGES</b>
<b>Mme.</b>	<b>L. BENJILALI</b> Professeur agrégé en Médecine Interne	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رب أوزعني أن أشكر نعمتك التي  
أنعمت عليّ وعلى والديّ وأن أعمل  
صالحاً ترضاه وأصلح لي في ذريّتي إني  
تبت إليك وإني من المسلمين"



## *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**





*LISTE DES  
PROFESSEURS*



**UNIVERSITE CADI AYYAD FACULTE  
DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
MARRAKECH**

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

**ADMINISTRATION**

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 Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

**Professeurs de l'enseignement supérieur**

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

BASRAOUI Dounia	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie – générale	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	MOUFID Kamal	Urologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie – chimie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOURRAHOUEAT Aicha	Pédiatrie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	NARJIS Youssef	Chirurgie générale
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	OUBAHA Sofia	Physiologie
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	QACIF Hassan	Médecine interne
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
DAHAMI Zakaria	Urologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	RADA Nouredine	Pédiatrie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladiesmétaboliques	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SARF Ismail	Urologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillofaciale	SORAA Nabila	Microbiologie – Virologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique

EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZYANI Mohammed	Médecine interne
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne		

### Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie- embryologie cytogénétique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ALJALIL Abdelfattah	Oto- rhino- laryngologie	MESSAOUDI Redouane	Ophtalmologie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	RHARRASSI Isam	Anatomie- pathologique
BELHADJ Ayoub	Anesthésie - Réanimation	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
CHRAA Mohamed	Physiologie	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio- vasculaire	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZIDANE Moulay Abdelfattah	Chirurgie Thoracique

ESSADI Ismail	Oncologie Médicale	BELGHMAIDI Sarah	OPhtalmologie
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie
Hammoune Nabil	Radiologie	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	REBAHI Houssam	Anesthésie – Réanimation
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- vasculaire
FDIL Naima	Chimie de CoordinationBio- organique		

### Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
AABBASSI Bouchra	PédoPsychiatrie	ELJAMILI Mohammed	Cardiologie
ABALLA Najoua	Chirurgie pédiatrique	ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation
ABOUDOURIB Maryem	Dermatologie	EL-QADIRY Rabiy	Pédiatrie
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	FASSI FIHRI Mohamed jawad	Chirurgie générale
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 etplastique	IDALENE Malika	Maladies infectieuses
AZAMI Mohamed Amine	Anatomie pathologique	JALLAL Hamid	Cardiologie
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chir maxillo faciale	KHALLIKANE Said	Anesthésie-réanimation
AZIZI Mounia	Néphrologie	LACHHAB Zineb	Pharmacognosie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAHMINE Widad	Pédiatrie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LAMRANI HANCHI Asmae	Microbiologie-virologie
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELLASRI Salah	Radiologie	MAOUJOURD Omar	Néphrologie
BENAMEUR Yassir	Médecine nucléaire	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladiesmétaboliques
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie – Virologie
BENCHAFAI Ilias	Oto- rhino- laryngologie	MOUGUI Ahmed	Rhumatologie
BENYASS Youssef	Traumatologie- orthopédie	MOULINE Souhail	Microbiologie-virologie
BENZALIM Meriam	Radiologie	NASSIH Houda	Pédiatrie
BOUHAMIDI Ahmed	Dermatologie	OUERAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie



BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses	RAGGABI Amine	Neurologie
CHEGGOUR Mouna	Biochimie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	RHEZALI Manal	Anesthésie-réanimation
CHETTATI Mariam	Néphrologie	ROUKHSI Redouane	Radiologie
DAMI Abdallah	Médecine Légale	SAHRAOUI Houssam Eddine	Anesthésie-réanimation
DARFAOUI Mouna	Radiothérapie	SALLAHI Hicham	Traumatologie-orthopédie
DOUIREK Fouzia	Anesthésie-réanimation	SAYAGH Sanae	Hématologie
DOULHOUSNE Hassan	Radiologie	SBAAI Mohammed	Parasitologie-mycologie
EL- AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	SBAI Asma	Informatique
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordinationbio-organique	SIRBOU Rachid	Médecine d'urgence et de catastrophe
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	SLIOUI Badr	Radiologie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	WARDA Karima	Microbiologie
EL GAMRANI Younes	Gastro-entérologie	YAHYAOUI Hicham	Hématologie
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	YANISSE Siham	Pharmacie galénique
EL JADI Hamza	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
EL KHAOUI Amine	Chirurgie pédiatrique	ZIRAOUI Oualid	Chimie thérapeutique
ELATIQUI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique	ZOUIA Btissam	Radiologie

**Liste arrêtée le 26/09/2022**



*DEDICACES*





*Je dédie ce modeste travail*



A

اللَّهُ

LOUANGE A ALLAH TOUT PUISSANT, QUI M'A PERMIS  
DE VOIR CE JOUR TANT ATTENDU.

*Le tout miséricordieux, le très miséricordieux, Le tout puissant, Qui m'a inspirée, Qui m'a guidée sur le droit chemin. Je vous dois ce que j'étais, Ce que je suis et ce que je serais Inchaallah. Soumission, louanges et remerciements pour votre clémence et miséricorde.*



**A MON TRÈS CHER PÈRE SEKKOURI IBRAHIM**

*A celui qui m'a aidé à découvrir le 'savoir' le trésor inépuisable.  
De tous les pères, tu as été le meilleur, tu as su m'entourer d'attention, m'inculquer  
les valeurs nobles de la vie, m'apprendre le sens du travail, de l'honnêteté et de la  
responsabilité. Merci d'avoir été toujours là pour moi, un grand soutien tout au  
long de mes études.*

*Tu as été et tu seras toujours un exemple à suivre pour tes qualités humaines, ta  
persévérance et ton perfectionnisme. Sans toi, je ne suis rien, mais grâce à toi je  
deviens médecin.*

*Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de  
mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir.*

*Des mots ne pourront jamais exprimer la profondeur de mon respect, ma  
considération, ma reconnaissance et mon amour éternel.*

*Que Dieu te préserve des malheurs de la vie afin que tu demeures le flambeau  
illuminant mon chemin...*

*Ce travail est ton oeuvre, toi qui m'a donné tant de choses et tu continues à le  
faire...sans jamais te plaindre.*

*J'aimerais pouvoir te rendre tout l'amour et la dévotion que tu nous as offerts,  
mais une vie entière n'y suffirait pas. J'espère au moins que ce mémoire y  
contribuera en partie...*

**A MA TRÈS CHÈRE MÈRE ELKABIRA HARCHAOUI**

*Aucun hommage ne saurait transmettre à sa juste valeur ; l'amour, le dévouement  
et le respect que je porte pour toi.*

*J'implore Dieu qu'il te procure santé et qu'il m'aide à te compenser tous les  
malheurs passés.*

*Je te dédie ce travail qui grâce à toi a pu voir le jour. Je te dédie à mon tour cette  
thèse qui concrétise ton rêve le plus cher et qui n'est que le fruit de tes conseils et de  
tes encouragements.*

*Tu n'as pas cessé de me soutenir et de m'encourager, ton amour, ta générosité  
exemplaire et ta présence constante ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui.  
Tes prières ont été pour moi un grand soutien tout au long de mes études. J'espère  
que tu trouveras dans ce modeste travail un témoignage de ma gratitude, ma  
profonde affection et mon profond respect.*

**A Mes Très Chers Frères :**

*« Un frère est le meilleur appui et soutien que l'on puisse avoir en cette vie. »  
Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et  
mes pensées.*

*Je vous souhaite le meilleur pour votre vie, et je vous donne ma parole d'honneur  
d'être toujours là à vos côtés, et de vous soutenir en toutes circonstances.*

**A LA MEMOIRE DE MA GRANDE MERE : RKIA AIT SEKKOUR**

*Toi qui nous a quitté voilà bientôt 1 an et demi ; tu restes présentes dans nos coeurs et pour tant de moments passés à tes cotés, je ne saurais jamais te remercier, après une existence si agitée a veiller sur nous au lieu de penser a ton bonheur, puisse tu te reposer en paix désormais.*

*Je prie Dieu Tout Puissant de lui accorder Sa sainte miséricorde, de l'accueillir en Son vaste paradis.*

**A la famille SEKKOURI et HARCHAOUI :**

*Que cette thèse soit pour vous le témoignage de mes sentiments les plus sincères et les plus affectueux. Je vous souhaite à tous longue vie pleine de bonheur et de prospérité.*

**A mes chères cousines IMANE ET INTISSAR :**

*A nos fous rires passés, à nos enfantillages, à tant de souvenirs partagés, tout simplement parce qu'entre vous et moi, c'est évident. Le tourbillon de la vie nous oblige parfois à ne pas prendre de nos nouvelles aussi souvent qu'on l'espère, mais le lien qui nous uni est beaucoup plus grand, mon préféré de tous les temps*

**A mes cousins et cousines**

*Je vous souhaite tous bonheur, santé et prospérité.*

**A tous mes amis sans exception :**

*En souvenir des moments agréables passés ensemble, veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma tendre affection et mes sentiments les plus respectueux avec mes voeux de succès, de bonheur et de bonne santé.*

**A tous ceux que j'ai omis de citer :**

*Que ce travail soit le témoignage des bons moments que nous avons passé ensemble. J'espère pour vous une vie pleine de bonheur.*

**A mes chers amis et collègues de La Faculté de Médecine et de Pharmacie de Marrakech :**

*Ce fut un long parcours avec des hauts et des bas, qui m'a permis de faire la connaissance de personnes formidables et de nouer des liens de fraternité. Ce parcours n'aurait jamais été le même sans vous.  
Je vous remercie et vous souhaite tout le bonheur et le succès.*

*À toute l'équipe du laboratoire d'Hématologie de l'Hôpital Militaire de Marrakech, et en particulier à Mr. Razine et à Dr. Hind Zrikem.*

*À tous mes collègues et confrères de la faculté de médecine de Marrakech*

*À tous les malades... Je leur souhaite prompt rétablissement*

*À tous ceux qui me sont chers et que j'ai involontairement omis de citer*





*REMERCIEMENTS*





*A notre maître et président de thèse  
Monsieur le Professeur ILIAS TAZI  
Professeur agrégé en Hématologie*

*Nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de présider notre jury. Nous vous remercions de votre enseignement et nous vous sommes très reconnaissants de bien vouloir porter intérêt à ce travail. Nous avons bénéficié, au cours de nos études, de votre enseignement clair et précis. Votre gentillesse, vos qualités humaines, votre modestie n'ont rien d'égal que votre compétence. Veuillez trouver ici, Professeur, l'expression de nos sincères remerciements.*

*A notre maître et rapporteur de thèse :  
Monsieur le Professeur Mohammed CHAKOUR Professeur d'hématologie  
Chef de pôle des laboratoires et de pharmacie à l'HMA-Marrakech*

*Vous m'avez fait un énorme honneur et un immense privilège en acceptant de diriger mon travail. Vos conseils et vos précieuses recommandations ont été pour moi d'une grande aide. Je vous remercie pour votre sympathie et votre modestie pour avoir consacré à ce travail une partie de votre temps, et de m'avoir guidée avec bienveillance. J'ai été très touchée par votre disponibilité et par l'encouragement que vous m'avez apportée durant la réalisation de ce travail. Je suis très fière d'avoir été votre élève et j'espère être à la hauteur de votre attente. Veuillez trouver ici, Professeur, l'expression de ma profonde gratitude.*





*A notre maître et juge de thèse :  
Monsieur le Professeur SAID KADDOURI  
Professeur agrégé en Médecine Interne  
Hôpital militaire Avicenne de Marrakech*

*Veillez accepter Professeur, nos vifs remerciements pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail en acceptant de faire partie de notre jury de thèse. Veillez trouver ici, cher Maître, l'assurance de nos sentiments respectueux et dévoués.*

*A NOTRE MAÎTRE ET JUGE : Pr. LAÏLA BENJILALI  
Professeur agrégé en médecine interne*

*Je vous remercie de la spontanéité et l'extrême gentillesse avec lesquelles vous avez bien voulu accepter de juger ce travail. Veillez trouver ici, chère Professeur, le témoignage de ma profonde gratitude et l'expression d'une infinie reconnaissance.*



*LISTE DES FIGURES  
ET TABLEAUX*



# Liste des figures

- Figure 1** : Système pour la détermination de la VS
- Figure 2** : Automate Sysmex XT- 4000i utilisé pour effectuer la NFS dans le laboratoire de l'hématologie HMA
- Figure 3** : Sang étalé sur la lame coloré au Giemsa
- Figure 4** : Matériel nécessaire pour la ponction médullaire. Photo prise au service de médecine interne de l'HMA.
- Figure 5** : Trocart de Mallarmé. Photo prise au service de médecine interne de l'HMA.
- Figure 6** : Etapes de déroulement de la ponction médullaire. Photos prises au service de médecine interne de l'HMA.
- Figure 7** : Etapes de coloration des frottis médullaires par la coloration MGG. Photos prises au sein de notre laboratoire d'hématologie.
- Figure 8** : Microscope optique. Photo prise au laboratoire d'hématologie d'HMA.
- Figure 9** : Répartition des patients selon les tranches d'âge
- Figure 10** : Répartition des patients selon le sexe
- Figure 11** : Répartition des patients selon les services demandeurs.
- Figure 12** : Répartition des patients selon les différentes circonstances de découverte cliniques.
- Figure 13** : Répartition des différentes circonstances de découverte biologiques.
- Figure 14** : Répartition des patients en fonction de la vitesse de sédimentation.
- Figure 15** : Répartition des patients selon différentes anomalies de la lignée érythrocytaire.
- Figure 16** : Répartition des patients selon le nombre des plaquettes à la NFS.
- Figure 17** : Répartition des patients selon le nombre des globules blancs à la NFS
- Figure 18** : Répartition des résultats des frottis sanguins
- Figure 19** : Répartition de la morphologie des plasmocytes
- Figure 20** : Structure des immunoglobulines .
- Figure 21** : Electrophorèse des protéines sériques.
- Figure 22** : Evolution de l'incidence du MM avec l'age.
- Figure 23** : Stade de maturation lymphopoïétique et localisation de la cellule B dont est issu le clone tumoral : le myélome provient d'un clone de plasmocytes proliférant au niveau médullaire [148].
- Figure 24** : Le développement des gammopathies monoclonales.
- Figure 25** : Images radiologiques montrant l'ostéocondensation diffuse de hanche et les plages multiples d'ostéolyse sur crâne

- Figure 26** : Stade de maturation lymphopoïétique et localisation de la cellule B auxquels est rattaché le clone tumoral : l'Amylose AL systémique provient d'un clone de plasmocytes proliférant au niveau médullaire [147].
- Figure 27** : Courbe de survie globale selon le score R-ISS
- Figure 28** : Stade de maturation lymphopoïétique et localisation de la cellule B dont est issu le clone tumoral : la maladie de Waldenström provient d'un clone des cellules B sécrétrices d'IgM en périphérie (au niveau ganglionnaire) [147].
- Figure 29** : Stade de maturation lymphopoïétique et localisation de la cellule B dont est issu le clone tumoral : les lymphomes et les leucémies proviennent d'un clone des cellules B sécrétrices d'IgM en périphérie [147].
- Figure 30** : Etapes de différenciation des lymphocytes B matures.
- Figure 31** : Répartition des anomalies retrouvées à la numération formule sanguine dans différentes séries.
- Figure 32** : Répartition selon les résultats du frottis sanguin.
- Figure 33** : Image montrant des hématies en rouleaux .Photo prise au laboratoire d'hématologie de l'HMA
- Figure 34** : Images montrant un envahissement de la moelle par 70% des plasmocytes. Photos prises au laboratoire d'hématologie de l'HMA.

## Liste des tableaux

- Tableau I : Différents stades de richesse médullaire.
- Tableau II : Répartition des patients en fonction de la VS (N=62).
- Tableau III : Résume les critères de diagnostic du MM et autres GM selon l'IMWG 2014. du myélome multiple et autres GM (d'après [14]).
- Tableau IV : Critères diagnostiques des plasmocytomes solitaires d'après [14,50].
- Tableau V : Classification de Salmon et Durie [93].
- Tableau VI : Classification de Durie/Salmon Plus [94, 95,96].
- Tableau VII : Score pronostique international (ISS) [97].
- Tableau VIII : Score révisé de l'ISS (R-ISS) d'après [98].
- Tableau IX : Critères diagnostiques pour classer la MGW
- Tableau X : Les principaux diagnostics différentiels de la MGW (modifié d'après [15]).
- Tableau XI : Index pronostique international (International Prognostic Staging System IPSS) [117].
- Tableau XII : La distribution selon le sexe dans différentes séries.
- Tableau XIII : Les résultats de différentes séries concernant l'âge de diagnostic.
- Tableau XIV : Différentes manifestations cliniques selon les séries.
- Tableau XV : Répartition de différentes circonstances de découverte biologiques.
- Tableau XVI : Résultats de la VS dans différentes séries.
- Tableau XVII : Résultats du myélogramme dans différentes séries.
- Tableau XVIII : Répartition de différentes entités des GM selon notre étude et les séries de la littérature.



*ABBREVIATIONS*



## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>Ac</b>	: Anticorps
<b>AEG</b>	: Altération de l'Etat Général
<b>BOM</b>	: Biopsie Ostéo-Médullaire
<b>CL</b>	: Chaines légères
<b>CLL</b>	: Chaînes légères libres
<b>CLLm</b>	: Chaînes légères libres monoclonales
<b>CLLs</b>	: Chaînes légères libres sériques
<b>CM</b>	: Composant monoclonal
<b>CRAB</b>	: Acronyme pour Calcemia, Renal Disease, Anemia, Bone lesions
<b>CRP</b>	: C-Reactive Protein
<b>Del</b>	: Délétion
<b>DFG</b>	: Débit de filtration glomérulaire
<b>EC</b>	: Electrophorèse capillaire
<b>EDTA</b>	: Éthylène Diamine Tétra Acétique
<b>EP-IT</b>	: Electrophorèse-Immunotypage
<b>EPO</b>	: Erythropoïétine
<b>EPS</b>	: Electrophorèse des protéines sériques
<b>EPU</b>	: Electrophorèse des protéines urinaires
<b>FISH</b>	: Fluorescence in Situ Hybridization
<b>GM</b>	: Gammopathies Monoclonales
<b>GMM</b>	: Gammopathies Monoclonales Malignes
<b>GMSI</b>	: Gammopathie Monoclonale de Signification Indéterminée
<b>HAS</b>	: Haute Autorité de Santé
<b>Hb</b>	: Hémoglobine
<b>HMAM</b>	: Hopital Militaire Avicenne de Marrakech
<b>Hypogamma</b>	: Hypogammaglobulinémie
<b>IF</b>	: Immunofixation
<b>IFS</b>	: Immunofixation sérique
<b>Ig</b>	: Immunoglobuline
<b>IgA</b>	: Immunoglobuline A
<b>IgD</b>	: Immunoglobuline D
<b>IgG</b>	: Immunoglobuline G
<b>Igm</b>	: Immunoglobuline Monoclonale
<b>IgM</b>	: Immunoglobuline M
<b>IL-6</b>	: Interleukin 6
<b>IMWG</b>	: International Myeloma Working Group

<b>IR</b>	: Insuffisance rénale
<b>IRC</b>	: Insuffisance rénale chronique
<b>IRM</b>	: Imagerie par Résonance Magnétique
<b>IS</b>	: Immunosoustraction
<b>ISS</b>	: International Staging System
<b>L à plasmocytes</b>	: Leucémie à plasmocytes
<b>LBM</b>	: Laboratoires de Biologie Médicale
<b>LDH</b>	: Lactate Déshydrogénase
<b>LH</b>	: Lymphome de Hodgkin
<b>LLC</b>	: Leucémie Lymphoïde Chronique
<b>LNH</b>	: Lymphome Non Hodgkinien
<b>MCL</b>	: Myélome multiple à chaînes légères
<b>MGCS</b>	Gammopathie monoclonale de signification clinique
<b>MGRS</b>	: Monoclonal Gammopathy of Renal Significance
<b>MGUS</b>	: Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance
<b>MGW</b>	: Macroglobulinémie de Waldenström
<b>MM</b>	: Myélome Multiple
<b>MNS</b>	: Myélome Non Secrétant
<b>NFS</b>	: Numération Formule Sanguine
<b>OMS</b>	: Organisation Mondiale de la Santé
<b>PBJ</b>	: Protéine de Bence- Jones
<b>PBR</b>	: Ponction biopsie rénale
<b>POEMS</b>	: Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal protein, Skin changes
<b>RANKL</b>	: Receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand
<b>Sg</b>	: Sanguin
<b>SMD</b>	: Syndrome Myélodysplasique
<b>SMG</b>	: Splénomégalie
<b>SMM</b>	: Smoldering Multiple Myeloma
<b>t (14;16)</b>	: Translocation (14;16)
<b>TEP-scanner</b>	: Tomographie par émission de positons
<b>TNF</b>	: Tumorr necrosis factor
<b>VE</b>	: Valeurs Extrêmes
<b>VIH</b>	: Virus de l'Immunodéficiency Humaine
<b>VS</b>	: Vitesse de Sédimentation
<b><math>\lambda</math></b>	: Lambda
<b>K</b>	: Kappa
<b>(t)</b>	: Translocation





*PLAN*



<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>PATIENTS ET METHODES</b> .....	<b>4</b>
I. Type et période d'étude .....	5
II. Patients .....	5
1. Critères d'inclusion .....	5
2. Critères d'exclusion .....	5
III. Méthodes .....	6
1. Cadre d'étude .....	6
2. Recueil des données .....	6
3. Saisie et analyse des données .....	7
4. Moyens diagnostiques au laboratoire d'hématologie .....	7
<b>RESULTATS</b> .....	<b>18</b>
I. Aspects épidémiologiques .....	19
1. Fréquence .....	19
2. Répartition selon l'âge .....	19
3. Répartition selon le sexe .....	21
4. Répartition selon les services demandeurs .....	22
II. Circonstance de découverte .....	23
1. Circonstance de découverte clinique .....	23
2. Circonstances de découverte biologique .....	23
III. Diagnostic au laboratoire .....	24
1. Vitesse de sédimentation .....	24
2. Hémogramme .....	25
3. Myélogramme .....	29
IV. Gammopathies monoclonales malignes diagnostiquées .....	30
1. Myélomes Multiples .....	30
2. Macroglobulinémiess de Waldenström .....	30
3. Leucémie à plasmocytes .....	30
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>31</b>
I. Rappels .....	32
1. Immunoglobulines .....	32
2. Gammopathies monoclonales .....	36
II. Discussion de la présente étude .....	67
1. Données épidémiologiques .....	67
2. Circonstance de découverte .....	69
3. Diagnostic au laboratoire .....	71
4. Gammopathies monoclonales malignes diagnostiquées .....	75
<b>RECOMMANDATIONS</b> .....	<b>77</b>

CONCLUSION.....	79
RÉSUMÉS.....	81
ANNEXES.....	87
BIBLIOGRAPHIE.....	90



---

*INTRODUCTION*

---



Les immunoglobulinopathies monoclonales (IM) ou encore appelées gammopathies monoclonales (GM) regroupent des pathologies diverses, constituant un problème de santé publique à l'échelon mondial et également au Maroc.

Ces pathologies sont liées à la prolifération incontrôlée d'un clone unique lymphoplasmocytaire ou plasmocytaire au niveau du tissu hématopoïétique [1].

Leur découverte est de plus en plus fréquente au laboratoire en raison, d'une part du vieillissement de la population, des demandes d'électrophorèses des protéines sériques devant tout tableau inflammatoire ou pseudo rhumatismal et d'une considérable amélioration des techniques de diagnostic. Sa présence n'est pas systématiquement symptomatique [2,5].

En pratique courante, il existe deux situations de découverte d'une GM, soit une découverte fortuite (plus des 80 % des cas), ou la présence de manifestations cliniques et/ou biologiques.

De ce fait, le diagnostic des gammopathies monoclonales malignes repose sur un faisceau d'arguments cliniques, radiologiques et biologiques, intégrant également la biologie moléculaire et la génétique.

Au cours des dernières décennies, de nouveaux biomarqueurs sériques ont été développés pour la pratique de routine au laboratoire, comme le dosage des chaînes légères libres sériques et urinaires et plus récemment le dosage des isotypes de chaînes lourdes et légères ; d'immunoglobulines (test Hevylite) [7].

Cependant, les GM constituent un groupe très hétérogène de maladies d'étiologies différentes. Elles peuvent, en effet, être regroupées schématiquement en trois grands cadres nosologiques :

Les gammopathies monoclonales malignes (GMM), comptant essentiellement le myélome multiple (MM), la macroglobulinémie de Waldenström (MGW), les maladies des chaînes lourdes, l'amylose et les autres syndromes lymphoprolifératifs chroniques de type B,

Les gammopathies monoclonales de signification indéterminée ou MGUS qui peuvent évoluer vers la malignité. Elles représentent plus de 50 % des cas de GM.

Certaines pathologies non lymphoïdes, décrites comme favorisant l'apparition de GM [4, 8,9].

En effet, les données relatives à l'épidémiologie descriptive des GM au Maroc sont rares, plusieurs études ont été réalisées mais non répertoriées dans un registre national.

Nos objectifs à travers ce travail :

- Evaluer l'activité du laboratoire d'hématologie de l'HMA de Marrakech.
- Rapporter et discuter les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et surtout hématologiques des cas de GM.
- Rapporter les principaux moyens diagnostiques utilisés au sein du laboratoire d'hématologie de l'HMA de Marrakech.
- Rapporter et discuter les résultats des examens réalisés au sein du laboratoire.
- Déterminer l'ensemble des gammopathies malignes diagnostiquées au sein du service au cours de la période d'étude.
- Faire une revue de la littérature.
- Proposer des recommandations visant à améliorer la pratique des moyens diagnostiques du service.



*PATIENS*  
*ET*  
*METHODES*



## **I. Type et période d'étude**

Il s'agit d'une étude rétrospective, étalée sur 4 ans, de décembre 2018 à septembre 2022.

## **II. Patients**

Notre étude a concerné 62 cas, des deux sexes, qui présentaient des gammopathies monoclonales, colligés au laboratoire d'Hématologie de l'Hôpital Militaire Avicenne (HMA) de Marrakech.

### **1. Critères d'inclusion**

Dans notre série, nous avons inclus les patients des deux sexes, atteints de gammopathies monoclonales confirmées. Le diagnostic a été établi après une analyse des données cliniques mentionnées sur les fiches d'envoi adressées avec les prélèvements au laboratoire, des résultats de la vitesse de sédimentation, de la numération formule sanguine (NFS), de l'examen des frottis sanguins, ainsi qu'une étude du myélogramme coloré au May-Grunwald-Giemsa (MGG).

### **2. Critères d'exclusion**

Tout dossier-patient dont le diagnostic étiologique n'a pas pu être établi (dossier incomplet, malade perdu de vue).

Nous avons également exclu de notre étude, tous les autres cas d'hémopathies malignes.



### **III. Méthodes**

#### **1. Cadre d'étude**

Au sein du bloc des laboratoires se trouve le laboratoire d'hématologie qui se compose d'une unité de cyto-hématologie et d'une unité d'hémostase.

Dans ses locaux, il y avait une salle dans laquelle étaient installés trois automates de cyto-hématologie, et une salle équipée de trois automates d'hémostase, d'une centrifugeuse et d'un système fermé de biologie moléculaire GeneXpert.

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

L'activité démarre à 8 heures du matin. Les techniciens procèdent à la réception, la vérification du respect de la phase pré-analytique et à la centrifugation des prélèvements. Avant la réalisation des tests, un contrôle de qualité interne est obligatoire pour assurer une bonne fiabilité des résultats.

#### **2. Recueil des données**

Le recueil des données cliniques s'est fait à partir des registres d'archives d'une base de données informatique du laboratoire d'hématologie. Toutes les données ont été exploitées grâce à une fiche d'exploitation (Annexe 1) précisant les aspects sociodémographiques, cliniques, et biologiques renseignés de chaque patient, tout en se focalisant sur les informations concernant les données hématologiques.

### **3. Saisie et analyse des données**

La saisie des textes et des tableaux a été faite sur le logiciel Word 2007 et celle des graphiques sur le logiciel Excel XP. L'exploitation statistique a été réalisée également sur le même support : Microsoft Excel.

### **4. Moyens diagnostiques au laboratoire d'hématologie**

Les examens de biologie médicale se déroulent en trois phases :

- La phase pré-analytique, qui comprend le recueil des éléments cliniques pertinents, le prélèvement d'un échantillon biologique sur le patient, l'étiquetage, le transport de l'échantillon biologique jusqu'à l'endroit où il est analysé, et éventuellement sa conservation.
- La phase analytique, qui est le processus technique permettant l'obtention d'un résultat d'analyse biologique; qui est précédé par des contrôles de qualité internes.
- La phase post-analytique de validation : elle permet l'interprétation contextuelle des résultats ainsi que leur communication appropriée au prescripteur.[1]

#### **4.1. Vitesse de sédimentation**

Le prélèvement de sang veineux pour la réalisation de la vitesse de sédimentation est fait sur un tube avec citrate de sodium tamponné, la lecture est faite à la première heure.



**Figure 1** : Système pour la détermination de la vitesse de sédimentation.  
Photo prise au laboratoire d'hématologie de l'HMA.

**a. Matériel**

Cet examen a nécessité l'équipement suivant :

- Tubes de Westergren : diamètre intérieur 2,50 mm, graduations de 0 à 200 mm (souvent marquées 0 à 20) ;
- Support pour tubes de Westergren, permettant de maintenir le tube vertical en assurant l'obturation de l'extrémité inférieure ;
- Poire ou tube en caoutchouc ;
- Minuteur ;
- Anticoagulant = citrate de sodium 0,13 M. Le citrate doit être conservé au réfrigérateur.

**b. Méthode**

- Le prélèvement a été effectué le matin à jeun.
- Le sang a été recueilli dans un tube avec anticoagulant soit 0,4 ml de solution de citrate + 1,6 ml de sang.

Il a été important d'agiter doucement le tube, immédiatement après le prélèvement afin de bien mélanger le citrate et le sang.

- Le sang citraté a été ensuite aspiré dans un tube de Westergren, jusqu'à la graduation 0 (si possible à l'aide d'une poire ou d'un tube en caoutchouc pour éviter d'avaler du sang).
- Le tube a été ensuite fixé au support, bien verticalement. La base du support doit être horizontale et disposée dans un lieu à l'abri de la chaleur.
- Le tube a été laissé ainsi pendant une heure. Pendant le temps de sédimentation, il est important d'éviter les chocs et les vibrations (centrifugeuse de paille...).

La mesure de la VS a été effectuée après une heure de sédimentation.

#### **4.2. Hémogramme**

L'hémogramme correspond à l'étude qualitative et quantitative du sang. Il comprend, les paramètres suivants :

- La numération formule sanguine ;
- Le frottis sanguin.

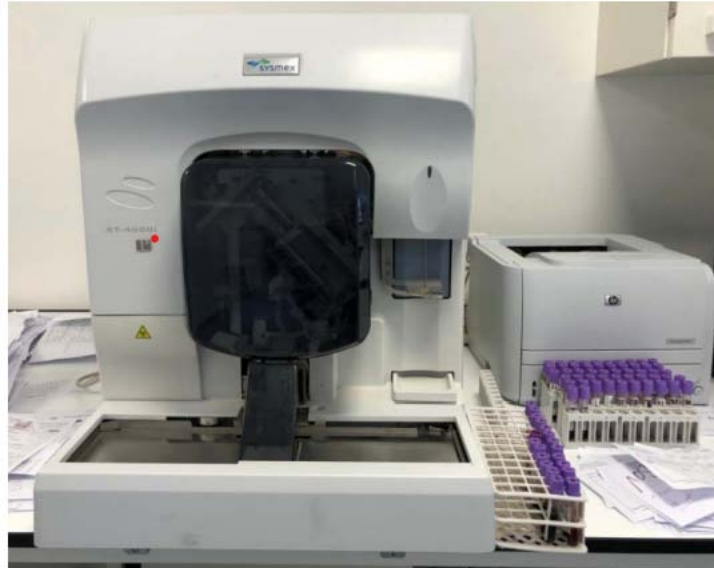
##### **a. Numération formule sanguine**

Elle a permis l'analyse quantitative des éléments figurés du sang : globules rouges (GR), globules blancs (GB) et plaquettes (PQ) en Giga/l.

- Pour la lignée érythrocytaire, la NFS a donné les constantes suivantes : l'hémoglobine (Hb) en g/dl, volume globulaire moyen (VGM) en femtolitres, concentration corpusculaire en hémoglobine (CCMH) en g/dl, teneur corpusculaire en hémoglobine (TCMH) en pg.
- Pour la lignée des Globules blancs, la formule leucocytaire a permis d'évaluer : PNN, Eosinophiles, Basophiles Monocytes, Lymphocytes.

- Pour la lignée plaquettaire, la NFS a donné le chiffre des plaquettes en G/L.

L'hémogramme a été réalisé à l'aide de l'automate Sysmex XT-4000i à partir des échantillons de sang (Figure 2).



**Figure 2** : Automate Sysmex XT- 4000i utilisé pour effectuer la NFS dans le laboratoire d'hématologie HMA

Le respect de la phase préanalytique et analytique est primordial pour avoir des résultats fiables.

Les échantillons de sang veineux périphérique ont été prélevés à jeun, sur un tube EDTA (éthylène diamine tétraacétique) qui préserve le volume globulaire et ne modifie donc pas l'hématocrite. La conservation se faisait à 4°C pendant 72 heures maximum.

Les tubes ont été identifiés (étiquetage) immédiatement (nom, prénom, numéro...).

Ensuite, les tubes ont été placés dans des sachets en plastique et acheminés au laboratoire à température ambiante dans les délais les plus brefs.

#### **b. Frottis sanguin**

L'analyse morphologique des éléments figurés du sang (GR, Pq, GB) est faite sur un frottis sanguin : étalement de sang sur une lame de verre coloré au MGG.

Cette technique de coloration MGG que nous avons adoptée consiste à :

Placer la lame sur un support horizontal situé au-dessus d'un bac de coloration ; mettre le colorant May Grunwald pur de façon à recouvrir complètement le frottis et laisser agir 5 minutes ; rincer la lame avec de l'eau ; diluer le Giemsa au 1/10ème et laisser agir 10 minutes, verser le contenu sur les lames placées sur un support horizontal et laisser agir 25 min puis rincer à l'eau neutre ; laisser sécher la lame à l'air en position inclinée ; attendre le séchage complet puis observer le frottis coloré au microscope.



**Figure 3 : Sang étalé sur la lame coloré au Giemsa.  
Photo prise au laboratoire d'hématologie de l'HMA.**

#### *b.1. La lecture du frottis*

L'examen du frottis sanguin a permis d'établir une formule leucocytaire et d'examiner la morphologie des hématies, des globules blancs et des plaquettes.

Au faible grossissement (objectif 10), il a permis d'apprécier la qualité du frottis.

L'étude cytologique au fort grossissement, il a permis :

- L'observation des éventuelles anomalies morphologiques des globules rouges : anomalies de forme, de taille, de coloration, ou présence d'inclusions intraérythrocytaires ;
- L'observation des éventuelles anomalies morphologiques des plaquettes (taille, forme, granularité), la présence d'éventuels amas plaquettaires.
- L'établissement de la formule leucocytaire et relever d'éventuelles anomalies morphologiques et présence des blastes.

### **4.3. Myélogramme**

#### **a. Préparation**

Avant la réalisation du myélogramme, nous avons recueilli les informations médicales suivantes :

Nom, âge, sexe du patient, nom du médecin prescripteur, renseignements cliniques et thérapeutiques, Indication de l'examen de moelle osseuse, les contres indications du myélogramme, les examens à faire sur ce prélèvement de moelle osseuse (étude du myélogramme quantitative et qualitative et éventuellement des études particulières : (analyse immunophénotypique, analyse cytogénétique, culture cellulaire, etc.)

#### **b. Matériel**

Le myélogramme a été réalisé au lit du malade. Il a nécessité l'équipement suivant : Un antiseptique cutané, des compresses stériles, un rasoir pour un rasage si nécessaire, un anesthésique local, seringue, des gants stériles, un champ stérile troué, une casaque stérile, un trocart de Mallarmé avec une seringue adaptable de 20ml, des lames de verre dégraissées à l'éther et étiquetées au nom du patient, un haricot et un conteneur pour récolter les aiguilles et le matériel souillés (Figure 4).



**Figure 4 : Matériel nécessaire pour la ponction médullaire.**  
**Photo prise au service de médecine interne de l'HMA.**

### **c. Siège de la ponction**

Nous avons choisi la réalisation de la ponction au niveau d'un os en activité hématopoïétique :

Chez l'adulte au niveau du sternum en l'absence des contres indication (irradiation antérieure, infection cutanée localisée...) ou plus rarement, au niveau de l'épine iliaque postérosupérieur (EIPS) ou l'épine iliaque antéro-supérieur (EIAS).

Chez l'enfant, au niveau de l'épine iliaque antérieure ou postérieure.

Chez le bébé, nous avons choisi l'extrémité supérieure du tibia sous la tubérosité antérieure.

### **d. Déroulement de la ponction**

Nous avons expliqué la nature du geste au patient, les facteurs psychologiques jouant un grand rôle dans l'acceptation et la qualité de réalisation de cet acte.

Nous avons commencé le geste par l'application d'une anesthésie locale au site de ponction en utilisant l'anesthésie locale à la xylocaïne à 2%, sans dépasser un volume de 5ml.

Nous avons utilisé un trocart de Mallarmé (Figure 5).



**Figure 5** : Trocart de Mallarmé. Photo prise au service de médecine interne de l'HMA.



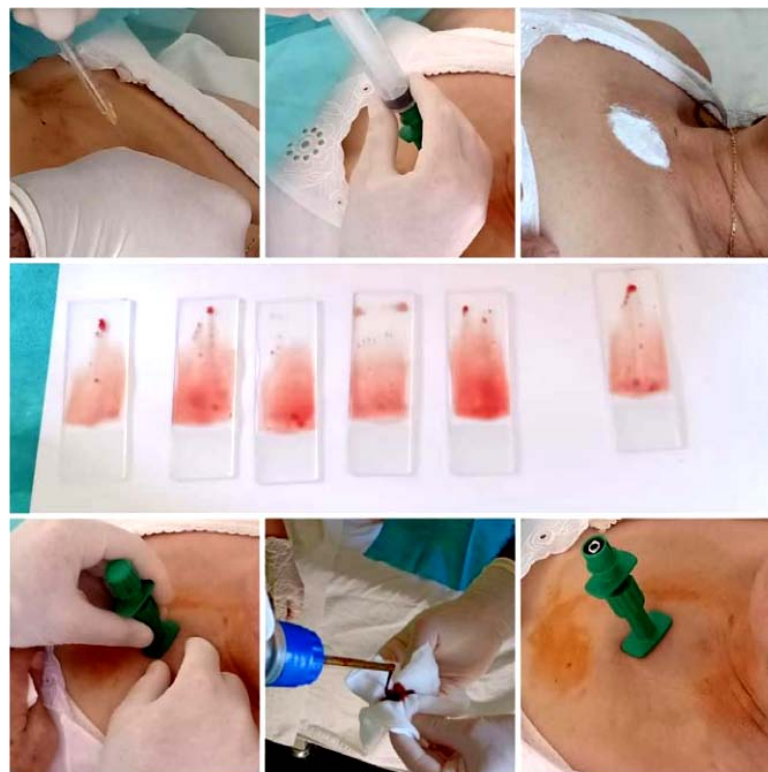
Après désinfection de la peau, nous avons traversé perpendiculairement les plans cutanés et la corticale osseuse.

Après avoir retiré le mandrin du trocart et adapté une seringue étanche sèche de 20 ml, nous avons réalisé une aspiration brève mais énergique.

L'ensemble trocart-seringue a été retiré dès qu'une goutte de suc médullaire apparaît dans la seringue. Il est inutile de prélever plus de 1 ml de moelle sous peine d'hémodilution. Parfois, nous avons prélevé des volumes plus importants pour d'autres examens que le myélogramme, nous prélèverons plusieurs seringues (qui sont héparinées).

Surveillance du patient : nous avons laissé le patient au repos avec surveillance du pansement pendant environ 15 min. Le patient reprend une activité normale dans l'heure qui suit le geste.

Dans les cas usuels, aucune surveillance particulière ultérieure par un personnel soignant n'est nécessaire. Le pansement a été enlevé par le malade après quelques heures (Figure 6).



**Figure 6 : Etapes de déroulement de la ponction médullaire.**  
Photos prises au service de médecine interne de l'HMA

**e. Étalement sur lame pour examen cytologique**

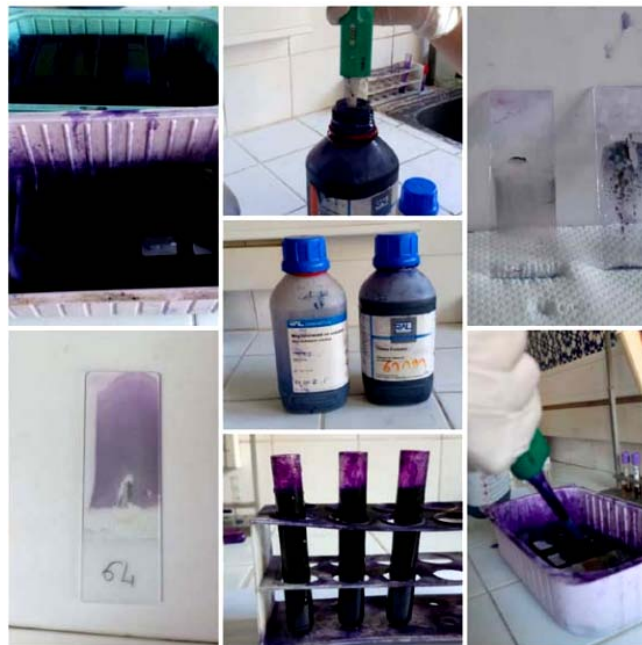
Nous avons déposé des gouttes de moelle osseuse sur les lames de verre, qui ont été étalées selon deux techniques différentes, la première est celle des frottis et la deuxième consiste à écraser les grumeaux de moelle pour tenter d'obtenir une meilleure concentration cellulaire.

Plusieurs frottis ont été effectués pour un même patient : des lames pour les colorations standard avec la technique de MGG, et d'autres lames pour des éventuelles réactions cytochimiques.

**f. Coloration de May-Grünwald-Giemsa**

Une fois secs, nous avons procédé à la coloration des frottis selon la coloration MGG. Tous les frottis ne sont pas colorés d'emblée afin de constituer une réserve en cas de problème de coloration, casse de lames, colorations cytochimiques complémentaires ultérieures, congélation de lames, etc.

En règle générale, deux à trois frottis ont été choisis pour coloration parmi ceux qui semblent les plus riches (présence de « grains ») et les mieux étalés (Figure 7).



**Figure 7 :** Etapes de coloration des frottis médullaires par la coloration MGG.  
Photos prises au sein de laboratoire d'hématologie.

**g. Lecture des frottis**

Elle a été faite en deux temps : une première lecture, rapide, à un faible grossissement (objectif 10), une seconde lecture approfondie à l'immersion (objectif 100) pour établir le pourcentage des cellules médullaires et à apprécier la morphologie des cellules (Figure 8).



**Figure 8** : Microscope optique. Photo prise au laboratoire d'hématologie d'HMA.

***g.1. Lecture au faible grossissement***

Nous avons apprécié la richesse de la moelle, le nombre des mégacaryocytes et nous avons choisi le meilleur endroit, bien étalé, pour faire le décompte des cellules médullaires.

❖ **Richesse de la moelle**

Nous avons apprécié de la richesse de la moelle pour interpréter le myélogramme, même si cette appréciation est grossière et imprécise. Elle comporte une cotation en 5 grades (Tableau I).

**Tableau I : Différents stades de richesse médullaire.**

<b>0</b>	Désertique (lorsque très peu d'éléments sont observables et que leur décompte reste inférieur à 100 par champ).
<b>1</b>	Pauvre (lorsque le décompte dépasse à peine 100 par champ).
<b>2</b>	Médiocre (intermédiaire entre moyen et pauvre).
<b>3</b>	Moyenne (intermédiaire entre pauvre et riche).
<b>4</b>	Riche (persistance d'espaces libres entre les 4 cellules).
<b>5</b>	Très Riche (lorsque les cellules granuleuses se touchent).

❖ **Choix de l'endroit de comptage**

Pour établir le pourcentage des cellules médullaires, nous avons choisi un endroit de la lame qui ne comportait aucun artefact ou difficulté de lecture : cellularité ni trop faible ni trop forte, coloration normale et homogène, absence de rayures ou taches de colorant, hématies ni lysées ni tassées, cellules médullaires bien détachées et bien étalées, à bords nets.

*g.2. Lecture au fort grossissement*

La lecture au fort grossissement (objectif 100) nous a permis d'abord une analyse cytologique, à la recherche d'anomalies morphologiques et ensuite d'établir le pourcentage des différents éléments de chaque lignée myéloïde (à l'exception de la lignée mégacaryocytaire) et de la lignée lymphoïde et éventuellement déceler un envahissement par des blastes ou d'autres cellules extrahématopoïétique.

Le pourcentage a été établi après décompte de 300 à 500 éléments distribués dans des champs contigus, en éliminant les cellules en mitose, les cellules écrasées, mal ou non identifiables.

Le pourcentage global de chaque lignée, a permis de mettre en évidence un éventuel déséquilibre dans leur répartition (hyper- ou hypoplasie érythroblastique ou granuleuse).

A la fin, nous avons rédigé une conclusion synthétique, en fonction des données quantitatives et qualitatives et proposé des hypothèses diagnostiques.



*RESULTATS*

## I. Aspects épidémiologiques

### 1. Nombre de cas colligés

Sur la période de l'étude étalée sur 4 ans de decembre 2018 à septembre 2022, nous avons colligé 62 cas de gammopathies monoclonales diagnostiquées grâce aux vitesses de sédimentations aux hémogrammes et aux myélogrammes.

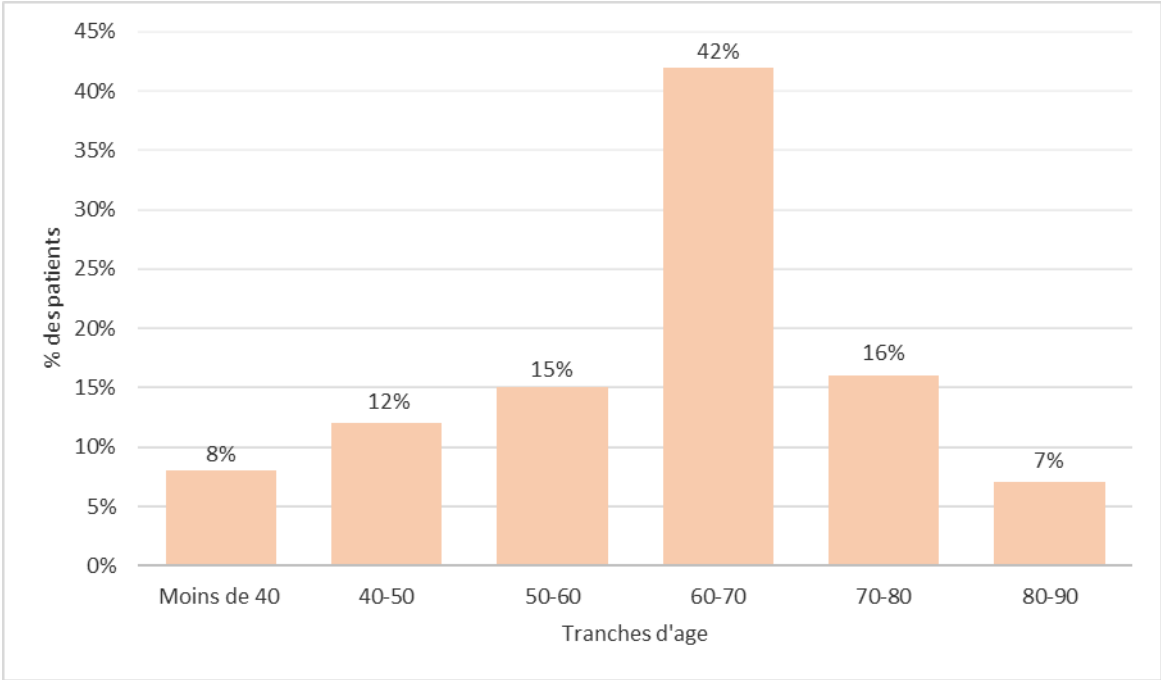
### 2. Répartition selon l'âge

Dans notre série, l'âge au moment du diagnostic variait entre 24 ans et 88 ans, avec une moyenne de  $61,21 \pm 13,15$  ans et une médiane à 63 ans. La **figure 9** montre un maximum de fréquence dans la tranche d'âge comprise entre 60 et 70 ans.

Pour ce qui est du myélome multiple, l'âge moyen des patients au moment du diagnostic était de  $61,09\% \pm 11,74$  ans avec des extremes allant de 24 à 88ans, le maximum de fréquence était observé dans la tranche d'age comprise entre 60 et 69 ans.

L'âge au moment du diagnostic des MGW variait entre 36 et 82 ans avec une moyenne de  $61 \pm 10,67$  ans et une médiane à 63 ans. La distribution des cas en fonction de l'âge fait apparaitre au maximum de fréquence dans la tranche d'âge comprise entre 60 et 69 ans.

L'âge au moment du diagnostic des cas de leucémies à plasmocytes étudiés variait entre 42 ans et 71 ans avec une moyenne de  $61,71 \pm 10,67$  ans et une médiane à 62 ans.

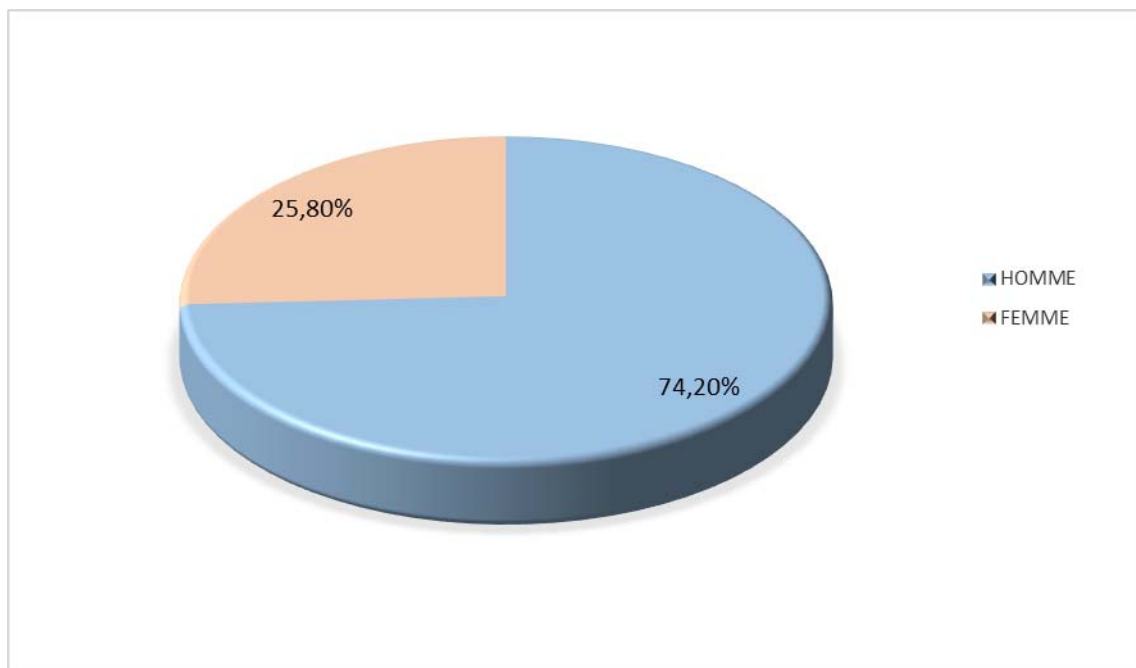


**Figure 9** : Répartition des patients selon les tranches d'âge

### 3. Répartition selon le sexe

Sur les 62 patients étudiés, Les patients de sexe masculin étaient majoritaires avec 46 patients et ceux de sexe féminin étaient à 16, soit respectivement 74,2% et 25,8% de l'ensemble des cas. Le sex-ratio hommes sur femmes était (H/F) de 2.87 (Figure 10).

La prédominance masculine est bien illustrée sur le graphique ci-dessous.

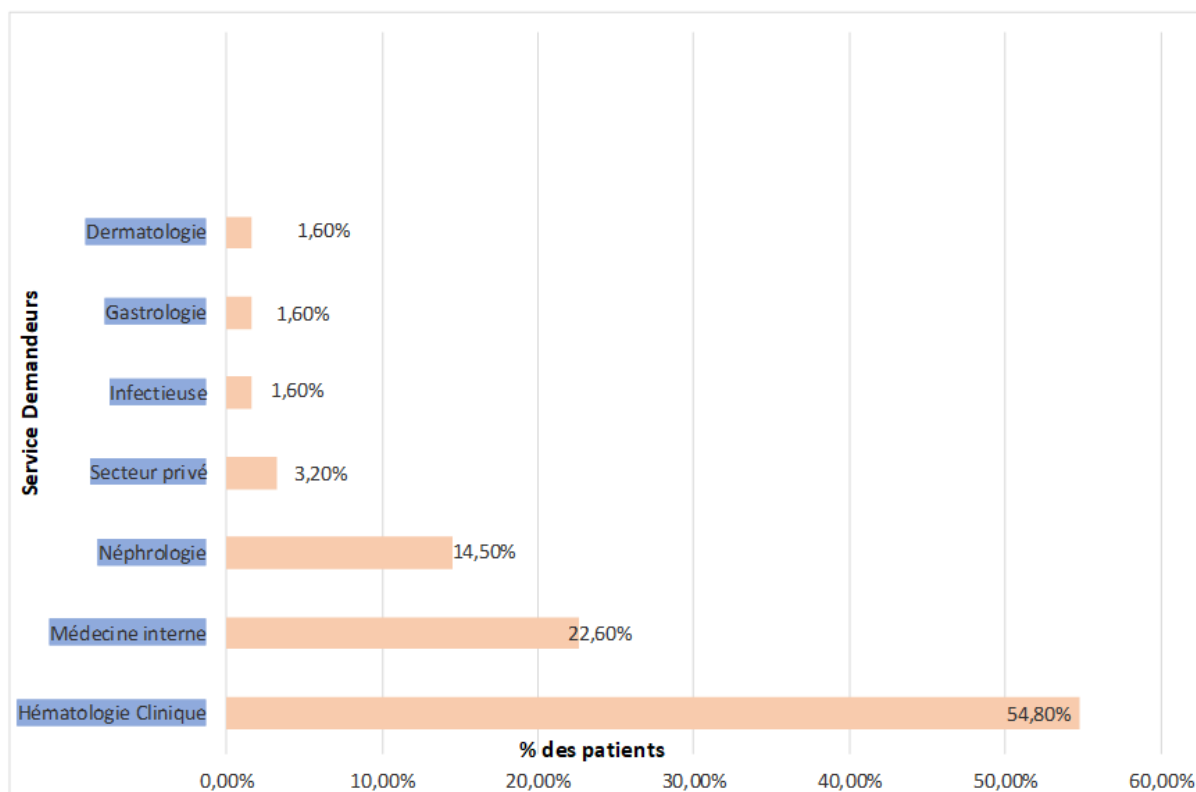


**Figure 10 : Répartition des patients selon le sexe**



#### 4. Répartition selon les services demandeurs

Quatre vingt seize pour cent des bilans hématologiques ont été réalisés chez des patients hospitalisés dans différents services du secteur publique, principalement au service d'hématologie clinique avec un taux de 54,8%. Cependant 3,2% ont été réalisés chez des patients venant du secteur privé (Figure 11).

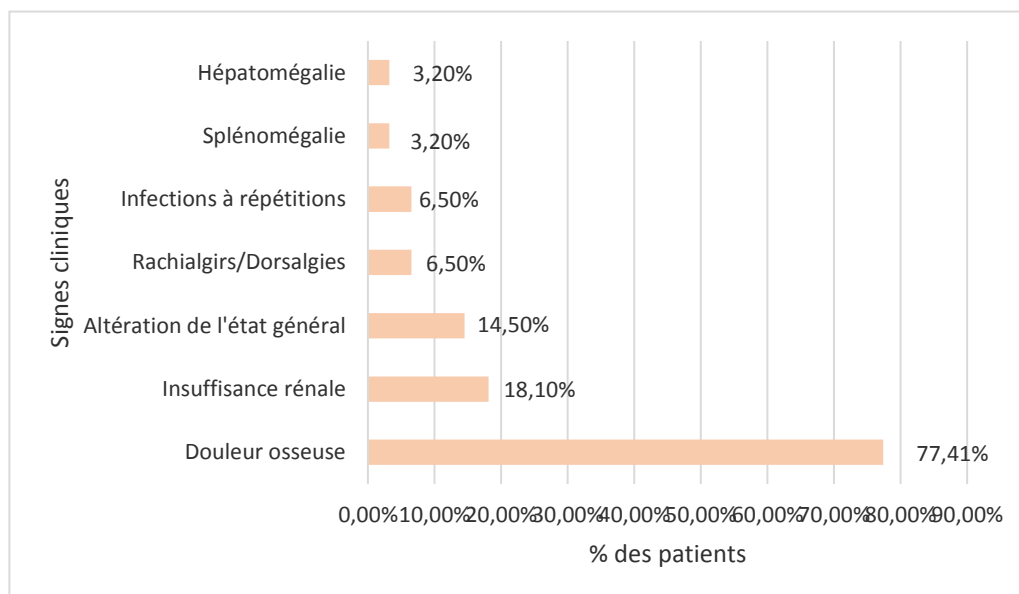


**Figure 11 : Répartition des patients selon les services demandeurs.**

## II. Circonstance de découverte

### 1. Circonstances cliniques

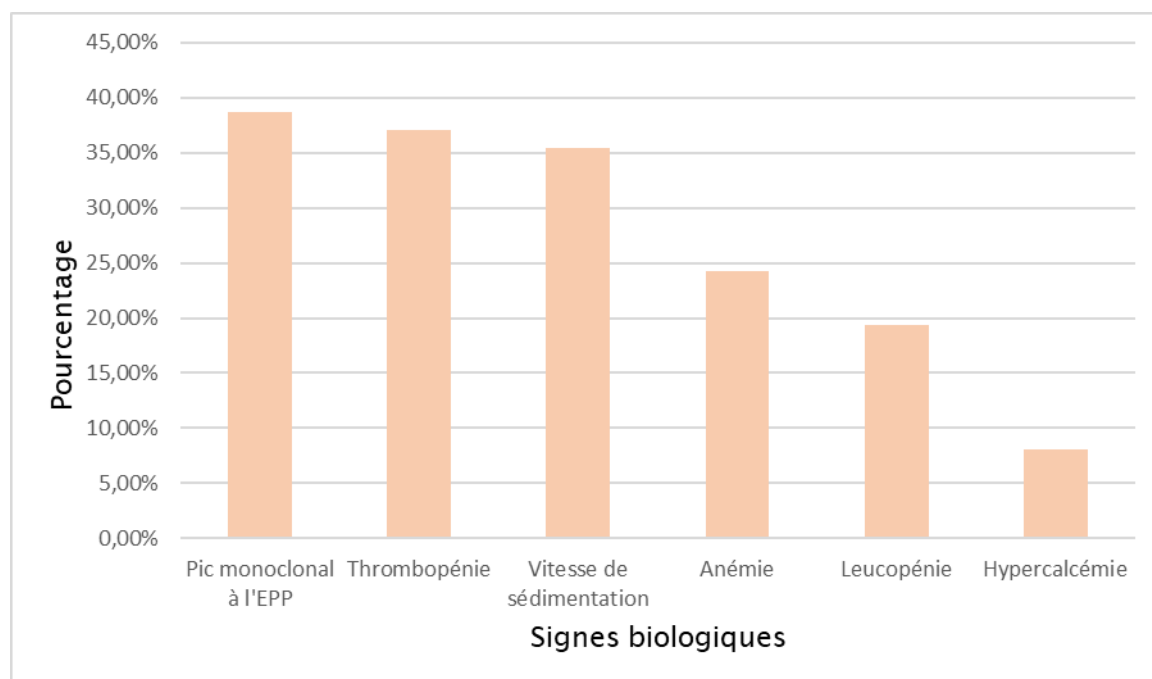
Le mode de révélation le plus fréquent était représenté par les douleurs osseuses présentes chez 48 patients (77,41%), suivi par l'insuffisance rénale, l'AEG .... (Figure 12).



**Figure 12 :** Répartition des patients selon les circonstances de découverte cliniques.

### 2. Circonstances biologiques

Les perturbations de l'hémogramme ont constitué la principale circonstance de découverte. En effet, une anémie isolée était retrouvée chez 15 patients, soit 24,2% des cas. La thrombopénie était présente chez 23 patients, soit 37,09% des cas. La leucopénie était relevée chez 12 patients, soit chez 19,4% des cas. La vitesse de sédimentation (VS) élevée qui était retrouvée chez 22 patients, soit chez 35,4% des cas. Un Pic monoclonal était présent chez 24 patients, soit chez 38,7% des cas. L'hypercalcémie était retrouvée chez 5 patients, soit chez 8,1% des cas. (Figure 13).



**Figure 13** : Répartition des différentes circonstances de découverte biologiques.

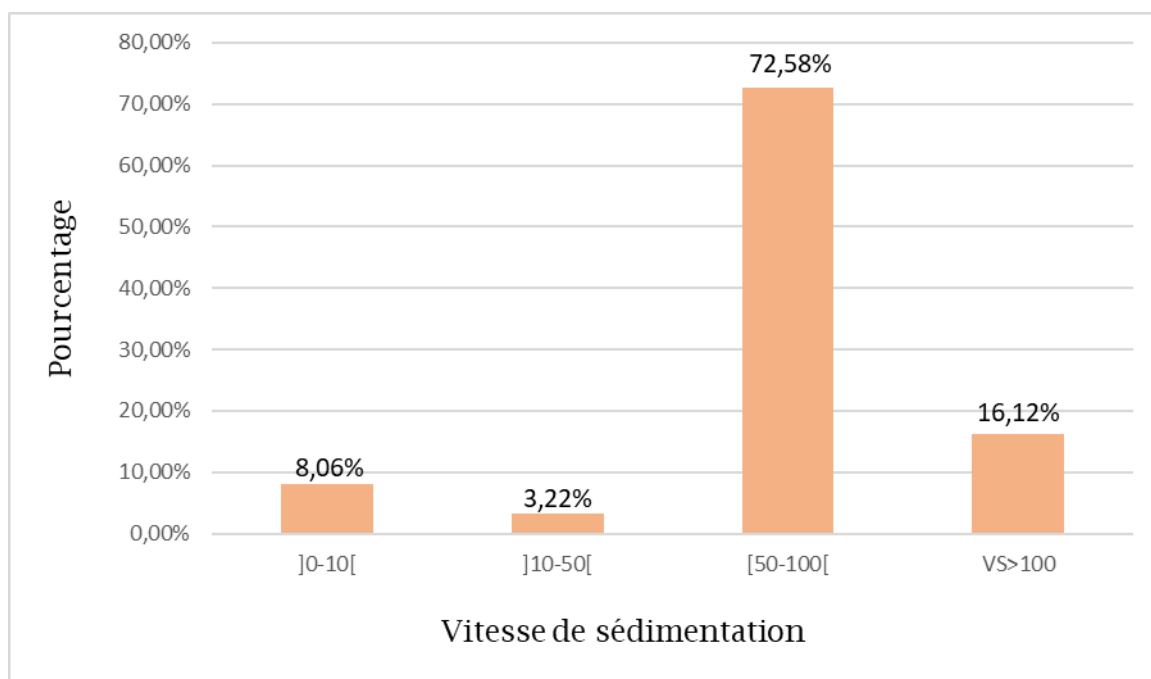
### III. Diagnostic au laboratoire

#### 1. Vitesse de sédimentation

La valeur moyenne de la VS dans notre série (n=62) était de  $83,79 \pm 37,31$  mm/h, avec des extrêmes allant de 6mm/h à 168 mm/h. La VS à la 1 ère heure était dans 72 ,58% des cas entre 50 et 100 mm/h.

**Tableau II** : Répartition des patients en fonction de la VS (N=62).

Vitesse de sédimentation	Nombre	Pourcentage
]0-10[	5	8,06%
]10-50[	2	3,22%
[50-100 [	40	72,58%
VS>100	10	16,12%



**Figure 14** : Répartition des patients en fonction de la vitesse de sédimentation.

## **2. Hémogramme**

Nous avons constaté la présence d'une anémie normochrome normocytaire chez 67,76% des patients avec une valeur moyenne de l'hémoglobine de 9,8 g/dl et des extrêmes allant de 5,6 à 13 g/dl.

### **2.1. Numération formule sanguine**

#### **a. Lignée érythrocytaire**

##### ***a.1. Hémoglobine normale***

Elle était observée chez 6,45% des cas, soit chez 4 patients.

##### ***a.2. Anémie normochrome normocytaire arégénérative (ANN)***

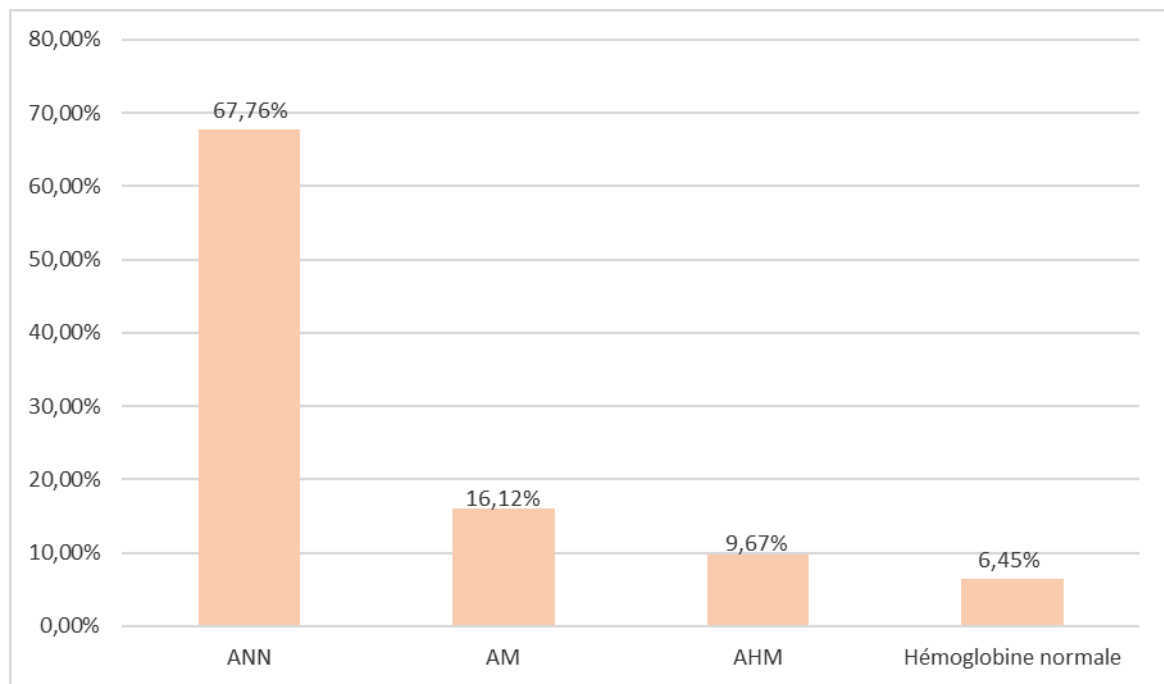
Elle était relevée chez 42 patients, soit 67,76% des cas.

**a.3. Anémie macrocytaire (AM)**

Elle était trouvée chez 10 patients, soit dans 16,12% des cas.

**a.4. Anémie hypochrome microcytaire (AHM)**

Elle était objectivée chez 6 patients, soit chez 9,67% des cas.



**Figure 15 : Répartition des patients selon les différentes anomalies de la lignée érythrocytaire.**

**b. Lignée plaquettaire (Figure 16).**

**b.1. Plaquettes normales**

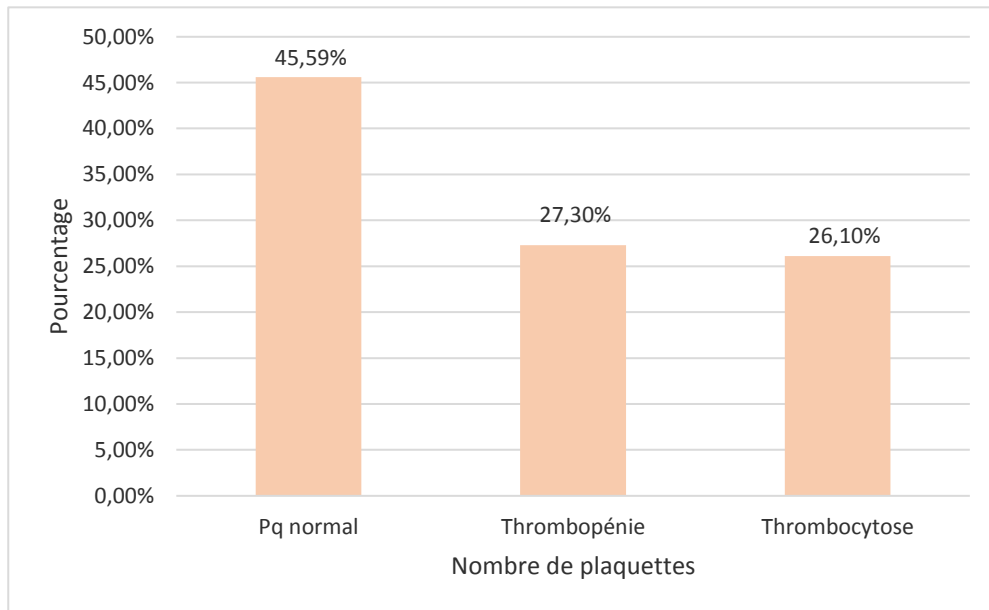
Elles étaient retrouvées chez 18 patients, soit chez 29,03% des cas.

**b.2. Thrombopénie**

Elle était objectivée chez 7 patients, soit chez 10,8% des cas.

**b.3. Thrombocytose**

Elle était présente chez patients 6, soit chez 9,67% des cas .



**Figure 16 : Répartition des patients selon le nombre des plaquettes à la NFS.**

**c. Lignée leucocytaire (Figure 17)**

***c.1. Globules blancs normaux***

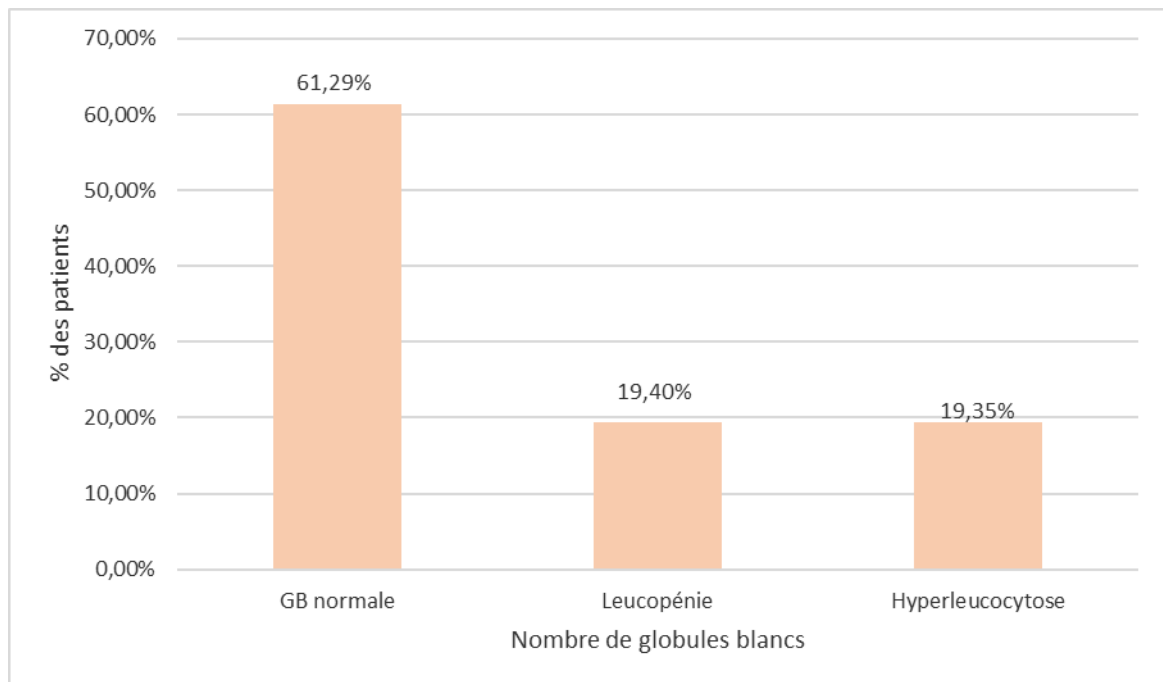
Ils étaient trouvés chez 38 patients, soit chez 61,29% des cas.

***c.2. Leucopénie***

Elle était objectivée chez 12 patients, soit chez 19,4% des cas.

***c.3. Hyperleucocytose***

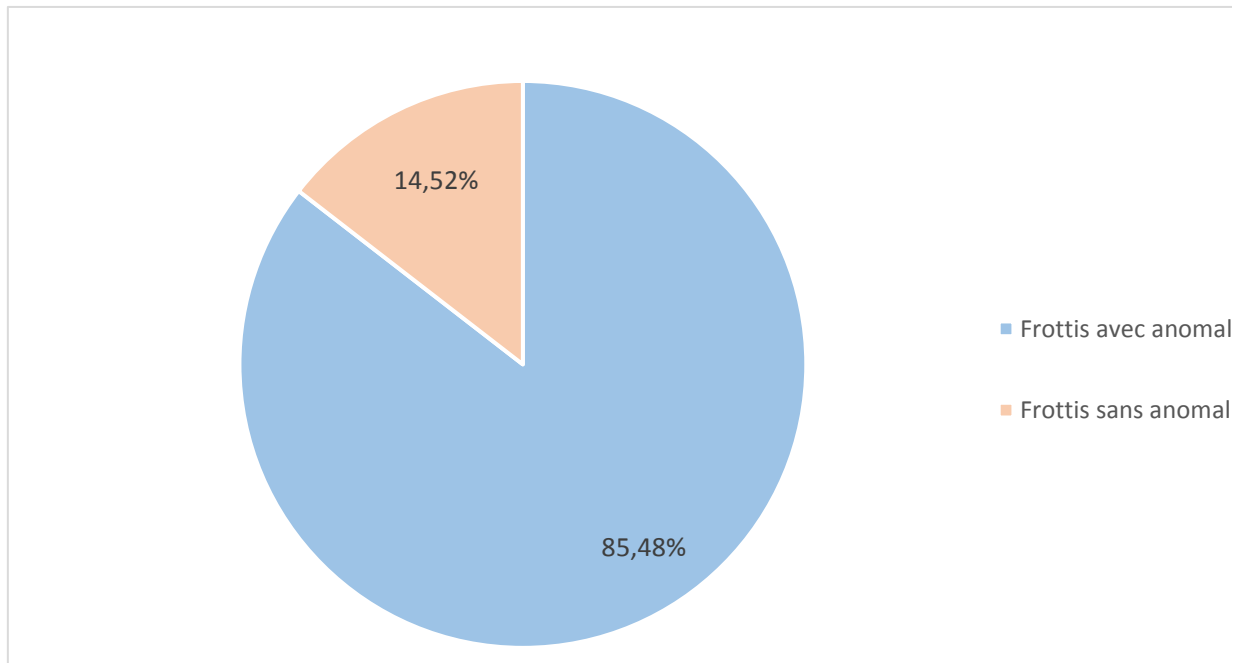
Elle était trouvée chez 12 patients, soit chez 19,35% des cas .



**Figure 17 : Répartition des patients selon le nombre des globules blancs à la NFS.**

## **2.2. Frottis sanguin**

L'étude du frottis sanguin a révélé des anomalies dans 85,48% des cas. Ces anomalies morphologiques ont été prédominées par la présence des hématies en rouleaux. Il a mis en évidence une plasmocytose périphérique supérieure à 20 % chez 4 cas de leucémies à plasmocytes. (Figure 18).



**Figure 18 : Répartition des résultats des frottis sanguins**

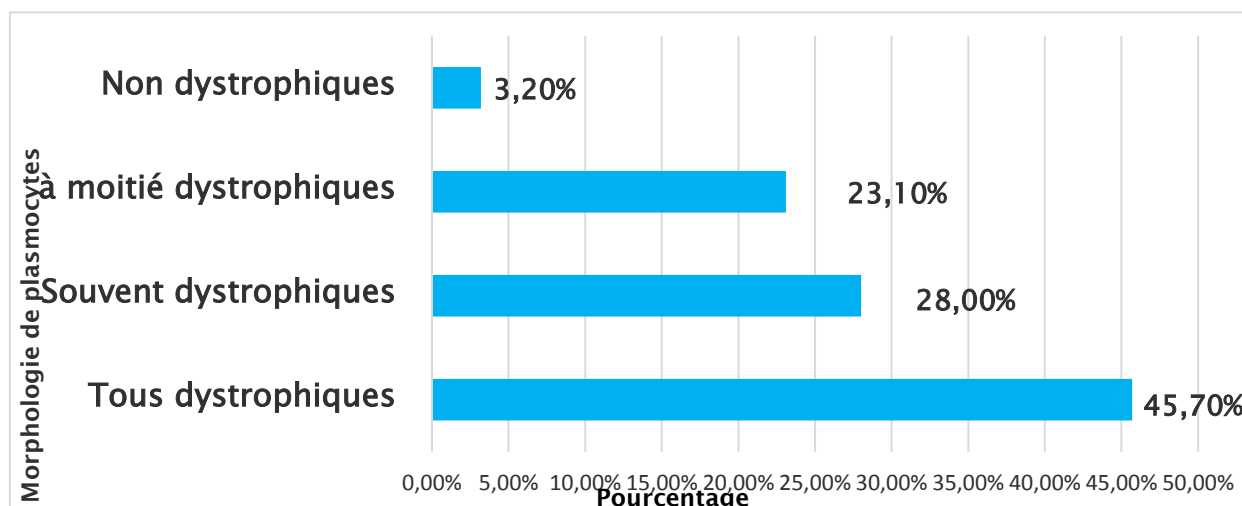
### **3. Myélogramme**

Le myélogramme a permis de définir le taux de plasmocytes et d'étudier leur morphologie.

#### **3.1. Taux de plasmocytes**

Le comptage cellulaire de la moelle osseuse ou myélogramme a été réalisé chez tous les patients, et a objectivé un pourcentage de plasmocytes supérieur à 10%, la majorité étaient des plasmocytes dystrophiques (noyau central, multinucléés, vacuolisés, flammés...) chez 96,8% des patients, et non dystrophiques chez 3,2%.





**Figure 19 : Répartition de la morphologie des plasmocytes**

#### **IV. Gammopathies monoclonales diagnostiquées :**

##### **1. Le myélome Multiple**

Dans notre étude nous avons colligé 55 cas de myélomes multiples, soit 88,7% de l'ensemble des gammopathies malignes. 41 patients étaient de sexe masculin et 14 de sexe féminin, soit respectivement 75% et 25% de l'ensemble des cas.

##### **2. La macroglobulinémie de Waldenström**

Dans notre série nous avons colligé 3 cas de MGW, soit 4,8% de l'ensemble de gammopathies monoclonales, dont 2 sujets de sexe masculin et 1 de sexe féminin, soit respectivement 66,7% et 33,3 % de l'ensemble des cas. La sex-ratio (H/F) est de 2.

##### **3. La leucémie à plasmocytes**

Quatre cas de leucémies à plasmocytes étaient diagnostiqués dans notre série, soit 6,5% ,3 hommes et 1 femme.



*DISCUSSION*



## **I. Rappels**

### **1. Immunoglobulines**

#### **1.1. Définition :**

Les gammaglobulines ou immunoglobulines sont des protéines animales glycosylées. Elles tiennent leur nom de leur migration à l'électrophorèse dans la zone  $\gamma$ . Elles sont synthétisées par les plasmocytes au sein de la moelle osseuse [27].

Les immunoglobulines (Ig) sont avant tout des glycoprotéines ayant une activité d'anticorps (Ac) ; c'est-à-dire qu'elles se lient spécifiquement à l'antigène (Ag) qui a provoqué leur synthèse. C'est en 1900 que l'Ac a été découvert par Paul Ehrlich.

Elles sont présentes :

- Sous forme soluble dans le plasma et dans de nombreuses sécrétions.
- Sous forme membranaire comme élément du récepteur de l'Ag à la surface des cellules B (BCR).

Elles forment une vaste famille dont les membres sont doués de propriétés biologiques diverses en plus de la fonction anticorps.

On les regroupe en 5 classes principales : IgG, IgA, IgM, IgD, IgE, par ordre de concentration décroissante dans le sérum humain normal [2].

#### **a. Propriétés :**

##### **❖ Physico-chimiques :**

Les Ig sont des molécules bipolaires : 2 pôles fonctionnels :

- Régions variables : impliquées dans les fonctions de reconnaissance de l'Ag.
- Région constante : responsable des fonctions effectrices.

A côté de cette dualité fonctionnelle, on a :

- Dualité structurale : constitution par 2 types de chaînes : légères et lourdes.
- Dualité génétique : 2 types de gènes codants chacun pour un type de chaînes.

On en a 5 classes : IgG, IgM, IgA, IgD, IgE, synthétisés par le lymphocyte B et surtout plasmocyte et peuvent être : intracellulaires – membranaires (=récepteurs d'Ag du lymphocyte) – sécrétées [2].

Leur migration dans la zone  $\gamma$  de l'EPS est à l'origine de l'appellation : gammaglobulines.

#### **b. Métaboliques :**

Elles sont synthétisées par des cellules spécifiques qui sont dans la moelle osseuse : les plasmocytes, dérivant des lymphocytes B activés. Cette synthèse est secondaire au contact de l'organisme avec une substance étrangère : antigène ou immunogène. Ces anticorps sont produits et sécrétés dans la circulation générale.

#### **c. Biologiques :**

La réponse immunitaire est spécifique ; une immunoglobuline (Ig) est spécifique de l'antigène (Ag) qui a déclenché sa synthèse. La spécificité est le plus souvent absolue [27].

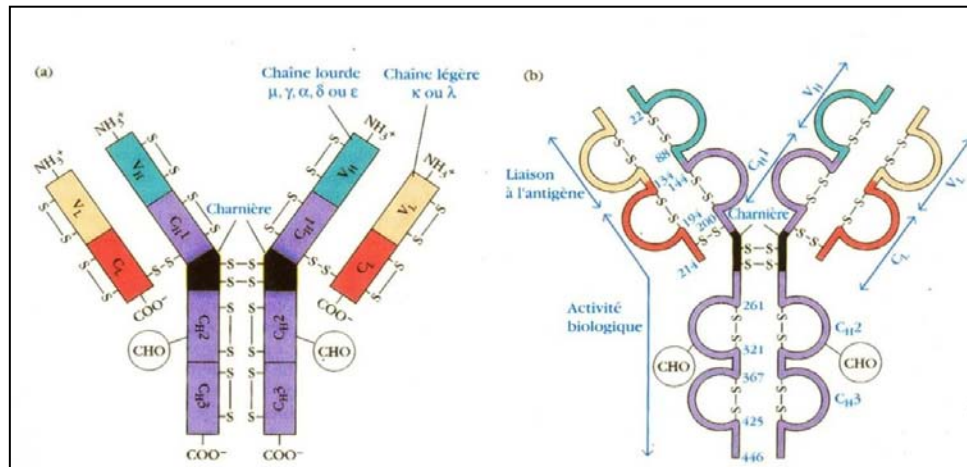
#### **1.2. Structure et types des immunoglobulines :**

L'unité de base d'un Ac (monogène d'Ig) comprend 4 chaînes polypeptidiques :

- Chaînes lourdes identiques (chaînes « H » pour Heavy).
- 2 chaînes légères identiques (chaînes « L » pour Light).

Ils se présentent sous la forme d'un Y avec un axe de symétrie entre les 2 chaînes lourdes (donc la molécule est symétrique [26]).

Les chaînes lourdes sont unies entre elles par un ou plusieurs ponts disulfures. Les chaînes légères sont unies aux chaînes lourdes par un pont disulfure très proche de l'extrémité carboxyterminale. Chaque chaîne comporte deux parties : une partie constante C-terminale et une partie variable N-terminale (figure 20).



**Figure 20 : Structure des immunoglobulines [26].**

Il existe deux types de chaînes légères : kappa et lambda. Les chaînes kappa représentent deux tiers des chaînes légères totales dans l'espèce humaine. La production quotidienne chez le sujet sain est de l'ordre de 500 mg à partir de plasmocytes de la moelle osseuse et des ganglions. La moelle osseuse normale contient environ 1% de plasmocytes. Quand la synthèse dépasse 10 à 30 g par jour, la réabsorption tubulaire est dépassée et les chaînes légères sont retrouvées dans l'urine [2]. Les valeurs normales ont été définies par la technique « freelite » par Katzmann [7]. Sur une population de sujets âgés de 21 à 90 ans. Le taux de chaînes légères kappa sérique est compris entre 3,3 et 19,4 mg/L et lambda entre 5,7 et 26,3 mg/L avec donc un rapport normal kappa/lambda compris entre 0,26 et 1,65. Dans l'urine les concentrations sont comprises entre 1,35 et 24,19 mg/L pour kappa et entre 0,24 et 6,66 mg/L pour les lambda soit un rapport kappa/lambda urinaire compris entre 2,04 et 10,37.

### 1.3. Méthodes diagnostiques

#### a. Electrophorèse des protéines sériques

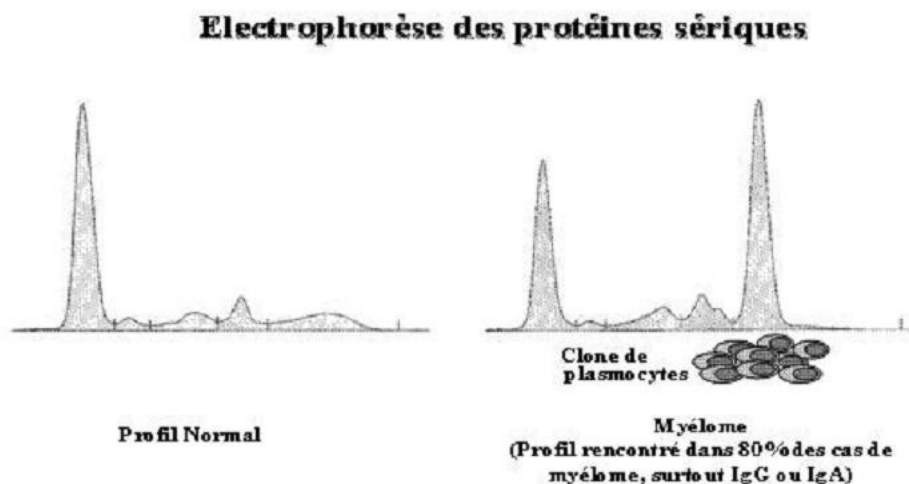
L'électrophorèse des protéines (ou des protides) est une méthode d'analyse d'un mélange de protéines par une électrophorèse sur gel. Elle repose sur la capacité des protéines chargées à migrer au travers des pores d'un gel lorsqu'on applique un courant électrique[26].

Pour détecter les protéines monoclonales, Tiselius et Kabat [27] ont d'abord démontré l'activité anticorps dans la fraction gamma globuline en utilisant la méthode électrophorétique « moving-boundary ». Cette méthode était plutôt encombrante, donc en 1951 l'utilisation de papier filtre comme support et de colorant ont permis la distinction sous forme de bandes distinctes. Plus tard, Grabar et Williams [29] ont inventé l'immunoélectrophorèse et 11 ans plus tard, l'immunofixation a été créée par Wilson [36]. De nos jours, l'électrophorèse des protéines sériques ou urinaires sur gel d'agarose est classiquement utilisée. Cette dernière est supérieure à celle sur acétate de cellulose pour la détection d'une paraprotéine sérique car elle peut détecter un composant monoclonal à une concentration inférieure à 50 mg/dL.

Les protéines sériques sont séparées en 5 fractions en tampon alcalin puis colorées par l'amidoschwartz. La durée totale de cette technique est d'environ 90 minutes pour un seul gel (correspondant à 15 ou 30 sérums).

Les anticorps sont trouvés dès  $\alpha_2G$ , mais la très grande majorité des anticorps sont portés par les  $\gamma G$  (gamma globulines).

Le résultat de l'électrophorèse a un aspect de frottis car il existe plein d'anticorps différents portés par les protéines du sérum.



**Figure 21:** Electrophorèse des protéines du sérum [26]

## **2. Gammopathies monoclonales :**

### **2.1. Définition**

Une immunoglobuline monoclonale (ou dysglobulinémie monoclonale communément appelée gammopathie monoclonale) se caractérise par la sécrétion augmentée et sélective d'une seule espèce moléculaire d'Ig sérique et/ou urinaire, causée par la prolifération incontrôlée d'un clone unique de cellules B, plasmocytaire ou lymphoplasmocytaire au niveau du tissu hématopoïétique. Elle est constituée soit d'une seule classe de chaîne lourde et d'un seul type de chaîne légère (Ig entière), soit d'un seul type de chaîne légère isolée (Ig incomplète), soit beaucoup plus rarement de fragments de chaînes lourdes d'une seule classe [2,3,6].

Sa recherche et sa caractérisation dans les liquides biologiques visent à affirmer son homogénéité de charge électrique et son homogénéité isotypique [4].

La découverte systématique d'une Igm est une situation médicale fréquente (1 % de la population générale), notamment chez le sujet âgé (plus de 3% des patients au delà de 50 ans, et jusqu'à 7 % de ceux de plus de 70 ans). Sa présence n'est pas systématiquement synonyme de malignité [2, 5,28].

Les GM constituent un groupe très hétérogène de maladies d'étiologies différentes. Elles peuvent, en effet, être regroupées schématiquement en trois grands cadres nosologiques :

- Les **gammopathies monoclonales malignes** (GMM), comptant essentiellement le myélome multiple (MM), la macroglobulinémie de Waldenström (MGW), les maladies des chaînes lourdes, l'amylose et les autres syndromes lymphoprolifératifs chroniques de type B,
- Les gammopathies monoclonales de signification indéterminée ou MGUS, abusivement appelées « bénignes », car elles peuvent évoluer vers la malignité. Elles représentent plus de 50 % des cas de GM.
- Certaines pathologies non lymphoïdes, décrites comme favorisant l'apparition de GM [4, 8,9].

## **2.2. Fréquence/Incidence**

Les immunoglobulinopathies monoclonales sont des hémopathies malignes fréquentes dans la population générale [3], constituant un problème de santé publique, à l'échelon mondial et également au Maroc [4].

Elles touchent environ 3% des sujets de plus de 50 ans [3,5]. Leur mise en évidence est de plus en plus fréquente au laboratoire en raison, d'une part du vieillissement de la population et d'autre part d'une considérable amélioration des techniques de diagnostic.

En pratique courante, il existe deux situations de découverte d'une GM, soit une découverte fortuite (plus des 80 % des cas), ou la présence de manifestations cliniques et/ou biologiques évocatrices d'une hémopathie maligne, d'une amylose... [6].

Le diagnostic des gammopathies monoclonales malignes repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et radiologiques, intégrant également la biologie moléculaire et la génétique.

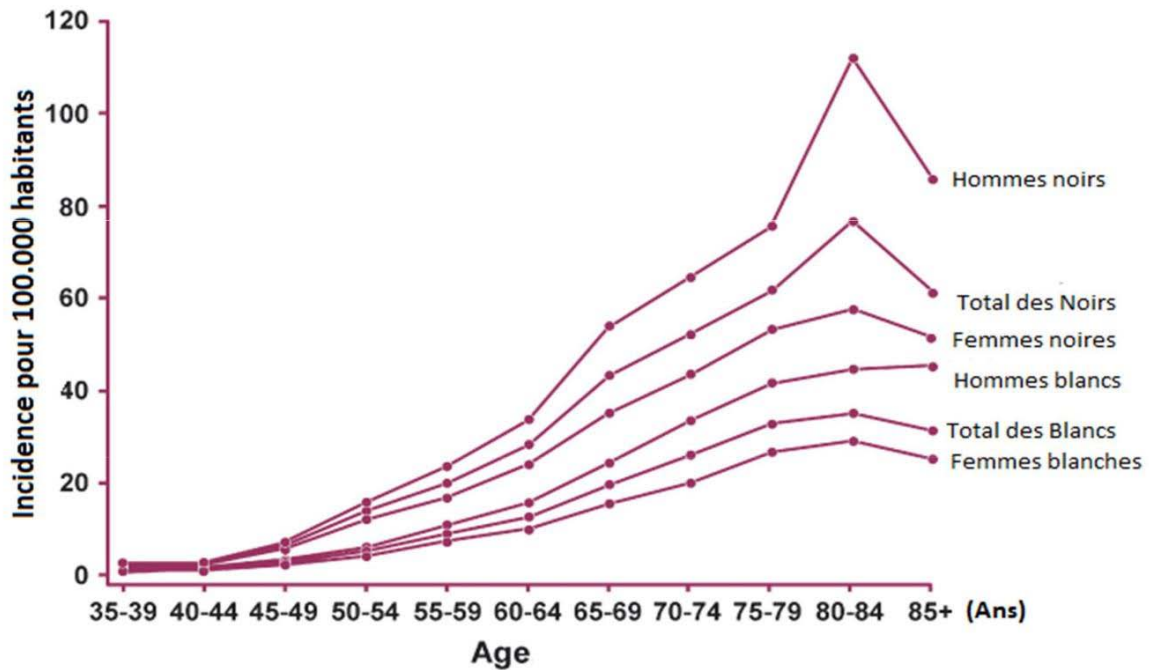
Au cours des dernières décennies, de nouveaux biomarqueurs sériques ont été développés pour la pratique de routine au laboratoire, comme le dosage des chaînes légères libres sériques et plus récemment le dosage des isotypes de chaînes lourdes et légères d'immunoglobulines (test Hevylite) [7].

Son incidence est variable dans le monde et varient en fonction de la maladie, En effet, La GMSI est la forme asymptomatique, elle représente 3% des GM chez les patients de plus de 50 ans [6].. En générale, les GMSI vont se transformer en pathologies hématologiques malignes dont le myélome multiple (MM), cette progression vers ces pathologies est de 1% par an.

La GM dans le MM représente en France 1 à 2% des cancers et 10 à 12% des pathologies malignes, avec environ 5400 nouveaux cas par an en France. En grande bretagne, il représente la seconde hémopathie maligne et le 18 ème cancer parmi tous les types de cancer. On estime que l'âge médian au moment du diagnostic du MM est de 70 ans, et il touche plus d'hommes (7 pour 100 000) que de femmes (4,5 pour 100 000), et les noirs plus que les blancs, ainsi, le taux de prévalence le plus élevé est observé chez les Afro-Américains, en particulier chez les personnes âgées de 80 à 84 ans et plus.



Le MM est une pathologie des personnes âgées dont les taux d'incidence augmentent avec l'âge à partir de 50 ans [16,25,27]. D'après les données du programme américain *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER) pour la période 1975–2003, l'incidence à la tranche d'âge 40–44 ans était de 1,4 pour 100.000 habitants. Elle a culminé à 37,1 pour 100.000 habitants pour la tranche d'âge de 80–84 ans (*figure 22*) [16].



**Figure 22 :** Evolution de l'incidence du myélome multiple avec l'âge : répartition selon le sexe et l'origine ethnique (Etats-Unis, 1975–2003)[16].

La MWG représente 1 à 2 % des hémopathies malignes et 6 % des syndromes lymphoprolifératifs B. L'âge moyen des patients au diagnostic est compris entre 63 et 68 ans.

Selon une étude américaine de 1998, l'incidence de MW est estimée à 3,4 par million d'habitants chez l'homme et à 1,7 chez la femme. Cette incidence augmente à 36,4 chez l'homme et à 16,4 chez la femme après 75 ans [36,38]. La fréquence de MW est plus élevée dans la population caucasoïde, seuls 5% sont négroïdes [39]. Il existe 20% de patients atteints d'une forme de MW familiale. De plus, 4.3% des patients avec une MW avaient une atteinte familiale par

cette pathologie, et ces malades ont un pronostic sombre par rapport aux malades avec une MW sans aucune histoire d'atteinte familiale [37,38].

La leucémie à plasmocytes représente entre 2 et 4% des patients atteints d'une maladie des cellules plasmatiques [5,27,35,36]. La LPp est une forme rare de leucémie qui survient d'emblée au diagnostic. A la différence, la LPs correspond à l'évolution possible dans 2 à 4 % des cas d'un myélome multiple à un stade avancé. Au sein des leucémies à plasmocytes, 60 à 70% sont des LPp et 30 à 40% sont des LPs [37]. Des données plus récentes suggèrent une augmentation de la proportion de LPs autour de 50% [36].

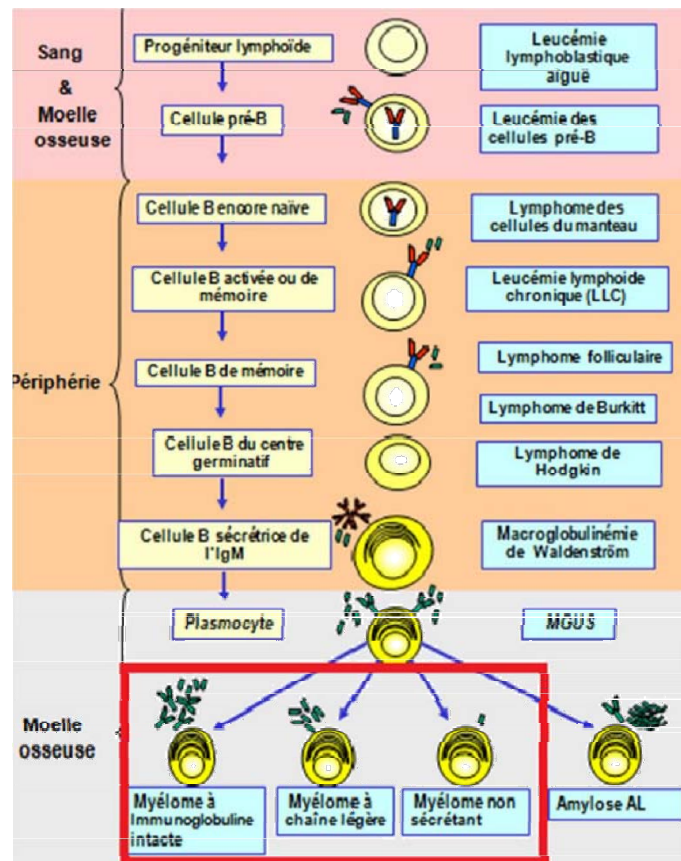
Au Maroc, il n'y a pas de chiffres officiels du fait de l'absence d'un registre national des hémopathies malignes en général et des GM en particulier. Les données sur les GM sont limitées par conséquent aux informations fournies par le corps médical dans les grands centres de Casablanca et Rabat. Selon le registre des cancers de rabat montre un nombre total de 271 cas de gammopathies monoclonales a été enregistré entre 2005 et 2019, soit une incidence brute de 14,1 pour 100 000 habitants [13]. Le registre des cancers du grand casablanca note 8,9% des hémopathies malignes parmi les cas du myélome multiple enregistrés dans la période s'étalant entre 2009–2014, le taux brut s'élevait à 10,4% pour 100000 chez les deux sexes [14].

### **2.3. Gammopathies monoclonales malignes :**

#### **a. Myélome multiple**

##### **a.1. Définition**

Le MM anciennement appelé maladie de kahler, est une hémopathie lymphoïde maligne caractérisée par la prolifération d'un clone plasmocytaire envahissant la moelle hématopoïétique, et produisant le plus souvent une Ig monoclonale complète ou non détectable dans le sang et /ou dans les urines [29].



**Figure 23** : Stade de maturation lymphopoiétique et localisation de la cellule B dont est issu le clone tumoral : le myélome provient d'un clone de plasmocytes proliférant au niveau médullaire [148].

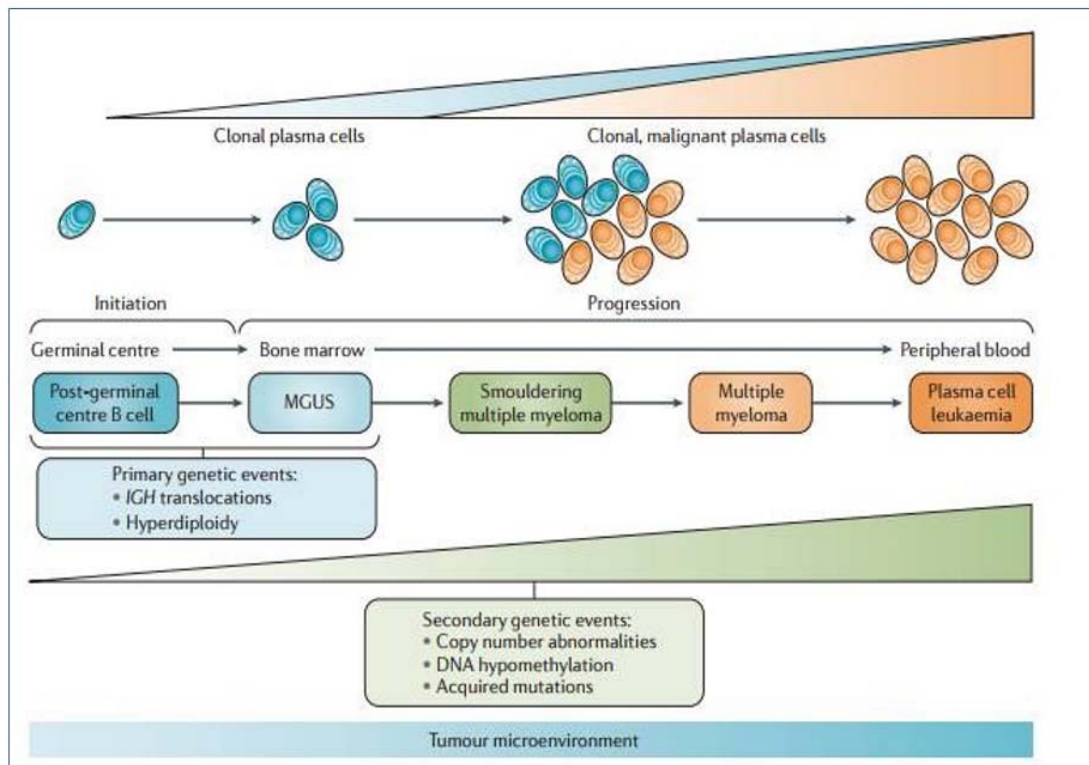
### a.2. Physiopathologie et Oncogénèse

La physiopathologie du myélome est encore mal définie. Les cellules tumorales sont des plasmocytes à durée de vie longue, de type post-germinatif, ayant subi la commutation de classe isotypique et les mutations hypersomatiques, d'où l'expression préférentielle d'IgG/IgA et le caractère exceptionnel des MM à IgM/IgD. Leur dépendance au microenvironnement médullaire est forte et cruciale pour leur survie [30].

Dans sa forme classique, l'émergence d'un MM suit une séquence progressive, de l'apparition d'une MGUS vers l'évolution en myélome indolent (SMM), puis en myélome symptomatique [30,31].

Le MM peut progresser vers des formes indépendantes de la moelle osseuse, telles que le MM extramédullaire et la leucémie à plasmocytes [31].

Cette hémopathie est la conséquence de plusieurs événements oncogéniques concernant la lignée lymphocytaire B. Un premier événement oncogénique (« primaire ») amorceur va conduire au statut MGUS, parmi ces altérations génétiques, les translocations chromosomiques impliquant les gènes de la chaîne lourde d'immunoglobulines (IGH) et l'hyperdiploïdie [31].



**Figure 24 : Le développement des gammopathies monoclonales [36].**

Plusieurs acteurs interviennent dans le MM : les plasmocytes et le microenvironnement cellulaire (cellules stromales mésenchymateuses, cytokines, lymphocytes T, ostéoblastes et ostéoclastes). Un élément crucial différenciant le MM symptomatique du myélome asymptomatique est le nombre de lésions ostéolytiques, résultant d'un déséquilibre entre ostéoblastogenèse et ostéoclastogenèse. En particulier, le système RANK/RANK ligand joue un rôle central : son activation signe l'entrée dans la maladie (elle n'existe pas au cours des MGUS) [32].

*a.3. Circonstances de découverte*

Les symptômes évoquant un MM [22,33] :

- Des douleurs osseuses ou rachidiennes typiquement persistantes non calmées par le repos ni par les antalgiques de palier I, II, ou III,
- Des fois, dans le cadre d'une urgence thérapeutique, notamment en cas de fractures pathologiques, en particulier vertébrales ; signes neurologiques compressifs médullaires ou radiculaires ; signes d'IR aiguë ; signes d'hypercalcémie,
- Plus rarement, des signes cliniques suivants : infection bactérienne récurrente ou persistante ; signes suggérant une amylose (syndrome du canal carpien, signes de neuropathie périphérique, syndrome néphrotique, signes d'insuffisance cardiaque, troubles du rythme, signes d'hypotension orthostatique, ...),
- Exceptionnellement, le MM symptomatique est révélé par un syndrome d'hyperviscosité sanguine (en particulier MM à IgA).

En l'absence de signes cliniques, un MM peut être suspecté au cours d'un bilan de santé ou d'un examen sanguin systématique. Les manifestations biologiques pouvant suggérer un MM sont :

- Une VS accélérée avec CRP normale (sauf en cas de myélome à chaînes légères). La VS est évocatrice si elle est très augmentée en l'absence de contexte inflammatoire ou infectieux évident ;
- Une anémie typiquement normochrome, normocytaire, arégénérative ;
- Une hyperprotidémie ;
- Une protéinurie ;
- Une hypercalcémie ;
- Une insuffisance rénale.

Le MM peut aussi être suspecté devant un examen d'imagerie :

- Réalisé pour une autre affection suggérant des lésions ostéolytiques ou d'allure tumorale ;
- Lors de la découverte d'une ostéoporose fracturaire.

#### *a.4. Critères diagnostiques*

En 2014, l'IMWG a revu les critères de diagnostic du MM [14]. Ainsi, pour affirmer le diagnostic de MM, il est nécessaire d'avoir mis en évidence l'excès de plasmocytes clonaux, donc tumoraux, soit par un envahissement médullaire par au moins 10 % de plasmocytes clonaux, soit par un plasmocytome osseux ou extraosseux prouvé par une biopsie. La clonalité doit être prouvée par une restriction des chaînes légères libres K ou  $\lambda$  en cytométrie de flux ou en immunohistochimie. La présence d'une protéine monoclonale dans le sang ou dans les urines n'est plus un critère diagnostique obligatoire, ni son taux [25].

Le diagnostic de MM actif (anciennement myélome symptomatique) est retenu devant [14,34] :

- Une Plasmocytose médullaire clonale  $\geq 10\%$ , ou un plasmocytome osseux ou extraosseux prouvé par une biopsie ;
- Et la Présence d'au moins un événement définissant le myélome (Myeloma Defining Event), notamment :

Une Atteinte d'organe cible attribuable à la prolifération plasmocytaire, ou critères « **CRAB** » (acronyme pour calcemia, renal disease, anemia, bone lesions. Les patients répondant aux critères CRAB sont le plus souvent cliniquement symptomatiques) :

- HyperCalcémie : calcémie  $> 2,75$  mmol/L ( $> 110$  mg/L) ou plus de  $0,25$  mmol/L ( $10$  mg/L) au-dessus de la limite supérieure normale,
- Insuffisance Rénale : un débit de filtration glomérulaire (DFG) mesuré ou estimé (MDRD, CKD-EPI)  $< 40$  ml/min, ou un taux de créatinine sérique  $> 177$   $\mu$ mol/L ( $> 20$  mg/l),

- Anémie : Taux d'hémoglobine < 10 g/dL ou plus de 2 g/dL en dessous de la limite inférieure normale,
- Des Lésions osseuses (Bone disease) : une ou plusieurs lésions ostéolytiques sur les radiographies standards du squelette entier, un scanner, ou un TEP-scan. Image à l'emporte-pièce (crâne), tassements ou fractures vertébrales (figure 27).



**Figure 25** : Images radiologiques montrant l'ostéocondensation diffuse de hanche et les plages multiples d'ostéolyse sur crâne [14].

- ❖ Et/ou présence d'au moins un biomarqueur de malignité suivant :
  - Une plasmocytose médullaire clonale supérieure ou égale à 60 %,
  - Un Rapport chaînes légères libres (FLC) impliquées/non impliquées  $\geq 100$
  - Plus qu'une lésion focale d'au moins 5 mm sur une IRM. La mise à jour des critères a porté sur les points suivants [14,25,35] :
    - La définition de l'IR, qui est un des critères CRAB, est précisée avec ajout d'une valeur seuil de la clairance de la créatinine (<40ml/min),
    - La présence d'un composant monoclonal sérique ou urinaire n'est plus nécessaire pour poser le diagnostic de MM. Cela permet de prendre en compte les myélomes non sécrétants. Bien entendu, le composant monoclonal reste indispensable pour le suivi évolutif des patients,

- L'intégration des nouvelles techniques d'imagerie morphologique (scanner corps entier faibles doses) et fonctionnelle (IRM et TEP-scanner). Leurs sensibilités et spécificités sont nettement supérieures à celles des radiographies standards,
- L'introduction de nouveaux critères définissant un MM actif (une plasmocytose  $\geq 60\%$ , ou un rapport  $K/\lambda \geq 100$ , ou la présence d'au moins deux lésions focales osseuses en IRM), constituent en effet trois facteurs associés à un très haut risque (supérieur à 80 %) d'apparition d'une atteinte d'organe ou d'un événement osseux lié au myélome dans les deux ans suivant le diagnostic.

La révision des critères diagnostiques du MM a permis également de reclasser 10 à 15% d'anciens myélomes indolents vers la catégorie MM, avec comme conséquence l'initiation plus rapide d'un traitement [36].

#### *a.5. Diagnostics différentiels*

Plusieurs maladies peuvent mimer les symptômes cliniques ou les manifestations biologiques du MM. Par conséquent, un diagnostic positif de MM doit exclure de manière certaine toutes les étiologies différentielles possibles. Il est également important de distinguer entre la MGUS et le MM actif.

##### ❖ MM indolent

Il est important de différencier le MM actif, du myélome indolent (Smoldering multiple myeloma : SMM) qui est le versant asymptomatique du MM. Les deux critères suivants doivent être présents [14] :

- Protéine monoclonale sérique (IgG ou IgA)  $\geq 30$  g/L ou protéine monoclonale urinaire  $\geq 500$  mg/24 h et/ou plasmocytose médullaire clonale comprise entre 10 % et 60 %,
- Absence d'événements définissant le myélome décrits ci-dessus ou l'amylose AL.



Le SMM représente un stade intermédiaire entre la MGUS et le MM [37]. Le risque de progression en forme symptomatique est de 10% par an pour les cinq premières années. Ce taux décroît à 3% pour les années suivantes, puis rejoint le risque de progression des MGUS de 1 % par an pour les dix années suivantes [38]. Les recommandations préconisent de ne pas traiter le MM indolent, d'autant plus que les patients à haut risque évolutif sont actuellement classés en MM actif [25].

Une surveillance biologique (NFS, calcémie, créatininémie, EPS, recherche de protéinurie de Bence-Jones et dosage des chaînes légères libres sériques) sera mise en place **tous les 6 mois pendant les deux premières années** suivant le diagnostic, **puis tous les ans** en cas de stabilité [25,39].

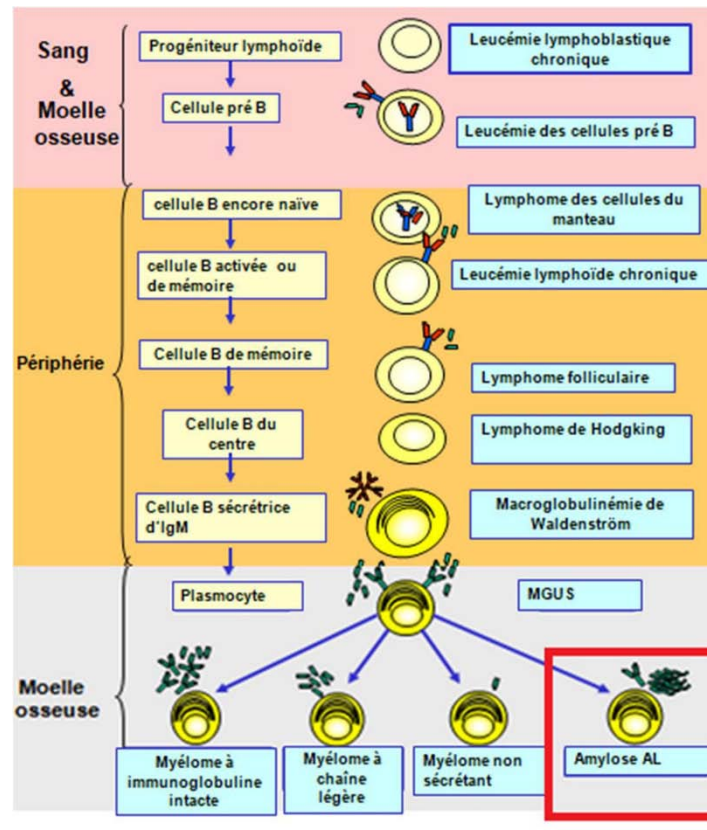
**Le tableau III; Résumé les critères de diagnostic du MM et autres GM selon l'IMWG 2014. du myélome multiple et autres GM (d'après [14]).**

MGUS		SMM IgG ou IgA $\geq$ 30g/L	MM
Composant monoclonal sérique ou urinaire	Pic < 30g/L	OU Protéinurie monoclonale urinaire $\geq$ 500 mg/24h	-
	ET	OU	
Plasmocytose médullaire	< 10%	Entre 10 % et 60 %	$\geq$ 10% OU Plasmocytome prouvé histologiquement
	ET	ET	ET
Critères CRAB et /ou nouveaux biomarqueurs de malignité	Absence	Absence	Au moins un critère

❖ Amylose AL

L'amylose AL est une pathologie rare liée à la sécrétion d'une chaîne légère libre monoclonale d'Ig formant des dépôts sous formes de fibrilles qui peuvent atteindre plusieurs organes comme le rein, le cœur, le système nerveux périphérique, le tube digestif ou plus

rarement les parties molles comme les muscles . Cette dernière, une fois déposée, engendre une toxicité des tissus (*figure 6*) [40,41,42].



**Figure 26:** Stade de maturation lymphopoiétique et localisation de la cellule B auxquels est rattaché le clone tumoral : l'Amylose AL systémique provient d'un clone de plasmocytes proliférant au niveau médullaire[147].

Le diagnostic de MM doit être écarté, car parfois les amyloses AL peuvent comporter un excès de plasmocytes. Cependant une amylose AL peut aussi compliquer l'évolution de 5 à 10 % des MM [25,43].

Le diagnostic de l'amylose AL systémique primitive repose sur la présence de tous les critères suivants [14,25] :

- Tableau clinique compatible avec une amylose (atteinte rénale, cardiaque, hépatique, digestive, neuropathie périphérique, ...).

- Coloration rouge Congo positive sur une biopsie (biopsie d'organe, de graisse, ostéoméduillaire, ...).

❖ Gammopathies monoclonales avec retentissement rénal

Deux catégories d'atteintes rénales associées aux GM sont à différencier, selon le caractère prolifératif ou non du clone B sous-jacent [45,46].

La première catégorie regroupe les néphropathies survenant toujours dans un contexte de forte masse tumorale avec production de grandes quantités d'Ig monoclonales, dont l'exemple typique est la néphropathie à cylindres myélomateux [46].

La deuxième catégorie regroupe les néphropathies survenant le plus souvent dans un contexte de clone B indolent, de faible malignité, mais pourtant dangereux en raison de la toxicité rénale de l'Ig monoclonale sécrétée. Ces dernières ont récemment été regroupées sous le nom de gammopathie monoclonale de signification rénale ou « GMSR » (MGRS : monoclonal gammopathy of renal significance) [47]. Cette définition a été introduite pour délimiter le spectre des atteintes rénales associées aux GM autrefois dites de signification indéterminée, et souligner l'importance d'une chimiothérapie ciblant le clone B sous-jacent pour préserver le pronostic rénal, malgré l'absence d'indication purement hématologique [45].

La classification des MGRS est basée sur le type d'atteinte, glomérulaire ou tubulaire, et sur le caractère organisé ou non des dépôts ou inclusions d'Ig monoclonales en microscopie électronique [45, 47,48].

#### **a.6. Formes cliniques**

❖ Formes selon l'immunoglobuline monoclonale

Les MM peuvent être définis selon le type de l'IgM et par ordre décroissant de fréquence, on individualise :

- Les myélomes à IgG (55%) [25]
- Les myélomes à IgA (25%) [25]

- Les myélomes à chaîne légère (10% à 15% des MM) [49]. Ceux-ci présentent les caractéristiques suivantes [25,50]

Le myélome à chaîne légère (MCL) se caractérise par l'excrétion uniquement de CLL sans chaînes lourdes associées.

Il ne s'accompagne habituellement pas de pic monoclonal sérique. L'EPS montre le plus souvent une hypogammaglobulinémie, dans des cas exceptionnels on peut observer un petit pic monoclonal sérique, fait de chaînes légères, lorsque la quantité de CL sécrétée est très importante.

L'IF révèle la présence de CLLm parfois dans le sang mais presque toujours dans les urines avec des difficultés de dépistage. En effet la suspicion d'un MCL sera basée sur la visualisation d'une seule bande de précipitation au niveau de l'un des immunosérums antichaînes légères K ou  $\lambda$  (première IF).

Le diagnostic d'un MCL ne pourra être posé qu'en recommençant une deuxième IF en utilisant deux types d'antisérums, l'un dirigé contre les deux formes liées et libres et l'autre dirigé contre les formes libres de chaînes légères. La visualisation d'une bande colorée dans la piste contenant les antisérums dirigés contre les formes libres sans correspondance avec une chaîne lourde qui montrera la présence de CLL dans le sang.

Le MCL se complique souvent d'IR surtout si la protéinurie de Bence Jones est importante. Le dosage des chaînes légères libres sériques est l'examen de référence pour le suivi des patients et l'évaluation de la réponse au traitement.

- Les myélomes à IgD :

Le myélome à IgD est une entité rare, ne représentant que 1 à 2 % de l'ensemble des myélomes [51], le plus fréquemment de sous-type lambda [52].

Il atteint préférentiellement les sujets jeunes de sexe masculin. Cependant quelques cas ont été rapportés chez le sujet âgé [51].

Le diagnostic du MM à IgD doit être évoqué chez un sujet jeune présentant un pic monoclonal à l'EPS et des manifestations extra-osseuses telles que l'anémie et l'atteinte rénale [53].

Le taux élevé d'atteinte rénale est dû à une importante protéinurie de type Bence-Jones (traduisant l'excès de production des chaînes légères par les plasmocytes) et à l'amyloïdose présente dans 19% des cas [52].

Selon la littérature le myélome à IgD se distingue par la sévérité de ses signes cliniques et par son pronostic très défavorable [53].

➤ Les myélomes non sécrétants (ou non excrétants)

Il s'agit d'un type de myélome rarement rencontré en pratique quotidienne, puisqu'il représente uniquement 2% des cas de myélome [25].

Les examens de dépistage classiques que constituent l'EPS, l'IF avec les antisérums classiques et le dosage des CLL d'Ig ne suffisent pas pour caractériser ce type de myélome. Avant de conclure à un myélome non excrétant, il est nécessaire d'éliminer les formes rares de myélome à IgD ou IgE en réalisant une IF avec les antisérums spécifiques [54].

Le diagnostic est essentiellement posé sur le tableau clinique où dominant l'AEG et les douleurs osseuses dues à l'ostéolyse. Il repose sur l'étude de la moelle osseuse (plasmocytose >10%) et il est confirmé par une analyse immunohistochimique de la biopsie ostéo-médullaire [54,55].

### **a.7. Formes particulières de MM**

❖ Myélome ostéocondensant

Le myélome ostéocondensant se traduit par des lésions ostéocondensantes plurifocales ou, plus souvent, par une ostéocondensation diffuse. C'est une forme exceptionnelle (3-4% des MM) pour laquelle on retrouve chez 30 à 50% des patients une polyneuropathie, ce qui est normalement rare dans le MM (environ 3% des cas). Un myélome ostéocondensant peut s'intégrer dans un syndrome POEMS [25,42].

❖ Syndrome POEMS

Le syndrome POEMS est souvent découvert à l'occasion d'une polyneuropathie sensitivomotrice, diffuse et progressive. Il touche majoritairement les sujets masculins, et s'exprime par différentes signes cliniques et biologiques [25,56] :

- **P** : Polyneuropathie sensitivomotrice (Polyneuropathy),
- **O** : Organomégalie (hépatomegalie et splénomégalie) (Organomegaly),
- **E** : Endocrinopathie (Endocrinopathy),
- **M** : Présence d'une protéine monoclonale (M-spike),
- **S** : Lésions cutanées (skin disease).

Les lésions osseuses sont quasi constantes mais, à la différence du MM, elles sont habituellement condensantes, sous forme de plasmocytomes. Même si la physiopathologie du syndrome POEMS reste mal connue, ce syndrome pourrait être lié à la production par le clone plasmocytaire de diverses cytokines augmentant la perméabilité vasculaire et pro-angiogéniques, comme le vascular endothelial growth factor (VEGF) [25, 56,57].

Le diagnostic de POEMS doit être évoqué devant une polyneuropathie et une immunoglobuline monoclonale à chaîne légère lambda. Cela doit faire pratiquer un dosage de VEGF dont les taux sériques sont pratiquement toujours élevés et rechercher des lésions osseuses condensantes [56,58].

❖ Plasmocytomes solitaires

Les plasmocytomes solitaires sont des tumeurs plasmocytaires isolées [58]. Ils constituent des tumeurs rares, représentant moins de 10% des cas d'hémopathies plasmocytaires. On distingue classiquement deux entités distinctes en rapport avec la localisation tumorale : soit l'os (plasmocytome solitaire osseux) ou le tissu mou (plasmocytome solitaire extra-osseux) [25, 58,59].

Les plasmocytomes osseux touchent majoritairement les hommes à un âge médian de 55 ans. L'âge au moment du diagnostic est approximativement de 10 ans de moins que celui du

myélome multiple [25, 60,61]. Leurs critères diagnostiques ont évolué au fil du temps et sont maintenant plus stricts (**Tableau IV**). Une évolution vers le MM a lieu dans un délai allant de 2 à 15 ans, ce qui justifie un suivi à long terme des patients [25,59]. Les plasmocytomes solitaires osseux sont souvent considérés comme une forme précoce de MM, mais la stabilisation de l'Ig monoclonale à un taux faible après radiothérapie évoque le retour à un état de GMSI. La médiane de survie est d'environ 10 ans [25].

Les plasmocytomes solitaires extra-osseux sont des tumeurs souvent développées au niveau des voies respiratoires supérieures (fosses nasales, amygdales, nasopharynx, sinus) ou du tractus digestif. Leur traitement repose sur l'utilisation d'une radiothérapie localisée. Il est à noter que le pronostic est meilleur que celui des plasmocytomes osseux solitaires [25,58].

**Tableau IV : Critères diagnostiques des plasmocytomes solitaires d'après [14,25].**

Nom	Définition
Plasmocytome osseux solitaire	<b>Tous les critères doivent être présents :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Foyer unique de destruction osseux secondaire à des plasmocytes monoclonaux formant une masse, prouvé par biopsie</li><li>- Aucune Ig monoclonale sérique ou urinaire (ou en petite concentration)</li><li>- Moelle osseuse normale</li><li>- Imagerie osseuse normale en dehors de cette lésion osseuse</li><li>- Absence d'atteinte d'organe cible imputable à la prolifération plasmocytaire en dehors de cette lésion osseuse</li></ul>
Plasmocytome extraosseux solitaire	<b>Tous les critères doivent être présents :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Tumeur extraosseuse secondaire à des plasmocytomes monoclonaux, prouvée par biopsie</li><li>- Aucune Ig monoclonale sérique ou urinaire (ou en petite concentration)</li><li>- Moelle osseuse normale</li><li>- Imagerie osseuse normale en dehors de cette lésion osseuse</li><li>- Absence d'atteinte d'organe cible imputable à la prolifération plasmocytaire</li></ul>

❖ Leucémie à plasmocytes

La leucémie à plasmocytes est une affection rare révélant un tableau clinique et hématologique grave [25,62], caractérisée par la prolifération maligne de plasmocytes dans la moelle osseuse et le sang périphérique [88]. C'est **une forme rare de MM**, définie par la présence de plus de 20 % de plasmocytes ou un nombre de plasmocytes circulants supérieur à 2 G/L dans le sang circulant [58, 63,64].

Il en existe deux variantes, la forme primitive (60 % des cas) est observée de novo chez des patients qui n'ont présenté aucun signe préalable de myélome, tandis que la forme secondaire (40 % des cas) consiste en la transformation leucémique d'un MM déjà connu, et constituera dans ce cas l'évolution ultime de la pathologie qui est en générale en rechute ou réfractaire (seulement 1 % des MM évolueront vers une leucémie plasmocytaire secondaire).

❖ Pronostic

Le pronostic du MM est globalement péjoratif [25]. Au cours des 15 dernières années, une amélioration très significative de la survie globale a été observée chez les malades atteints de MM, principalement en raison de la disponibilité de nouvelles stratégies thérapeutiques et l'utilisation de nouveaux traitements [65]. L'espérance de survie médiane est comprise entre 5 et 7 ans [66]. Cependant cette survie est très variable allant de quelques semaines jusqu'à plus de quinze ans [65]. Cette hétérogénéité de survie résulte de l'existence de plusieurs facteurs pronostiques liés à l'hôte, la masse tumorale (stade), les anomalies cytogénétiques et la réponse au traitement [66,67]. Des scores pronostiques ont été établis afin de définir le stade de la maladie, évaluer le profil évolutif des patients et prédire la survie individuelle des patients.

❖ Classifications pronostiques

La classification historique de Salmon et Durie évalue l'importance de la masse tumorale dans le MM et repose sur des critères biologiques et cliniques simples (la calcémie, taux d'Hb, taux d'Igm et l'absence ou la présence de lésions osseuses).



Les patients sont classés en trois stades selon l'importance de la masse tumorale, et en deux sous-groupes selon l'état de la fonction rénale (**Tableau V**) [68].

**Tableau V : Classification de Salmon et Durie [68].**

Stade	Critères	Masse tumorale ( $\times 10^{12}$ cellules / $m^2$ )
I	<b>Tous les critères suivants sont présents :</b>	< 0,6 (faible)
	1. Hémoglobine > 10g/dl	
	2. Calcémie normale ( $\leq$ 120 mg/l)	
	3. Os normal ou un seul plasmocytome osseux (0-1)	
	4. Taux faible d'immunoglobuline monoclonale:	
	a. IgG < 50 g/l	
	b. IgA < 30 g/l	
	c. Protéinurie monoclonale < 4 g/24 h	
II	Aucun des critères du stade I, ni ceux du stade III	0,6 – 1,20 (intermédiaire)
III	<b>Présence d'au moins un des critères suivants :</b>	>1.20 (forte masse)
	1. Hémoglobine < 8,5 g/dl	
	2. Calcémie > 120 mg/l	
	3. Des lésions osseuses multiples (>3 lésions)	
	4. Taux élevé d'immunoglobuline monoclonale:	
	a. IgG > 70 g/l	
	b. IgA > 50 g/l	
	c. Protéinurie monoclonale > 12 g/24 h	
<b>Sous-classification selon la fonction rénale</b>		
A	Créatininémie < 20 mg/l (Fonction rénale normale)	
B	Créatininémie $\geq$ 20 mg/l (Fonction rénale anormale)	

Une mise à jour de cette classification a été proposée en 2003 par l'international Myeloma foundation, appelée « Durie /Salmon Plus » [69,70]. Cette classification consensuelle inclut les critères classiques du score de Salmon et Durie et propose d'intégrer des nouvelles

techniques d'imagerie telles que l'IRM pelvi-rachidienne ou TEP-scanner, pour mieux détecter les lésions osseuses et apprécier l'extension et la sévérité du MM [69, 70,71] (**Tableau VI**).

**Tableau VI : Classification de Durie/Salmon Plus [69, 70,71].**

Stade	Intégration de l'IRM et /ou du FDG-PET scanner
IB*	<5 lésions focales ; infiltration diffuse faible
II A/B*	5-20 lésions focales ; infiltration diffuse modérée
III A/B*	>20 lésions focales ; infiltration diffuse sévère
<b>*A-Créatininémie &lt; 20 mg/l ; Absence d'atteinte extra-médullaire</b>	
<b>*B-Créatininémie &gt; 20mg/l et/ou présence d'atteinte extra-médullaire sur l'IRM ou le PET- scan</b>	

Un nouvel indice pronostique international, l'International Staging System (ISS), a été établi et détermine trois stades de la maladie en fonction de deux paramètres biologiques prédictifs de la durée de survie : la  $\beta_2$ -microglobuline sérique et l'albuminémie (**TableauVII**) [72].

**TableauVII : Score pronostique international (ISS) [72].**

	Stade I	Stade II	Stade III
Critères	$\beta_2$ -microglobuline < 3,5 mg/l ET Albumine $\geq$ 35 g/l	Ni stade I, ni stade III	$\beta_2$ -microglobuline $\geq$ 5,5 mg/l
Survie médiane (mois)	62 mois	44 mois	29 mois

Ce score a été révisé en 2015 par l'IMWG (score R-ISS), il ajoute aux anciens paramètres du score ISS, le taux de LDH et l'absence ou l'existence de trois types d'anomalies cytogénétiques de haut risque détectées par la technique d'hybridation in situ en fluorescence (FISH) (**Tableau VIII**).

Le score R-ISS I correspond à un ISS I, une cytogénétique de risque standard et des LDH normales. Le score R-ISS III correspond à un ISS III associé à une cytogénétique à haut risque ou des LDH élevées. Le score R-ISS est de II dans toutes les autres situations [98]. La survie globale selon le score R-ISS est présentée sur la **figure 28**.

Tableau VIII : Score révisé de l'ISS (R-ISS) d'après [73].

Facteurs pronostiques	Critères
<b>Score ISS</b>	
I	$\beta_2$ -microglobuline < 3,5 mg/IET Albumine $\geq$ 35 g/l
II	Ni stade I, ni stade III
III	$\beta_2$ -microglobuline $\geq$ 5,5 mg/l
<b>Anomalies cytogénétiques par FISH</b>	
Haut risque	Présence d'une délétion (17p) et/ou d'une translocation t (4 ;14) et/ou d'une translocation t (14;16)
Risque standard	Pas d'anomalie cytogénétique de haut risque
<b>LDH sériques</b>	
Normales	Inférieures à la valeur seuil
Elevées	Supérieures à la valeur seuil
<b>Score R-ISS</b>	
I	Score ISS à I et cytogénétique de risque standard et LDH normales
II	Ni R-ISS I, ni R-ISS III
III	Score ISS à III et soit cytogénétique à haut risque, soit LDH élevées

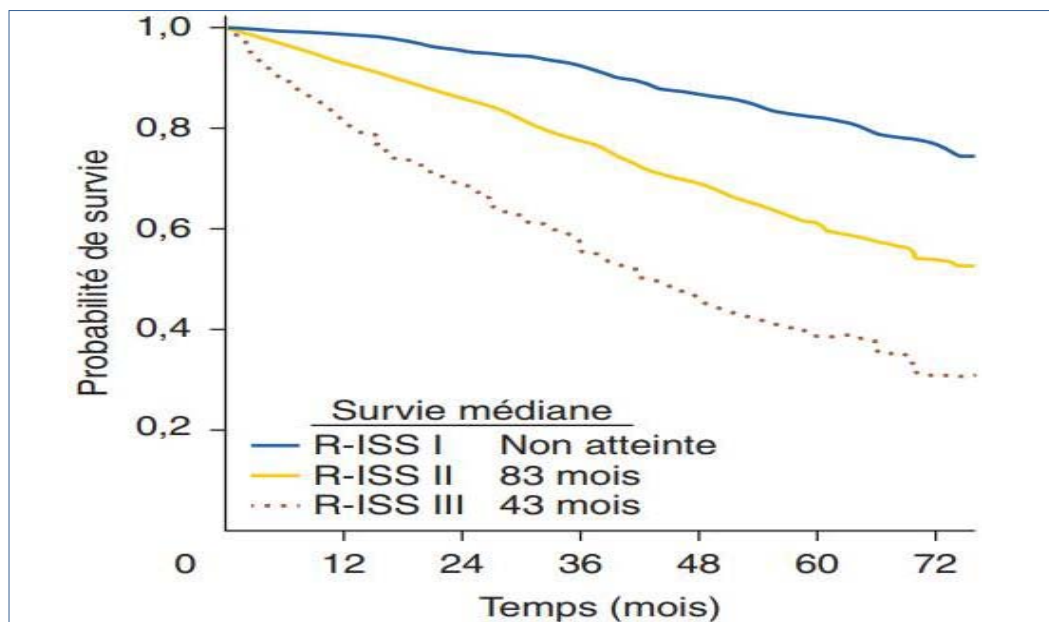
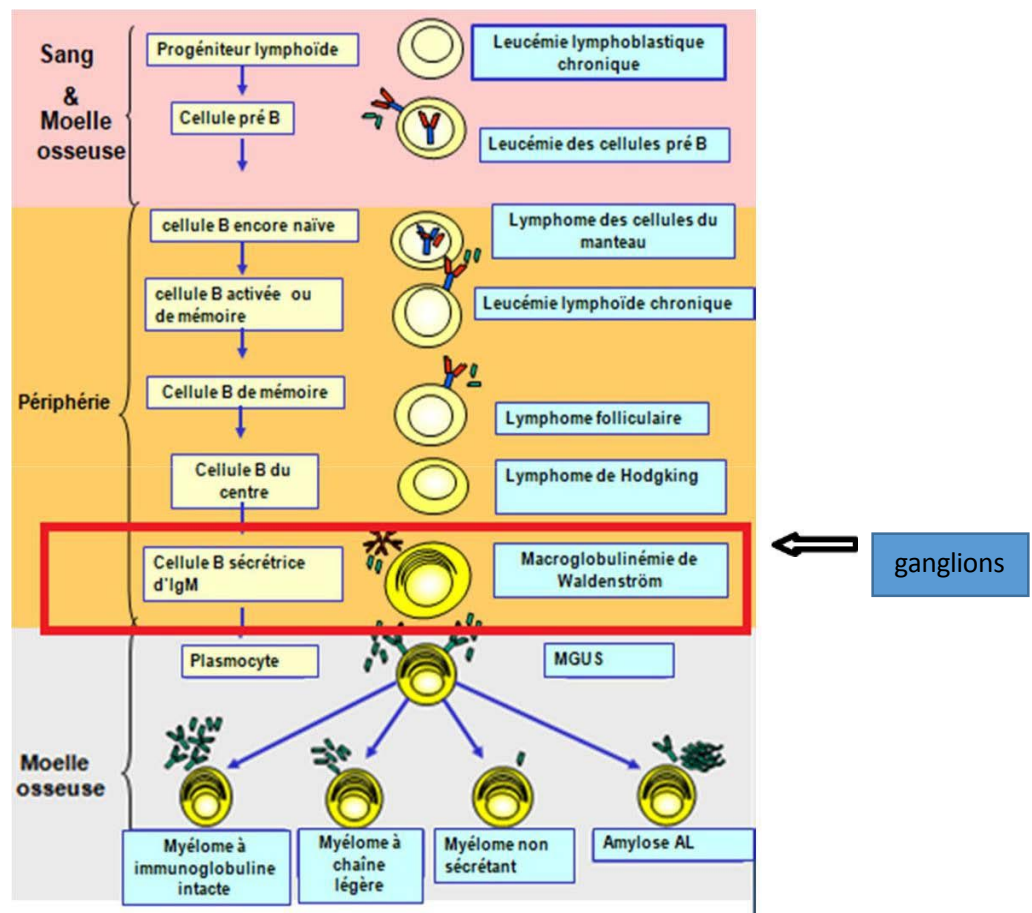


Figure 27 : Courbe de survie globale selon le score R-ISS [25].

## b. Macroglobulinémie de Waldenström

### b.1. Définition

La macroglobulinémie de Waldenström (MGW) est un syndrome lymphoprolifératif chronique B caractérisé par une infiltration lymphoplasmocytaire de la moelle osseuse et une Ig monoclonale sérique de type M (IgM) [78]. Selon la classification de l'OMS en 2016, la MGW correspond à un lymphome lympho-plasmocytaire [79] .



**Figure 28:** Stade de maturation lymphopoiétique et localisation de la cellule B dont est issu le clone tumoral : la maladie de Waldenström provient d'un clone des cellules B sécrétrices d'IgM en périphérie (au niveau ganglionnaire) [147].

Historiquement, cette hémopathie a été décrite pour la première fois en 1944 par Jan Gösta Waldenström qui rapportait deux patients avec une épistaxis, des adénopathies, une anémie, une fibropénie et une hypergammaglobulinémie [13].

## **b.2. Etiologie et pathogenèse**

Au cours de MGW, le clone lymphocytaire B prolifère et mûrit de manière le plus souvent parallèle. Le lymphocyte B tumoral conserve sa capacité de maturation en plasmocytes. Ce qui explique l'infiltration lymphoïde polymorphe (lymphocyte, lymphoplasmocyte, plasmocyte) [80].

L'IgM monoclonale donne une dimension unique à cette pathologie, du fait de ses propriétés physico-chimiques (haut poids moléculaire et capacité à polymériser en pentamère) et antigéniques [81].

Le séquençage du génome complet des cellules tumorales de 30 patients avec une MGW a permis d'identifier une mutation **L265P** du **gène MYD88** (Myeloid Differentiation primary response 88) [82].

Les études de validation ont montré la présence de la mutation MYD88 dans environ 90% des cas de MGW et dans la moitié des cas de MGUS à IgM, ce qui confirme son importance en tant qu'évènement oncologique primordial [83, 84,85].

Un autre gène muté, le **CXCR4** (chemokine receptor type 4), a aussi été découvert dans 30% des cas de MGW. Ces découvertes pathogénétiques ont servi de base à l'exploration d'un vaste spectre de cibles pour de nouveaux agents thérapeutiques [86,87].

La stimulation antigénique chronique peut-être également considérée comme un des facteurs étiologiques de la MGW. En effet, le risque de MGW est trois fois plus important, chez les porteurs du virus de l'hépatite C chronique [88].

En fin, les aberrations chromosomiques récurrentes incluent les délétions 6q et 11q ainsi que la trisomie 4 [89].

## **b.3. Manifestations cliniques**

La MGW a des manifestations cliniques hétérogènes. Sa découverte peut être fortuite ou en présence de symptômes liés à l'infiltration tumorale ou à l'activité anticorps de l'IgM [90,91].

Il existe deux types majeurs de symptômes [15,91]:

- Ceux liés à l'infiltration des organes par les lymphocytes tumoraux, à savoir les adénopathies, l'organomégalie (hépatosplénomégalie) et l'infiltration médullaire entraînant des cytopénies, l'anémie et la thrombopénie étant les plus fréquentes ;

- Ceux liés à la production de l'IgM, notamment le syndrome d'hyperviscosité et ses conséquences, la neuropathie périphérique (NP), l'anémie hémolytique à agglutinines froides, la cryoglobulinémie de type II et l'amyloïde de type AL.

**a. Critères diagnostiques**

D'après les critères révisés par l'IMWG en 2014, le diagnostic de la MGW associe un taux de paraprotéine supérieur à 30 g/L, une infiltration médullaire par des lymphoplasmocytes clonaux supérieure à 10% et la présence de symptômes cliniques liés à la paraprotéinémie IgM (syndrome d'hyperviscosité, anémie hémolytique à agglutinines froides, neuropathie périphérique et amyloïdose AL) [15].

**Tableau IX: Critères diagnostiques pour classer les macroglobulinémies essentielles et la maladie de Waldenström[149].**

	MW symptomatique	MW asymptomatique	IgM monoclonale bénigne symptomatique	IgM monoclonale bénigne asymptomatique
IgM sérique	+	+	+	+
Infiltration médullaire en morphologie	+	+	-□	-□
Symptômes liés à l'infiltration tumorale	+	-	-	-
Symptômes liés à l'IgM	+	-	+	-

□ Chez certains patients, l'infiltration médullaire peut être authentifiée par des techniques plus sensibles comme la cytométrie en flux ou la PCR en l'absence d'infiltration morphologique de la moelle.

Il est à noter que, les cas de MGW remplissant les critères biologiques, mais asymptomatiques sont considérés comme ayant une MGW indolente (ou « Smoldering Waldenström Macroglobulinemia») [15].

Les lymphocytes clonaux portent un phénotype des B-lymphocytes mûrs, se dirigeant vers une maturation plasmocytaire. Ils expriment CD20, CD19, CD22 et CD79a et plus rarement CD38 et CD25. Ils sont généralement négatifs pour les marqueurs CD5, CD23, CD103. La clonalité se confirme par l'expression uniforme de chaînes légères Kappa ou lambda [15]. La recherche de la mutation MYD88 fait partie récemment du diagnostic [82,91].

#### b.4. Diagnostic différentiel

L'existence d'une IgM monoclonale n'est pas synonyme de MGW car une IgM monoclonale peut être observée dans de nombreux syndromes lymphoprolifératifs B (LLC, lymphomes de la zone marginale...) et dans les MGUS à IgM [13].

En pratique, la question se pose le plus souvent entre les MGUS à IgM cliniquement pathogènes (neuropathie avec anticorps anti-MAG, cryoglobulinémie) et les MGW symptomatiques. Le bilan médullaire permet de poser le diagnostic [91].

La différence avec un myélome à IgM est souvent facile, les cellules étant MYD88 négatives, l'infiltration médullaire est purement plasmocytaire (CD38+, CD138+, CD45-, CD19-, CD20-, CD56+) et la présence d'une translocation t (11 ; 14) (q12 ; q32) [91].

Le diagnostic différentiel et ses critères sont présentés dans le **tableau X**. Les autres syndromes lymphoprolifératifs (LLC, lymphomes du manteau, lymphome de type folliculaire ou lymphomes de la zone marginale) sont exclus de notre propos.

**Tableau X : Les principaux diagnostics différentiels de la MGW (modifié d'après [15]).**

Entité	Composante cellulaire	Taux d'IgM	Mutation L265P du gène MYD88	Symptômes – cliniques	Infiltration médullaire (pattern histologique)	Symptômes cliniques associés à la paraprotéine IgM
<b>MGUS</b>	Lymphocytes clonaux	< 30 g/L	50-60%	Absents	< 10%	Absents
<b>MGW indolente</b>	Lymphocytes clonaux	> 30 g/L	90 -100%	Absents	> 10%	Absents
<b>MGW</b>	Lymphoplasmocytes – clonaux	> 30 g/L	90 -100%	- Symptômes B ± Symptômes associés à la paraprotéinémie IgM	> 10%, pattern interstitiel – diffuse/nodulaire	Présents
<b>MM à IgM</b>	Plasmocytes clonaux	> 30 g/L	Absente	Critères CRAB	>10% plasmocytes – clonaux	Absents/présents

### b. Pronostic

La médiane de survie varie de 5 à 10 ans, selon les études à partir de la 1ère ligne de traitement [92].

L'index pronostic international (International Prognostic Staging System IPSS) est validé pour les patients symptomatiques et inclut cinq facteurs affectant la survie : âge > 65 ans, Hb ≤ 11,5 g/dL, plaquettes ≤ 100 G/L,  $\beta_2$ -microglobuline > 3 mg/L et taux IgM monoclonale > 70 g/L. Il détermine trois groupes pronostiques avec des taux de survie différents (Tableau XI) [92].

**Tableau XI : Index pronostic international (International Prognostic Staging System IPSS) [92].**

Stade	Score	Survie médiane (mois)
Bas	0 ou 1 (en dehors de l'âge)	142,5
Intermédiaire	Âge ou 2	98,6
Élevé	≥ 3	43,5

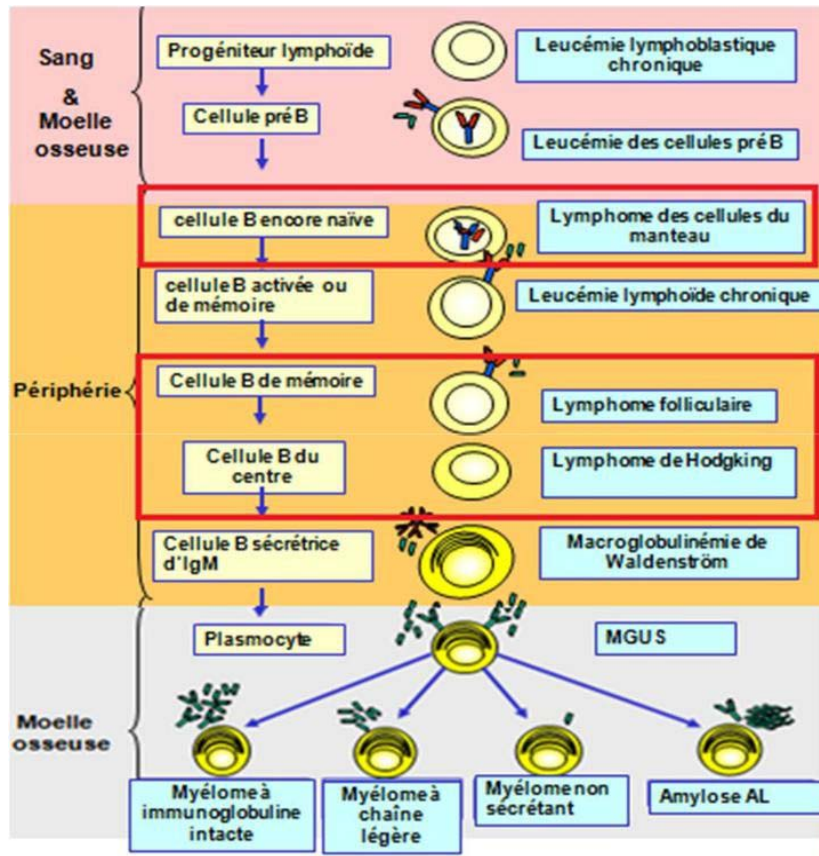
### c. Autres syndromes lymphomprolifératifs s'accompagnant d'Ig monoclonales :

#### c.1. Les lymphomes

Les lymphomes forment un groupe hétérogène de pathologies malignes caractérisées par l'existence d'une prolifération des lymphocytes malins dans les organes lymphoïdes, ganglions, rate ou thymus, et plus rarement dans les tissus tels que les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (MALT) , se situant dans le carrefour aérodigestif, dans les bronches et dans l'intestin [151].

Les lymphomes issus de la prolifération monoclonale des cellules lymphoïdes B sont susceptibles de s'accompagner d'une sécrétion d'IgM (*Figure 8*).





**Figure 29 :** Stade de maturation lymphopoïétique et localisation de la cellule B dont est issu le clone tumoral : les lymphomes et les leucémies proviennent d'un clone des cellules B sécrétrices d'IgM en périphérie [147].

Selon la classification de l'OMS de 2001 des hémopathies malignes [150], les lymphomes sont classés en deux groupes : les lymphomes ou maladies de Hodgkin (LH) et les lymphomes non-hodgkiniens (LNH). Ils se développent à partir des cellules souches des lignées lymphocytaires B, T ou NK.

### c.2. Epidémiologie

Dans une étude marocaine (Fès, 2009) sur un échantillon de 223 cas, les lymphomes représentaient 8,1% de tous les cancers colligés avec une prédominance masculine d'un sexe ratio de 1,26 et de 1,4 respectivement pour les LH et LNH. Les LNH majoritaire représentaient 70 % des lymphomes [153]. Cette tendance a été confirmée dans une étude algérienne sur 1544 cas, avec une prédominance en

faveur des hommes, les sex-ratios représentaient respectivement 1,07 et 1,48 pour LH et LNH. Les LNH étaient plus fréquents que les LH avec un taux de 65,9% contre 34,1% [154].

Dans les pays occidentaux, les LNH périphériques à cellules B sont très fréquents (85% des lymphomes) [161]. Parmi les LH, les LH classiques sont les plus fréquents de tous les LH: 90-95% [152]. En France, le taux de l'incidence du LH était d'ordre de 2,4 pour 100 000 habitants par an en 2000 [155]. Le LH est 1,5 à 2 fois plus fréquent chez l'homme que chez la femme. Son incidence augmente à partir de la puberté avec un pic entre 20 et 30 ans puis un second pic, entre 70 et 80 ans. Dans les pays en voie de développement, l'incidence est plus faible et touche davantage les jeunes [155].

### **c.3. Manifestations cliniques**

La symptomatologie est très hétérogène. Pour les LH, la propagation de la maladie est lymphatique par rapport aux LNH où elle se fait par voie hématogène et touchent souvent les régions supra-diaphragmatiques (cou, aisselle, etc.) [156]. Dans le lymphome de Burkitt, un type de LNH, la localisation privilégiée est sous-diaphragmatique avec atteinte de la jonction iléo-caecale [157]. Le médiastin est à la fois touché dans les LNH et les LH de façon fréquente s'exprimant sous forme de douleurs thoraciques, toux, dyspnées [156].

L'état général est altéré à la fois dans les LNH et LH avec : amaigrissement, fièvre, sueurs nocturnes, douleur, etc. Le LNH de bas degré est défini par des adénopathies fluctuantes. Par contre, s'il est de grade intermédiaire ou élevé, les manifestations deviennent extranodales et systémiques avec expression gastro-intestinale, atteinte médullaire ou celle du système nerveux central. Les conséquences de l'atteinte du système nerveux central sont des maux de tête, des troubles psychiques, la compression médullaire, les neuropathies crâniennes etc. D'autres signes cliniques peuvent être les anomalies hématologiques conséquentes de l'atteinte

médullaire : anémie, thrombopénie,... suite à l'atteinte médullaire [156,157].

Pour les LH (35 à 40% de tous les lymphomes), c'est une maladie des jeunes dont on distingue deux grands groupes :

- Le LH classique se caractérise par la présence de cellule de Red-Sternberg dont l'origine serait une cellule lymphoïde B centrofolliculaire [151]. C'est le LH le plus fréquent : 90 à 95% des LH.
- Le LH à prédominance lymphocytaire nodulaire. C'est une variété rare : 5 à 10 % de tous les LH, et qui s'observe chez les enfants et les sujets jeunes.

Pour les LNH, on distingue trois grands groupes en fonction de la morphologie des cellules néoplasiques:

- Les lymphomes de type précurseur à évolution rapide, responsables des leucémies ou des tumeurs lymphoblastiques pouvant toucher à la fois les jeunes et les personnes âgées. Le phénotype peut ressembler à des éléments précurseurs soit présents lors de la maturation des cellules B ou des cellules T [152] ;
- Les lymphomes périphériques à cellules B qui sont subdivisés en 3 sous-entités différentes :
  - Des lymphomes à petites cellules B d'évolution lente qui sont incurables : lymphomes folliculaires, lymphomes du manteau, leucémie lymphoïde chronique, lymphomes du type MALT [152],
  - Des lymphomes à grandes cellules B plus agressifs qui sont guérissables si le traitement est effectué au stade d'extension limitée [152],
  - Des lymphomes à cellules B moyennes. Ces derniers sont liés au virus d'Epstein Barr et responsables de néoplasie agressive : lymphome ou leucémie de Burkitt [152] ;
- Les lymphomes périphériques à cellules NK ou T. Ce sont des lymphomes dont les cellules néoplasiques possèdent un phénotype ressemblant plus

ou moins à celui des lymphocytes T périphériques ou cellules NK. Ils sont habituellement agressifs.

La classification de l'OMS a été réactualisée en 2008 [158]. De nouvelles entités ont vu le jour telles que le lymphome à grandes cellules associé à une inflammation chronique, le lymphome à grandes cellules Anaplastic lymphoma kinase ALK+ ou le lymphome B riche en cellules T/ histiocytes.

#### **c.4. Signes biologiques**

Les examens biologiques déterminent des anomalies qui ne sont ni constantes ni spécifiques [151] :

- Un syndrome inflammatoire avec augmentation de la VS, hyperfibrinémie, hypoalbuminémie, hyper-  $\alpha_2$ -globulinémie et hyper-  $\gamma$ -globulinémie, hyposidérémie, hyperleucocytose avec polynucléose neutrophile, anémie
- Une hyperéosinophilie et lymphopénie ;
- L'existence d'une tricytopenie sanguine, qui doit faire rechercher l'envahissement médullaire ;
- Une fréquente anergie à la tuberculine.

#### **c.5. Critères de diagnostic**

Une gammopathie monoclonale est souvent présente au cours des lymphomes malins non hodgkiniens de type B [159]. Cependant, sa recherche dans le diagnostic n'est pas systématique car c'est un paramètre non constant dans les lymphomes.

En effet, la sécrétion d'une gammopathie monoclonale par les lymphomes est fortement médiée par la stimulation antigénique qui se déroule dans le centre germinatif : les lymphomes dérivant des lymphocytes des centres germinatifs présentent plus souvent une différenciation plasmocytaire que les lymphomes dérivant des cellules B naïves. Ainsi, le lymphome du manteau qui dérive des cellules B naïves présente très rarement de gammopathies monoclonales (**figure 30**) [159].

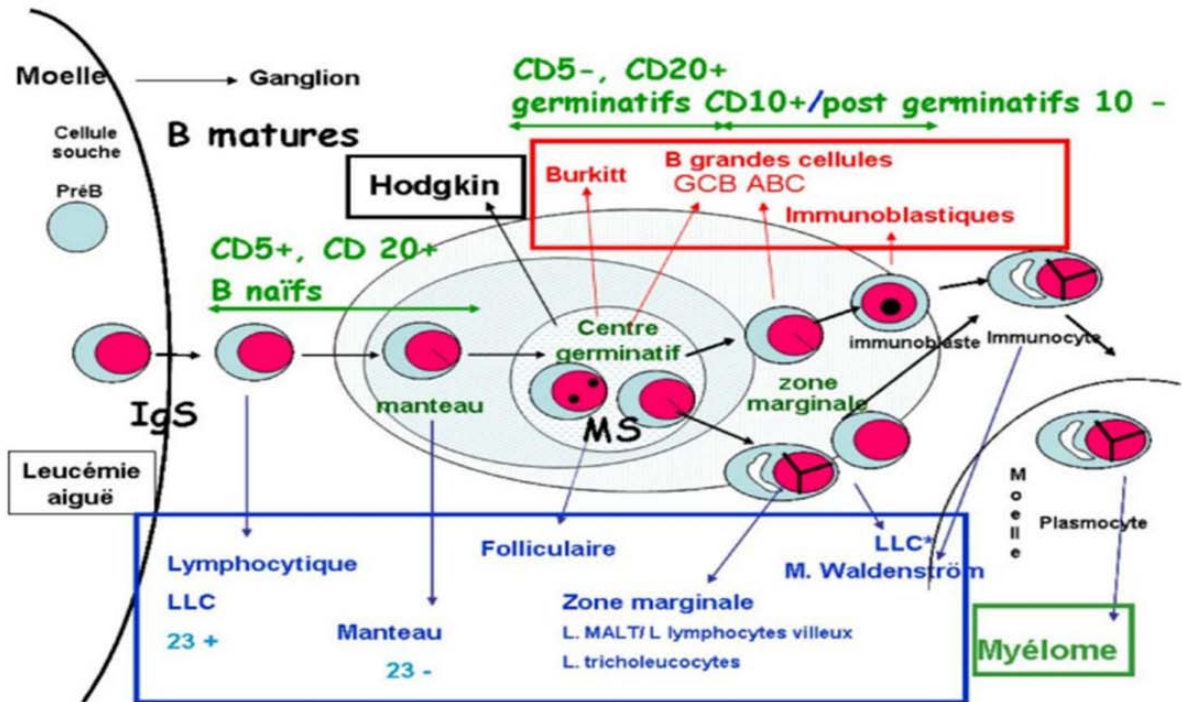


Figure 30: Etapes de différenciation des lymphocytes B matures [160].

## II. DISCUSSION DE LA PRESENTE ETUDE

### 1. Données épidémiologiques :

#### 1.1. Sexe :

Dans la littérature (Tableau XI), plusieurs études ont démontré une nette prédominance masculine dans la distribution des gammopathies monoclonales avec un sexe ratio (H/F) proche de 2 : entre 1,6 et 2,8 hommes sont touchés pour une femme.

Notre étude a montré une prédominance masculine avec un sexe ratio de 2,87 ; ce chiffre est proche de celui constaté dans différentes séries de la littérature (Decaux/Blois [102] qui était de 2.8), ainsi que celui trouvé aux études faites en Tunisie [104] et dans différentes études marocaines [95,96] qui était respectivement de 1.98 ; 2.3 et 2 ,6 ; contrairement aux deux séries (Decaux /Rennes [102], au Sénégal [123], qui ont montré une nette prédominance féminine.

La valeur élevée du sex-ratio dans notre série pourrait s'expliquer par le fait que la majorité des patients recrutés étaient des militaires, donc de sexe masculin.

**Tableau XII : La distribution selon le sexe dans différentes séries**

Série	Pays	Sexe ratio (H/F)
Decaux Blois [102]	France	2,8
El Husseiny NM et al 2014 [122]	Égypte	1,44
Fall S et al 2017 [123]	Sénégal	1,09
Makni et al. [104]	Tunisie	1,98
Mssedi HAjji [97]	France	2,3
Boubakar MS. [95]	(Maroc)Rabat	1.88
Khadija Sadouk.[96]	(Maroc)Fes	1.6
Notre série	Maroc (Marrakech)	2.87

## **1.2. Âge :**

L'âge est un facteur important conditionnant le pronostic et la prise en charge [3,5]. Les gammopathies monoclonales peuvent se développer à tout âge bien que leur incidence maximale survienne au-delà de 50 ans [5].

Notre étude a objectivé un âge moyen au diagnostic de 61,21 ans, avec un maximum de fréquence entre 63 et 69 ans. Ce résultat concorde avec les études marocaines ([95], [96], [105]), tunisienne [97] et algérienne [99]). En revanche, Il est intéressant de noter que d'autres séries affichent une médiane d'âge plus élevée, 71 ans pour la série Decaux/Rennes et 79 ans pour la série de Blois.

Le pic de fréquence, selon la tranche d'âge, se situe entre 60 et 69 ans comme l'attestent également les données de la littérature [95, 96, 97,105]. Tout cela permet de conclure que les GM sont généralement des pathologies du sujet âgé. En effet, 60% de nos patients avaient plus de 60 ans.

Selon les données de la littérature, la prévalence des GM augmente avec l'âge, passant de 1 % à 50 ans à 3 % au-delà de 70 ans, puis 10 % au-delà de 80 ans [106].

Finalement, en analysant les résultats chez les patients les plus jeunes, un seul cas dans notre étude avait moins de 40 ans. Ce qui concorde avec les l'étude de Mssedi Hajji [97] faite en France où on constate que la part représentée par les moins de 40 ans reste assez faible puisque l'on dénombre près de 22 patients, soit 5% des cas. [97]

**Tableau XIII : Les résultats de différentes séries concernant l'âge de diagnostic**

Série	Pays/Région	Âge moyen
Mseddi haji et al. [97]	Tunisie	59 ans
Decaux Blois [102]	France	79 ans
El mezouar I 2010 [115]	Maroc (Fes)	61 ans
Belouni et al [99]	Algérie	63 ans
Boubakar MS. [95]	Maroc (Rabat)	61 ans
Khadija Sadouk.[96]	Maroc (Fes)	58 ans
Fall S et al [105]	Sénégal	60 ans
Notre série	Maroc (Marrakeh)	61 ans

### **1.3. Répartition selon les services demandeurs :**

La majorité des demandes des bilans hématologiques était parvenue du service d'hématologie clinique et de médecine interne dans respectivement 54,8% et 22,6% des cas. Le reste des demandes était parvenue des autres services : gastrologie, néphrologie, dermatologie. Les demandes externes représentaient 8% des cas. Ces résultats sont similaires à une étude menée à l'hôpital Ibn SINA de rabat [35] qui a montré que la majorité des demandes était parvenue du service de médecine interne et d'hématologie clinique.

## **2. Circonstances de découverte:**

### **2.1. Circonstances de découverte clinique :**

Dans la littérature, la découverte des gammopathies monoclonales est souvent fortuite le plus souvent lors de la détection d'un pic monoclonal à l'EPS réalisée pour un autre motif. Une symptomatologie faite de douleurs osseuses est présente au diagnostic chez la plupart des patients et intéresse surtout le squelette axial (rachis, côtes, bassin) [25,130].

Dans notre étude, les douleurs osseuses représentaient la symptomatologie la plus fréquente avec une AEG dans la plupart des cas. Ce résultat est retrouvé dans plusieurs autres études : Filali Mouhim S [28] ; Mohammadi L et al 2017[118] ; Fall S et al 2017 [123] ; Brahem M et al 2015 [127] ; NGOLET et al 2017 (Congo) [128,129], où la fréquence des douleurs osseuses était variable d'un auteur à l'autre (Tableau XII).

**Tableau XIV : Différentes manifestations cliniques selon les séries**

Série	Douleur Osseuse	Autres: AEG, SPM, HMG
Manier S et al [130]	50.1%	Non signalées
Brahem M et al 2015 [127]	69%	-
Fouquet q et al [25]	46.5%	12%
NGOLET et al 2017 [128]	55,62	-
Filali mouhim S. [23]	60.2%	5.7%
Mohammadi L [118]	84.7%	6.1%
Fall S [123]	88.6%	4%
Notre série	77,4%	15,2%



## **2.2. Circonstances biologiques**

Dans notre série, les anomalies biologiques : Perturbations de l'hémogramme, hyperprotidémie, Vs accélérée, le pic monoclonal à l'EPS représentaient les circonstances de découverte les plus fréquentes.

La VS est évocatrice si elle est très élevée en l'absence de contexte inflammatoire ou infectieux avéré [131]. Cet élément doit faire évoquer chez un sujet âgé le diagnostic du MM et faire compléter l'exploration biologique dans ce sens.

L'hémogramme peut également être révélateur, le plus souvent une anémie normochrome, normocytaire ou macrocytaire, arégénérative [25].

Dans la présente série, le taux moyen des protides sériques totaux était de  $80,91 \pm 24,02$  g/L, variant entre 37 et 155 g/L. Une hyperprotidémie est notée chez 45 % des patients. Dans la littérature, on retrouve un pourcentage élevé d'hyperprotidémie atteignant jusqu'à 71% dans la série de N. Gougau [116].

L'EPS permet de mettre en évidence un pic étroit migrant le plus souvent dans la zone des  $\gamma$ -globulines parfois dans la zone des  $\beta$ -globulines et plus rarement dans la zone des  $\alpha_2$ -globulines [4].

Dans notre série, l'EPS s'est révélée positive (présence d'un pic monoclonal évocateur) dans 64% des cas avec une nette prédilection pour la zone des  $\gamma$ -globulines moins souvent dans la zone des  $\beta$ -globulines. En conformité avec la littérature, notre série montre la prédominance des paraprotéines migrant dans la zone des gammaglobulines.

Dans la présente étude, l'IR est objectivée dans 42% des cas. Le résultat de notre série est proche de celui rapporté dans la littérature [23, 116, 165,166]. Alors qu'une étude réalisée à Abidjan [167] a montré une fréquence plus élevée.

**Tableau XV : Répartition de différentes circonstances de découverte biologiques**

Série	VS accélérée	Perturbation de l'hémogramme	Pic monoclonal à l'EPS	Hyperprotidémie	% De l'IR
Filali Mouhim S 2011 [23] (n=144) Maroc	47%	63%	71,4%	48,13%	48,3%
Mohammadi L [118]	58%	53%	70%	59,86%	52%
N. Gaougaou et al [116]	70%	70%	69%	71%	50%
NGOLET et al 2017 [128]	55%	58%	68,9%	48,3%	53,60%
Fall S et al [123]	68%	69%	72%	46%	53%
Notre série	53%	80%	64%	45%	42%

### **3. Diagnostic au laboratoire**

#### **3.1. Anomalies hématologiques orientant le diagnostic :**

##### **a. Vitesse de sédimentation :**

La VS est souvent élevée (> 100 mm à la 1ère heure), ce phénomène est directement lié à la présence de la protéine monoclonale. La VS peut être normale, dans les cas de MCL, ou MNS, ou quand la protéine monoclonale se comporte comme une cryoglobuline et précipite à basse température [116, 118,134].

Dans notre série, 96% de nos patients avaient une VS accélérée dont 21 % des cas supérieure à 100 mm/h. D'autres auteurs [23,116] ont retrouvé respectivement 96% et 94%.

**Tableau XVI : Résultats de la VS dans différentes séries.**

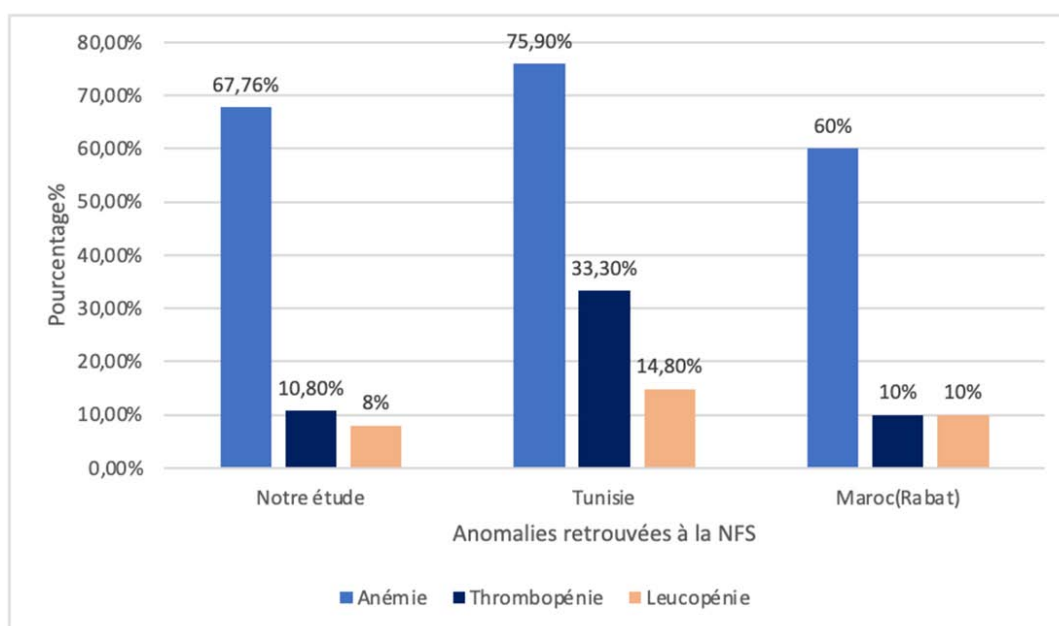
Auteur	VS mm (%)
Chkir et al [8]	92%
El Bakkouri J [116]	94,6%
Filali Mouhim S [23]	96%
Notre étude	96%

**b. L'hémogramme :**

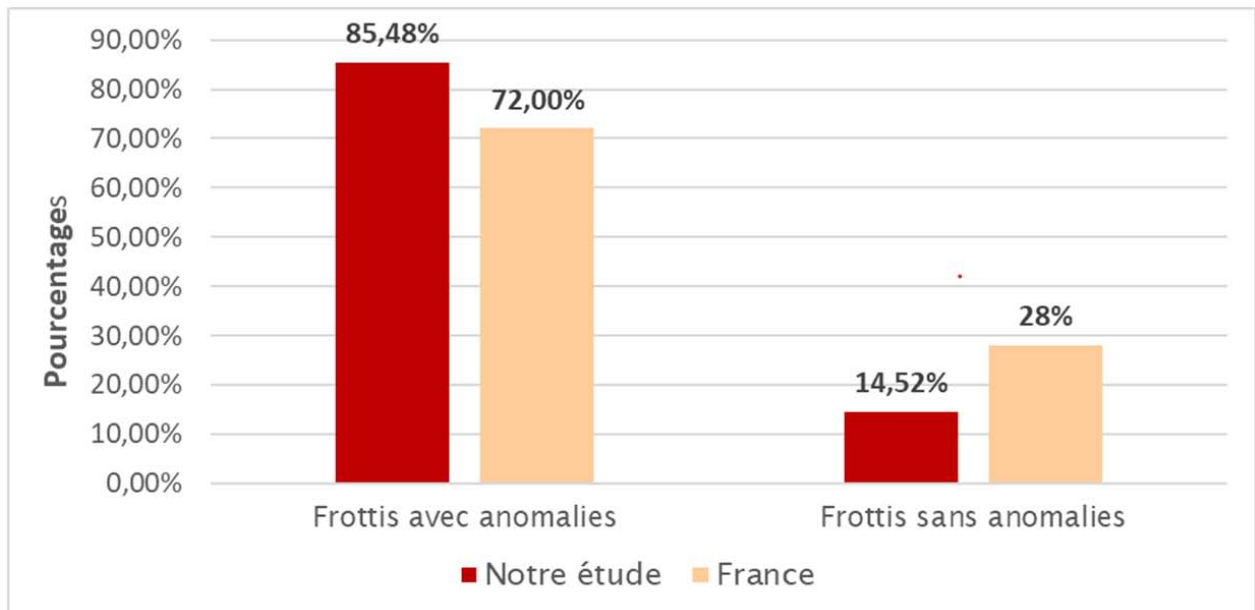
L'hémogramme constitue un examen essentiel car il permet d'évoquer le diagnostic.

Dans notre étude les anomalies de la NFS ont été prédominées par l'anémie, la thrombopénie et la leucopénie étaient rares. La présence d'une anémie normochrome arégénérative était notée dans 67,76% des cas avec une moyenne de 9,8g/dl, une thrombopénie à 10,8 %. Ce qui se rapproche des résultats d'une étude tunisienne avec la fréquence de l'anémie normochrome normocytaire arégénérative à 75,9% [134] et 60% dans l'étude marocaine [23].

De nombreux mécanismes peuvent expliquer l'anémie, notamment l'insuffisance médullaire due à l'infiltration de la moelle osseuse par des cellules plasmocytaires malignes, ou un phénomène d'hémodilution lié à l'hyperprotéïnémie, ou encore la diminution de la sécrétion de l'érythropoïétine (EPO) secondaire à une IR [42, 118,134].



**Figure 31 :** Répartition des anomalies retrouvées à la numération formule sanguine dans différentes séries.

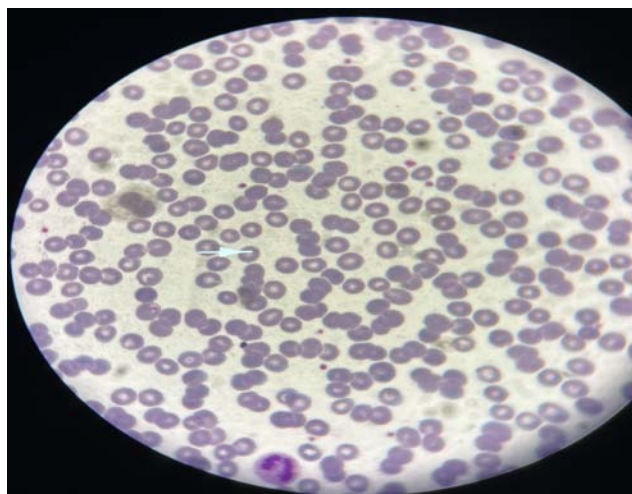


**Figure 32** : Répartition selon les résultats des frottis sanguins

L'étude du frottis sanguin a révélé des anomalies dans 85,48% des cas qui ont été prédominés par des hématies en rouleaux dans la plupart des cas. Ce résultat concorde avec les données de la littérature dans l'étude de Decaux/Blois faite en France [55].

La formule sanguine refaite sur frottis a mis en évidence une plasmocytose périphérique supérieure à 20 % chez 4 cas de leucémies à plasmocytes.

ce résultat concorde avec les données de la littérature [55].



**Figure 33** : Image montrant des hématies en rouleaux. Photos prises au laboratoire d'hématologie de l'HMA.

### 3.2. Myélogramme :

L'analyse du myélogramme a été réalisée chez tous nos patients, il a permis d'étudier les paramètres suivants :

La richesse de la moelle ;

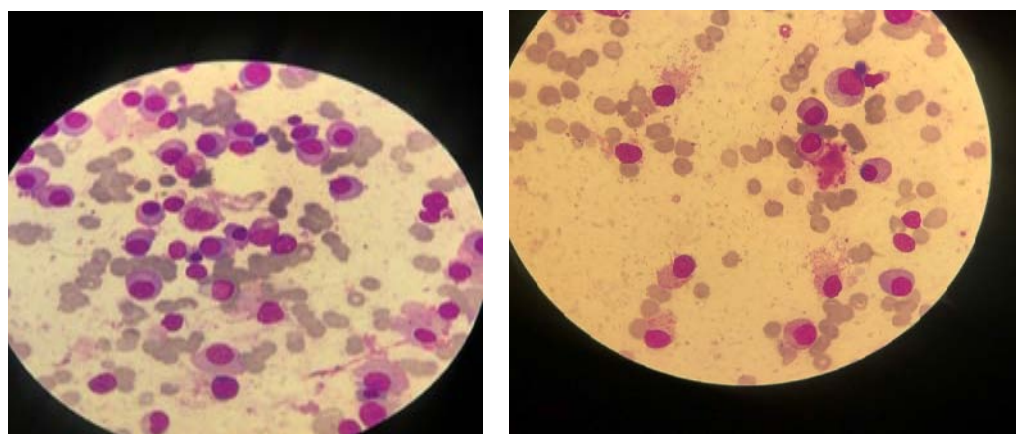
Le comptage cellulaire ;

L'analyse morphologique.

Dans notre série, le myélogramme a montré des moelles riches. Le comptage cellulaire a permis de définir un taux de plasmocytes élevés chez tous nos patients, l'analyse morphologique a montré des plasmocytes dystrophiques dans 96,8% des cas. Ces plasmocytes observés présentaient des critères cytologiques de malignité, il s'agissait surtout de multinucléarité, des noyaux centraux, des plasmocytes vacuolés, des plasmocytes en Mottes et des plasmocytes flammés. 3,2% des patients avaient des plasmocytes d'allure normale. La valeur des plasmocytes dystrophiques précisé dans le myélogramme était significative chez 83% de nos patients car variait entre 10% et 80%. Nos conclusions rejoignent les données de la littérature présentés dans le tableau suivant :

**Tableau XVII : Résultats du myélogramme dans différentes séries**

	% de plasmocytes dystrophiques
Mohammadi [134] Algérie	89,7%
Bouataya [4] Tunisie	74,3%
El bakkouri [116] Casablanca	87%
Notre étude	96,8%



**Figure 34 :** Image montrant un envahissement de la moelle par 70% des plasmocytes. Photos prises au laboratoire d'hématologie de l'HMA.

## **4. Gammopathies monoclonales diagnostiquées**

### **4.1. Répartition et fréquence des GM en fonction de différentes entités :**

Les GM constituent un groupe très hétérogène de pathologies malignes et se présentent sous différentes entités [94].

La répartition des patients en fonction des différents types dans notre série montre une forte prédominance du myélome multiple (88,7%) par rapport aux deux autres gammopathies monoclonales diagnostiquées, les MGW (4,8%) et les leucémies à plasmocytes (6,5%). Ces résultats s'accordent avec ceux retrouvés dans deux études marocaines [95,96] ; une série tunisienne [97], une étude française [98] et une étude algérienne [99]. En revanche, d'autres séries [100, 101, 102,103] montrent que les MGUS représentent le cadre nosologique le plus fréquent, comme le montre le **tableau XV**.

Plusieurs paramètres peuvent influencer ces résultats, notamment le mode de recrutement des patients. En effet, le nombre restreint des MGUS dans notre étude s'explique par un recrutement exclusif de malades symptomatiques hospitalisés, par comparaison avec les autres séries internationales (européennes et américaines) où la plupart des patients recrutés ont été asymptomatiques et dépistés dans le cadre d'un bilan de santé systématique.

D'autre part, les résultats peuvent être impactés par les techniques d'analyses. Entre les plus anciennes études qui utilisaient des méthodes moins sensibles (EPS sur acétate de cellulose), et les plus récentes qui font appel à l'électrophorèse capillaire ou à l'IF, il existe une grande différence technologique, en termes de résolution et de facilité de détection du composant monoclonal.

**Tableau XVIII : Répartition de différentes entités des GM selon notre étude et les séries de la littérature.**

<b>Etiologies (%) / Séries [Réf]</b>	<b>MM (%)</b>	<b>MGW (%)</b>	<b>Leucémies à plasmocytes</b>
Fine [98] (1985/ France, Paris)(n=1182)	56,3	21,7	2
Kyle [100] (1997/ USA, Mayo Clinic) (n=21,079)	21	2	13
Ong [101] (1997/ Pays Bas, Hollande) (n=1275)	18	-	11
Mseddi-hadjji [97] (2003/Tunisie,Sfax) (n=288)	58,2	4,81	1
Decaux [102] (2007/France, Blois) (n=1282)	12,1	4,4	5,5
Decaux [102] (2007/France, Rennes) (n=1051)	14,1	8,7	7,5
Etude [95] (2008/Maroc, Rabat)(n=214)	49,5	3,7	9
Mayo clinic [103] (2009/USA) (n=39,929)	21,4	2	14,5
Étude [96] (2019/Maroc, Fès) (n=184)	59,24	2,71	8,69
Belouni et al [99] (2020/Algérie) (n=2121)	55,20	1,32	3,71
Notre étude (2022/Maroc, Marrakech) (n=62)	88,7	4,8	6,5



---

*RECOMMANDATIONS*

---





Nous suggérons les recommandations suivantes dans la pratique quotidienne des moyens diagnostiques utilisés au sein du laboratoire d'hématologie de l'HMA :

- Respect de la phase pré-analytique : Vérifier que l'indication est correcte pour les différents moyens diagnostiques demandés, mentionner le maximum de renseignements cliniques, radiologiques, biologiques et thérapeutiques du patient sur la demande des examens hématologiques : VS, hémogramme, myélogramme et autres échantillons biologiques, étiquetage et étalement sur lames.
- Respect de la phase analytique (processus technique permettant l'obtention d'un résultat d'analyse biologique, qui doit être précédé par des contrôles de qualité internes).
- Une bonne lecture et interprétation des résultats, en privilégiant une collaboration étroite avec les cliniciens.
- Prescrire l'EPS chez tout sujet âgé présentant des signes d'appels d'une GM. Cela permettra un diagnostic plus précoce et limitera ainsi l'arrivée à un stade avancé.
- Une amélioration de l'archivage des comptes rendus et lames, car il s'agit des diagnostics médico-légaux.
- Mettre en place un registre national.



---

*CONCLUSION*

---



Ce travail rétrospectif et descriptif s'étalant sur 04 ans, conclue que les moyens diagnostiques des gammopathies monoclonales au service d'hématologie biologique ont permis le diagnostic d'une diversité de gammopathies monoclonales (62 cas) recrutées dans le laboratoire d'hématologie de l'HMA de Marrakech.

Cette revue générale des gammopathies monoclonales a mis en évidence le rôle fondamental de la vitesse de sédimentation, de l'hémogramme et du myélogramme dans le diagnostic de différentes gammopathies monoclonales.

L'incidence des gammopathies monoclonales est en croissance significative ces dernières années dans le monde entier. Ceci incite à mieux connaître les mécanismes physiopathologiques de chaque entité, améliorer les moyens diagnostiques et bien maîtriser les conditions de leur réalisation et développer les stratégies de prise en charge adaptées à notre contexte marocain et adoptées par tous les professionnels de santé traitant ces maladies au pronostic péjoratif à long terme.

Cela ne peut être réalisable qu'à travers la création de groupes coopératifs s'occupant des gammopathies monoclonales (recherche fondamentale, essais cliniques, développement de protocole thérapeutiques, formation médicale continue...).

D'autre part, l'élaboration des registres nationaux peut donner des renseignements plus clairs sur les données épidémiologiques de différentes gammopathies monoclonales (incidence et prévalence, population à risque, facteurs de risque...) et aider à l'élaboration des protocoles de prévention, de dépistage et de prise en charge.



## *RESUMES*



## Résumé

La découverte des GM est de plus en plus fréquente au laboratoire suite à une considérable amélioration des techniques de diagnostic qui reposent sur un faisceau d'arguments cliniques radiologiques et biologiques.

Notre étude était rétrospective, descriptive au sein du laboratoire d'hématologie de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech, s'étalant sur une période de 4 ans et concernant 62 cas, à l'aide d'une fiche d'exploitation préétablie comprenant des critères épidémiologiques, cliniques, et biologiques.

L'objectif de ce travail était d'évaluer l'activité de notre laboratoire d'hématologie, rapporter les différents moyens diagnostiques utilisés au sein de notre laboratoire, rapporter et discuter le profil épidémiologique et les résultats des examens complémentaires de nos patients par rapport à la littérature.

Nous avons colligé 62 cas de gammopathies malignes. Cinquante-cinq cas de myélome multiple (88,7%), 3 cas de macroglobulinémie de Waldenström (4,8%) et 4 cas de leucémies à plasmocytes (6,5%). La prédominance masculine était marquée avec un sexe ratio homme/femme de 2,87. L'âge moyen était de 61 ans avec des extrêmes se situant entre 24 et 88 ans. La tranche d'âge prédominante était celle comprise entre soixante et un an et soixante-dix ans.

Les demandes des bilans hématologiques étaient parvenues des différents services, principalement du service d'hématologie clinique et de médecine interne, les demandes externes ne représentaient que 1,6%. Les circonstances de découverte cliniques étaient prédominées par la douleur osseuse, le syndrome anémique suivi d'insuffisance rénale et d'AEG. Sur le plan biologique, les perturbations de l'hémogramme présentaient la principale circonstance de découverte biologique.

En ce qui concerne l'étape du diagnostic, la totalité de nos patients ont bénéficié d'une mesure de la vitesse de sédimentation, d'un hémogramme et d'un myélogramme . La VS était accélérée chez la majorité de nos patients avec un taux moyen de 83,79 mm à la 1 ère heure. L'hémogramme a objectivé une ANN chez 67,76% des cas, les anomalies morphologiques du frottis étaient prédominées par la présence des hématies en rouleaux. Le myélogramme a mis en évidence une moelle riche avec un taux de plasmocytes élevé d'aspects dystrophiques dans la majorité des cas .

Sur la base des résultats de notre étude, nous concluons que la demande des EPS chez tout sujet âgé présentant des signes d'appels des GM est nécessaire et primordiale permettant ainsi leur prise en charge et limiter leurs complications.

Dans cette étude, nous avons pu formuler des recommandations permettant d'améliorer la pratique quotidienne des moyens diagnostiques des gammapathies monoclonales au sein du laboratoire d'hématologie de l'HMA de Marrakech.

## Abstract

The discovery of MG is more and more frequent in the laboratory following the considerable improvement in diagnostic techniques which are based on a bundle of radiological and biological clinical arguments.

Our study was retrospective, descriptive within the hematology laboratory of the Avicenne Military Hospital in Marrakech, spanning over a period of 4 years and concerning 62 cases, using a pre-established patient medical sheet that contains epidemiological, clinical and biological criteria.

The objective of this work was to evaluate the activity of our hematology laboratory, report the various diagnostic means used within our laboratory, report and discuss the epidemiological profile and the results of the complementary examinations of our patients in comparison to Literature.

We collected 62 cases of malignant gammopathies. Fifty-five cases of multiple myeloma (88.7%), 3 cases of waldestrom macroglobulinemia (4.8%) and 4 cases of plasma cell leukemia (6.5%). The male predominance was evident with a male/female sex ratio of 2.87. The average age was 61 years with extremes being between 24 and 88 years. The predominant age ranges was between sixty-one and seventy.

Requests for hematological assessments had come from various departments, mainly from the clinical hematology and internal medicine department, external requests only represented 1.6%.

The circumstances of clinical discovery were predominated by ostealgia, anemic syndrome followed by renal failure and deterioration of the general status. On the biological level, the hemogram irregularities presented the main circumstance of biological discovery.

As far as the diagnostic stage is concerned, all of our patients have benefited from a sedimentation rate, a complete blood count and a myelogram screening. The ESR was accelerated in the majority of our patients with an average rate of 83.79 mm at the 1st hour. The hemogram objectified an NNA in 67.76 % of cases, the morphological abnormalities of the smear were predominated by the presence of red blood cells in rolls. The myelogram revealed a rich marrow with a high rate of plasma cells with dystrophic aspects in the majority of cases.

Based on the results of our study, we conclude that the request for a SPEP in any elderly subject presenting signs of MG is necessary and essential, thus allowing their management and limiting their complications.

In this study, we were able to formulate recommendations to improve the daily practice of diagnostic means of monoclonal gammopathies within the hematology laboratory of the HMA of Marrakech.



## ملخص

يزداد اكتشاف الاعتلالات الغامائية وحيدة النسيلة في المختبر بعد تحسن كبير في تقنيات التشخيص التي تستند إلى مجموعة من الحجج السريرية الإشعاعية والبيولوجية.

كانت دراستنا بأثر رجعي، وصفية داخل مختبر أمراض الدم في مستشفى ابن سينا العسكري في مراكش، امتدت على فترة 4 سنوات وتعلق بـ 62 حالة، باعتماد ورقة ابن، المجهزة مسبقاً، والتي تتضمن المعايير الوبائية والسريرية والبيولوجية.

كان الهدف من هذا العمل هو تقييم نشاط مختبر أمراض الدم لدينا، للإبلاغ عن وسائل التشخيص المختلفة المستخدمة في مختبرنا، تقرير ومناقشة الملف الوبائي ونتائج الفحوصات التكميلية لمرضانا مقارنة بالأدبيات.

جمعنا 62 حالة من حالات الاعتلالات الغامائية وحيدة النسيلة. خمسة وخمسون حالة من المايلوما المتعددة (88.7%)، 3 حالات من الغلوبولين الضخم الوالدستروم (4.8%) و 4 حالات سرطان الدم بخلايا البلازما (6.5%) تم تحديد غلبة الذكور بنسبة ذكر / أنثى 2.87. كان متوسط العمر 61 عاماً مع أقصى درجات بين 24 و 88 عاماً. كان النطاق العمري السائد بين واحد وستين وسبعين.

وجاءت طلبات إجراء فحوصات الدم من أقسام مختلفة، خاصة من قسم أمراض الدم السريري والطب الباطني، أما الطلبات الخارجية فقد مثلت 1.6%. سادت ظروف الاكتشاف السريري آلام العظام ومتلازمة فقر الدم تليها الفشل الكلوي وتدهور الحالة الصحية. على المستوى البيولوجي، قدمت اضطرابات مخطط الدم الطرف الرئيسي للاكتشاف البيولوجي.

فيما يتعلق بالمرحلة التشخيصية، استفاد جميع مرضانا من معدل الترسيب وتعداد الدم الكامل وتصوير النخاع. تم تسريع ESR في غالبية مرضانا بمتوسط معدل 83.79 ملم في الساعة الأولى. قام مخطط الدم بتجسيد ANN في 67.76% من الحالات، حيث سادت التشوهات المورفولوجية للطاخة وجود خلايا الدم الحمراء بشكل لفات. أظهر تصوير النخاع نخاعاً غنياً مع نسبة عالية من خلايا البلازما ذات الجوانب الضمورية في معظم الحالات.

استناداً إلى نتائج دراستنا، نستنتج أن طلب EPS في أي موضوع مسن يعرض علامات مكالمات

الاعتلالات الغامائية ضروري وضروري، مما يسمح بإدائها والحد من مضاعفاتها. في هذه الدراسة، تمكنا من صياغة توصيات لتحسين الممارسة اليومية لوسائل تشخيص الاعتلالات

الغامائية وحيدة النسيلة في مختبر أمراض الدم في مستشفى ابن سينا العسكري في مراكش.



## Fiche d'exploitation:

### A- Identité :

- Nom et prénom :
- Sexe : M  F
- Age :
- Origine :
- Service prescripteur :
- N° de dossier :
- Date d'admission :

### B-Clinique :

#### 1- Antécédents :

- Hypertension artérielle : Oui  Non
- Diabète : Oui  Non
- Insuffisance rénale : Oui  Non
- Autres :

#### 2- Circonstances de découverte :

- Fortuite : Oui  Non
- Douleur osseuse : Oui  Non
- Syndrome anémique : Oui  Non
- Insuffisance rénale : Oui  Non
- Signes généraux :
  - o Fièvre : Oui  Non
  - o Sueurs nocturnes : Oui  Non
  - o AEG : Oui  Non

### Renseignements cliniques :

#### • Découverte fortuite :

Douleur osseuse/Fracture pathologique :

Syndrome anémique :

Insuffisance rénale :

Syndrome tumoral : SMG'' HPMG'' ADP''

o hypertrophie gingivale'' autres

Syndrome infectieux ''

Autres : infections à répétitions'' altération de l'état général''

Renseignements biologiques :

-Vitesse de sédimentation :

-Hémogramme :

1 – Lignée érythrocytaire : – Anémie : \* ANN'' \*AHM'' \* AM''

2 –L. plaquettaire: – Thrombopénie'' – Thrombocytose''

3– L. leucocytaire : – Leucopénie'' – Hyperleucocytose''  
–Neutropénie''

4– nombre de réticulocytes :

–Frottis Sanguin :

–Myélogramme :

\* Richesse de moelle:

\* Pourcentage des plasmocytes

..



*BIBLIOGRAPHIE*



1. **Grandjean A-P, Dettwiler S, Saudan P.**  
[Paraproteinemia and renal diseases]. Rev Med Suisse.  
2010 ;6(238) :460-6.
2. **Beauvillain C, Jeannin P, Renier G, Chevaller A.**  
Immunoglobulines monoclonales: méthodes diagnostiques en 2011. Revue Francophone  
des Laboratoires.  
2011 ;2011(433) :55-62.
3. **Decaux o.**  
Gammopathies monoclonales de signification indéterminée. La Revue de Médecine  
Interne.  
2013 ;34 : A2-3.
4. **Bouataya A. Braham-jmilia N. Hassineb M. Kortasa M.**  
Gammopathies monoclonales. Revue Tunisienne de Biologie Clinique.  
2015 ; 21(01) :5-15
5. **Oudart J-B, Maquart F-X, Ramont L.**  
Recommendations for the management of monoclonal gammopathies in biochemistry.  
Annales de biologie clinique.  
2012 ;70(3) :251-61.
6. **Carrère F, Plasse F, Pasini S, Vignon G, Mottaz P, Bonnin A, et al.**  
Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS): interpretative shades of  
analysis and sometimes serious clinical consequences. Annales de Biologie Clinique.  
2019;77(3):245-54.
7. **Ermak N, Nguyen-Khoa T, Alyanakian M-A.**  
Benefits of new immunoglobulin- derived biomarkers for the diagnosis and follow-up of  
patients with dysglobulinemia. Annales de biologie clinique.  
2016; 74(5):597-605.
8. **Ouzzif Z, Doghmi K, Messaoudi N, Mahassin F, Tellal S, Derouiche M, et al.**  
Etude épidémiologique, étiologique et biochimique des immunoglobulinopathies  
monoclonales malignes. A propos de 76 cas. Revue Tunisienne de Biologie Clinique.  
2008;(21) :11-16
9. **Presley A, Bertok J, Schneider N, Maquart F-X, Ramont L, Oudart J-B.**  
An acute monoclonal gammopathy? Annales de biologie clinique.  
2015 ;73(2):185-9.

10. **Facon T, Yacoub-Agha I, Leleu X.**  
Myélome multiple. EMC hématologie,  
2003; 13-014-E-10:15
11. **Vrancken L, Muller J, Lejeune M, Grégoire C, Delens L, Jaspers A, et al.**  
Nouveautés dans la prise en charge du myélome. Rev Med Suisse.  
2018;14:1438-42.
12. **Kazandjian D.**  
Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. Seminars in Oncology.  
2016;43(6):676-81.
13. **Leblond V, Maloum K, Garff-Tavernier ML, Davi F, Nguyen-Khac F.**  
La maladie de Waldenström ou macroglobulinémie. Revue Francophone des Laboratoires.  
2013;2013(452):73-82.
14. **Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M-V, et al.**  
International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple  
myeloma. The Lancet Oncology.  
2014;15(12):e538-48.
15. **Chigrinova E, Andres M, Schmitt Kurrer AM, Bacher U, Rovó A, Angelillo-Scherrer A.**  
La maladie de Waldenström. Forum Médical Suisse.  
2018;18(48): 1006-13.
16. **Duchassaing D.**  
Phase préanalytique en biochimie: processus de maîtrise de la  
qualité. EMC - Biologie Médicale.  
2006; 1(1):1-8.
17. **Touitou Y.**  
Pharmacologie: diplôme d'état d'infirmière, professionnels. Issy-les-Moulineaux: Elsevier  
Masson;  
2007.
18. **Delacrétaç F, Baur AS, Schmidt P-M. L**  
'analyse de la moelle osseuse en pratique clinique: intérêt de l'examen combiné,  
aspiration et biopsie. Rev Med Suisse.  
2001;3:21732.

- 19. Sébahoun G, Troussard X.**  
Cytologie et histologie médullaires. EMC – Hématologie.  
2010; 5(4):1–8.
- 20. Estepa L.**  
Protéines totales. EMC – Biologie médicale.  
2007;2(2):1–3.
- 21. Raidelet L, Bricon TL.**  
Exploration de la protéinurie au laboratoire. Revue Francophone des Laboratoires.  
2013;2013(451):75–82.
- 22. Haute Autorité de Santé.**  
Quand prescrire une électrophorèse des protéines sériques(EPS) et conduite à tenir en cas d'une immunoglobuline monoclonale. Saint-Denis La Plaine: HAS;  
2017.  
Disponible sur :[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-01/dir1/quand\\_prescrire\\_une\\_electrophorese\\_des\\_proteines\\_seriques\\_eps\\_et\\_conduite\\_a\\_tenir\\_en\\_cas\\_dune\\_immunoglobuline\\_monoclonale.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-01/dir1/quand_prescrire_une_electrophorese_des_proteines_seriques_eps_et_conduite_a_tenir_en_cas_dune_immunoglobuline_monoclonale.pdf)
- 23. Filali Mouhim S.**  
Myélome multiple des Os : analyse épidémiologique et biochimique d'une cohorte de 144 cas (étude rétrospective, HMIMV Rabat) [Thèse de pharmacie]. Rabat: Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat;  
2011
- 24. Retornaz F, Potard I, Franqui C, Benezech L, Halfon P, Rousseau F, et al.**  
Conduite à tenir devant la découverte d'un pic monoclonal à l'électrophorèse des protéines. Annales de Gériatrie.  
2010;3(1):15–21.
- 25. Fouquet G, Guidez S, Richez V, Systchenko T, Gruchet C, Moya N, et al.**  
Myélome multiple. EMC – Hématologie.  
2017;12(4):1–26.
- 26. Ramont L, Ngoc PT, Pignon B et al.**  
Immunofixation des protéines sériques dans les hémopathies malignes autre que le myélome multiple et la maladie de Waldenström. Ann Biol Clin.  
2002; 60(5): 565–70.



- 27. Macro M.**  
Immunoglobuline monoclonale. La Revue du praticien (Paris).  
2008;58(18):2071–2077.
- 28. Bachir H, Maamar M, Harmouch H, Tazi Z, Adnaoui M.**  
Conduite à tenir devant la découverte d'une gammopathie monoclonale à l'électrophorèse des protéines. Journal Marocain des Sciences Médicales.  
2014;19(2).
- 29. Kyle RA, Rajkumar SV.**  
Multiple Myeloma. New England Journal of Medicine.  
2004;351(18):1860–73.
- 30. CAULIER A.**  
MYELOME MULTIPLE DIAGNOSTIQUE A L'AGE DE 40 ANS ET MOINS, ETUDE RETROSPECTIVE MULTICENTRIQUE AU SEIN DE L'INTERGROUPE FRANCOPHONE DU MYELOME (IFM). [THESE D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE Mention Spécialité]. France; 2018.
- 31. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, van Duin M, Sonneveld P, Mateos M–V, et al.**  
Multiple myeloma. Nat Rev Dis Primers.  
2017;3(17046):1–20.
- 32. Emile C.**  
Le myélome multiple: actualités biologiques.  
Option/Bio.  
2015;26(531):20–1
- 33. Sinisalo M, Laine O.**  
Myélome multiple. Forum Médical Suisse.  
2019;19(3940):659–60.
- 34. Rajkumar SV.**  
Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma. American Society of Clinical Oncology Educational Book.  
2016;(36):e418–23.
- 35. Decaux O.**  
Nouveaux critères du myélome multiple et imagerie. Horizons Hémato.  
2016;6(1):20–1.

- 36. Thouvenin L, Lang N.**  
Gammopathies monoclonales: de la MGUS au myélome multiple. Rev Med Suisse.  
2019;15:1022–6.
- 37. Rajkumar SV, Landgren O, Mateos M–V.**  
Smoldering multiple myeloma. Blood.  
2015;125(20):3069–75.
- 38. Fouquet G, Guidez S, Herbauts C, Demarquette H, Leleu X.**  
Myélome multiple indolent. La Revue de Médecine Interne.  
2014;35(4):243–9.
- 39. Kyle RA, Durie BGM, Rajkumar SV, Landgren O, Blade J, Merlini G, et al.**  
Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. Leukemia.  
2010;24(6):1121–7.
- 40. Toumi A, Litaïem N, Gara S, Slouma M, Bacha T, Jones M, et al.**  
Atteinte unguéale au cours de l'amylose systémique type AL. La Revue de Médecine Interne.  
2019;40:A166 7.
- 41. Salvador B, Cypierre A, Allenbach Y, Liozon E, Fauchais AL, Ly KH, et al.**  
Amylose AL: une autre grande simulatrice. La Revue de Médecine Interne.  
2019;40:A167.
- 42. Manier S, Leleu X.**  
Myélome multiple: diagnostic clinique et perspective de traitement. Recommandations de l'International Myeloma Working Group (IMWG). Immuno–analyse & Biologie Spécialisée.  
2011;26(3):125–36.
- 43. Gertz MA.**  
Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2014 update on diagnosis, prognosis, and treatment. Am J Hematol  
2014;89: 1132–40.
- 44. Ben Dhia R, Harzallah A, Kaaroud H, Goucha R, Ben Hamida F, Gorsane I, et al.**  
Pronostic de l'amylose AL concomitante au myélome multiple. Néphrologie & Thérapeutique.  
2017;13(5):359.

45. **Javaugue V, Bouteau I, Sirac C, Quellard N, Diolez J, Colombo A, et al.**  
Classification et prise en charge thérapeutique des gammopathies monoclonales de signification rénale. *La Revue de Médecine Interne*.  
2018;39(3):161–70.
46. **Fernand J–P, Bridoux F, Kyle RA, Kastritis E, Weiss BM, Cook MA, et al.**  
Howl treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Blood*.  
2013;122(22):3583–90.
47. **Perrot A, Filliatre–Clement L.**  
Dyscrasies plasmocytaires: formes rares et atypiques. *Revue Francophone des Laboratoires*.  
avr 2019;2019(511):41–9.
48. **Bridoux F, Leung N, Hutchison CA, Touchard G, Sethi S, Fernand J–P, et al.**  
Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney International*.avr  
2015;87(4):698–711.
49. **Benkirane B, Jabri H, ElKhattabi W, Afif H.**  
Atteinte thoracique d'un myélome multiple (MM) à chaînes légères: entité rare (à propos d'un cas). *Revue de Pneumologie Clinique*.  
juin 2017;73(3):151–2.
50. **Burnat P, Payen C, Vest P.**  
Le myélome à chaîne légère: diagnostic biologique.  
*Eurobiologiste*.  
1993;208(208):361–8.
51. **Tokunaga T, Hashimoto H, Yoshida Y, Sugimoto T, Mokuda S, Kosaka Y, et al.**  
Immunoglobulin D–kappa multiple myeloma in a patient with rheumatoid arthritis:a case report and review of the literature. *Modern Rheumatology Case Reports*. 2021;5(1):22–8.
52. **Chakri I, Benchekroun L.**  
Myélome à IgD révélé par une insuffisance rénale: À Propos d'un cas. *Journal Marocain des Sciences Médicales*.  
2018;22(1):32–5.
53. **Malam–Abdou B, Djibrilla A, Jamai I, Ech–Chouiyakh N, Squaili T, Brah S, et al.**  
Un Cas de Myélome Multiple à IgD Lambda Révélé par une Insuffisance Rénale. *HEALTH SCIENCES AND DISEASE*.  
2018;19(3):92–4.

54. **Mingant F, Kerspern H, Meskar A, Le Clech L, Guillerm G, Carré J-L.**  
Diagnosis of a non-excretory myeloma. *Annales de biologie clinique.*  
2013;71(5):625-6.
55. **Masri W, Cosson C, Blonde Cynober F, Thérond P.**  
Difficulté et démarche de diagnostic du myélome pauci-sécrétant. *Revue Francophone des Laboratoires.*  
2019;2019(513):67-70.
56. **Jaccard A.**  
Le syndrome POEMS. *Horizons Hémato.*  
2016;6(1):29-31
57. **Dispenzieri A.**  
How I treat POEMS syndrome. *Blood.*  
2012;119(24):5650-8.
58. **Cornet É.**  
Classification OMS 2017 des tumeurs plasmocytaires. *Revue Francophone des Laboratoires.*  
2019;2019(511):34-40.
59. **Galièni P, Cavo M, Avisati G, Pulsoni A, Falbo R, Bonelli MA, et al.**  
Solitary plasmacytoma of bone and extramedullary plasmacytoma: two different entities?  
*Ann Oncol.*  
1995;6(7):687-91.
60. **Kilciksiz S, Karakoyun-Celik O, Agaoglu FY, Haydaroglu A.**  
A Review for Solitary Plasmacytoma of Bone and Extramedullary Plasmacytoma. *The Scientific World Journal.*  
2012;2012:1-6.
61. **Masmoudi K, Elleuch E, Akrouf R, Mnejja MA, Feki A, Ezzeddine M, et al.**  
Le plasmocytome solitaire osseux: à propos de 3 cas et revue de la littérature. *Pan Afr Med J.*2016;25.doi: 10.11604/pamj.2016.25.219.10933
62. **Ravinet A, Bay JO, Tournilhac O.**  
La leucémie à plasmocytes. *Bulletin du Cancer.*  
2014;101(11):1048-58.

63. **Sadki I, Bennesser Alaoui H, Hamaz S, El Attar N, Fakhreddine N, Serraj K.**  
Laleucémie plasmocytaire : à propos de 2 cas. *La Revue de Médecine Interne*.  
2015;36:A147-8.
64. **Fernández de Larrea C, Kyle RA, Durie BGM, Ludwig H, Usmani S, Vesole DH, et al.**  
Plasma cell leukemia: consensus statement on diagnostic requirements, response criteria  
and treatment recommendations by the International Myeloma Working Group. *Leukemia*.  
2013;27(4):780-91.
65. **Avet-Loiseau H**  
Biologie du myélome multiple: utilité clinique. *Bulletin de  
l'Académie Nationale de Médecine*.  
2018;202(5-6):923-34.
66. **Rajkumar SV, Kumar S.**  
Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clinic Proceedings*.  
2016; 91(1):101-19
67. **Rajkumar SV.**  
Multiple myeloma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management.  
*American journal of hematology*.  
2018;93(8):1091-110.
68. **Durie BG, Salmon SE.**  
A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell  
mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*.  
1975;36(3):842-54.
69. **Durie BGM, Kyle RA, Belch A, Bensinger W, Blade J, Boccadoro M, et al.**  
Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the  
International Myeloma Foundation. *Hematol J*.  
2003;4(6):379-98.
70. **Mihailovic J, Goldsmith SJ.**  
Multiple Myeloma: 18F-FDG-PET/CT and Diagnostic Imaging. *Seminars in Nuclear  
Medicine*.  
2015;45(1):16-31.
71. **Durie BGM.**  
The role of anatomic and functional staging in myeloma: Description of Durie/Salmon  
plus staging system. *European Journal of Cancer*.  
2006;42(11):1539-43.

72. **Greipp PR, Miguel JS, Durie BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al.**  
International Staging System for Multiple Myeloma. *J Clin Oncol.*  
2005;23(15):3412–20.
73. **Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al.**  
Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *JCO.*  
2015;33(26):2863–9.
74. **Hebraud B, Magrangeas F, Cleynen A, Lauwers–Cances V, Chretien M–L, Hulin C, et al.**  
Role of additional chromosomal changes in the prognostic value of t(4;14) and del(17p) in multiple myeloma: the IFM experience. *Blood.*  
2015;125(13):2095–100.
75. **Mayo A, Reeder C.**  
Risk Stratification in Multiple Myeloma: Putting the Pieces Together. *J Adv Pract Oncol.*  
2016;7(3):318–21.
76. **Chretien M–L, Corre J, Lauwers–Cances V, Magrangeas F, Cleynen A, Yon E, et al.**  
Understanding the role of hyperdiploidy in myeloma prognosis: which trisomies really matter? *Blood.*  
2015;126(25):2713–9.
77. **Hanbali A, Hassanein M, Rasheed W, Aljurf M, Alsharif F.**  
The Evolution of Prognostic Factors in Multiple Myeloma. *Advances in Hematology.*  
2017;2017:1–11.
78. **Mazzucchelli M, Frustaci AM, Deodato M, Cairoli R, Tedeschi A.**  
Waldenstrom's macroglobulinemia: an update. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases.*  
2018;10(1). doi: 10.4084/MJHID.2018.004
79. **Bruneau J, Canioni D, Jo Molina T.**  
Révision 2016/2017 de la classification OMS des hémopathies lymphoïdes matures: ce qui va changer dans la pratique quotidienne. *Revue Francophone des Laboratoires.* 2017; 2017(488):39–48.
80. **Poulain S, Wemeau M, Balkaran S, Hivert B, Hautecoeur A, Rossignol J, et al.**  
Macroglobulinémie de Waldenström. *La Revue de Médecine Interne.*  
2010;31(5):385–94.

- 81. Simon L, Leblond V. [Waldenström macroglobulinaemia].**  
Rev Prat.  
2018; 68(7):797–802.
- 82. Treon SP, Xu L, Yang G, Zhou Y, Liu X, Cao Y, et al.**  
MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia. New England Journal of Medicine.  
2012;367(9):826–833.
- 83. Xu L, Hunter ZR, Yang G, Cao Y, Liu X, Manning R, et al.**  
Detection of MYD88L265P in peripheral blood of patients with Waldenström's Macroglobulinemia and IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. Leukemia.  
2014;28(8):1698–1704.
- 84. Landgren O, Tajeja N.**  
MYD88 and beyond: novel opportunities for diagnosis, prognosis and treatment in Waldenström's Macroglobulinemia. Leukemia.  
2014;28(9):1799–1803.
- 85. Varettoni M, Arcaini L, Zibellini S, Boveri E, Rattotti S, Riboni R, et al.**  
Prevalence and clinical significance of the MYD88 (L265P) somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia and related lymphoid neoplasms. Blood.  
2013;121(13):2522–8.
- 86. Hunter ZR, Xu L, Yang G, Zhou Y, Liu X, Cao Y, et al.**  
The genomic landscape of Waldenström macroglobulinemia is characterized by highly recurring MYD88 and WHIM-like CXCR4 mutations, and small somatic deletions associated with B-cell lymphomagenesis. Blood, The Journal of the American Society of Hematology.  
2014;123(11):1637–1646.
- 87. Kapoor P, Paludo J, Ansell SM.**  
Waldenström Macroglobulinemia: Familial Predisposition and the Role of Genomics in Prognosis and Treatment Selection. Curr Treat Options in Oncol.  
2016;17(3):16.
- 88. Giordano TP, Henderson L, Landgren O, Chiao EY, Kramer JR, El-Serag H, et al.**  
Risk of non-Hodgkin lymphoma and lymphoproliferative precursor diseases in US veterans with hepatitis C virus. Jama.  
2007;297(18):2010–2017.

89. **Nguyen-Khac F, Lambert J, Chapiro E, Grelier A, Mould S, Barin C, et al.**  
Chromosomal aberrations and their prognostic value in a series of 174 untreated patients with Waldenström's macroglobulinemia. *Haematologica*. 2013;98(4):649-54.
90. **Leblond V.**  
News on Waldenström's macroglobulinemia. *REVUE DE MEDECINE INTERNE*. 2013;34:A6-A10.
91. **Tomowiak C, Poulain S, Debiais C, Guidez S, Leleu X.**  
Maladie de Waldenström. *La Presse Médicale*. 2019;48(7-8):832-41.
92. **Morel P, Duhamel A, Gobbi P, Dimopoulos MA, Dhodapkar MV, McCoy J, et al.**  
International prognostic scoring system for Waldenström macroglobulinemia. *Blood*. 2009;113(18):4163-70.
93. **Grosbois B.**  
Gammopathie monoclonale et myélome multiple: quelles nouveautés? quelles perspectives?. *La Revue de Médecine Interne*. 2007;28(10):667-9.
94. **Chaïbi P, Merlin L, Thomas C, Piette F.**  
Les gammopathies monoclonales de signification indéterminée. *Ann. Med. Interne*. 2002; 153(7):459-66.
95. **SADOUKE Khadija.**  
Les immunoglobulinopathies monoclonales : Etude épidémiologique, biochimique et étiologique d'une cohorte de 214 cas [Thèse de pharmacie]. Rabat: Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat; 2009
96. **Boubacar MS.**  
Gammopathies monoclonales: Aspects épidémiologiques et biologiques au CHU Hassan II de Fès [mémoire de fin d'étude spécialité]. Fès: faculté de médecine et de pharmacie de Fès; 2019.
97. **Mseddi-Hdiji S, Haddouk S, Ben Ayed M, Tahri N, Elloumi M, Baklouti S, et al.**  
Gammopathies monoclonales en Tunisie: analyse épidémiologique, immunochimique et étiologique d'une série de 288 cas. *Pathologie Biologie*. 2005;53(1):19-25.



- 98. Fine J, Marneux M.**  
Données récentes sur les Gammopathies monoclonales. Revue Française de Transfusion et Immuno-hématologie.  
1985;28(6):591-600.
- 99. Belouni R, Allam I, Cherguelaine K, Berkani L, Belaid B, Berkouk Y, et al.**  
Epidemiological and immunochemical parameters of monoclonal plasma cell dyscrasias of 2121 cases in Algeria. Current Research in Translational Medicine.  
2020;68(2):67-70.
- 100. Kyle RA.**  
MONOCLONAL GAMMOPATHY OF UNDETERMINED SIGNIFICANCE AND SOLITARY PLASMACYTOMA. Hematology/Oncology Clinics of North America.  
1997;11(1):71-87.
- 101. Ong F, Hermans J, Noordijk EM, Wijermans PW, Seelen PJ, De Kieviet W, et al.**  
A population-based registry on paraproteinaemia in the Netherlands. British Journal of Haematology.  
1997;99(4):914-20.
- 102. Decaux O, Rodon P, Ruelland A, Estepa L, Leblay R, Grosbois B.**  
Épidémiologie descriptive des gammopathies monoclonales. Expérience d'un centre hospitalier général et d'un service de médecine interne de centre hospitalier et universitaire. La Revue de Médecine Interne.  
2007;28(10):670-6
- 103. Madan S, Greipp PR.**  
The incidental monoclonal protein: Current approach to management of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). Blood Reviews.  
2009;23(6):257-65.
- 104. Makni S, Zouari R, Barbouch MR, Ayed Kh, Moalla M, Zakraoui L.**  
Gammopathies monoclonales en Tunisie. Revue Française de Transfusion et d'Hémodiologie.  
1990;33(1):31-8.
- 105. ELFOUNINI SIHAM.**  
Expérience du laboratoire de Biochimie de l'HMIMV dans l'isotypage des immunoglobulines monoclonales [Thèse de pharmacie]. Rabat:  
Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat;  
2017

- 106. Janvier M.**  
Immunoglobuline monoclonale et myélome. Devenir et suivi des immunoglobulines monoclonales, nouveaux aspects diagnostiques et thérapeutiques du myélome. Revue du Rhumatisme.  
2008;75(4):358-61.
- 107. BOULAHIA A, FAR S.**  
Gammopathie monoclonale et myélome multiple:Approches épidémiologique et technique [Mémoire de Master,Sciences Biologiques ,Immunologie et oncologie]. Algérie: Université des Frères Mentouri Constantine Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie; 2016.
- 108. Raab MS, Podar K, Breitkreutz I, Richardson PG, Anderson KC.**  
Multiple myeloma. Lancet.  
2009;374(9686):324-39.
- 109. Manus J-M.**  
Le myélome multiple, toujours. Revue Francophone des Laboratoires.  
2018;2018(504):15.
- 110. Gerecke C, Fuhrmann S, Strifler S, Schmidt-Hieber M, Einsele H, Knop S.**  
The Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma. Dtsch Arztebl Int.  
2016;113(27- 28):470-6.
- 111. Registre des cancers de Rabat .**  
INCIDENCE DES CANCERS A RABAT de l'année 2005.  
Dispoible sur :[http://biblio.medramo.ac.ma/bib/RECRAAB\\_2005.pdf](http://biblio.medramo.ac.ma/bib/RECRAAB_2005.pdf)
- 112. Barreto PKM, Correia EPE, Piovezani R, Roithmann S, Vilela MAP.**  
Recurrenceof Multiple Myeloma Detected by Fundoscopy – Case Report. EC Ophthalmology.  
2016;4(3):542-5.
- 113. Landgren O, Gridley G, Turesson I, Caporaso NE, Goldin LR, Baris D, et al.**  
Risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and subsequent multiple myeloma among African American and white veterans in the United States. Blood.  
2006;107(3):904-6.

- 114. Regnault–Leuger C, Thoron A, Porro B, Roquelaure Y, Petit A.**  
Améliorer la prise en charge socioprofessionnelle du myélome multiple : création d'une fiche d'information à destination des patients. Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement.  
2020;81(5):552.
- 115. El mezouar I.**  
MYELOME Multiple (A propos de 58 cas) [Thèse de médecine]. FES: FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE FES;  
2010.
- 116. N. Gaougaou, L. Bahri, Quessar A, Benchekroun S, El Bakkouri J, Riyad M, et al.**  
Présentation épidémiologique, clinique, biologique et pronostique du myélome multiple à Casablanca (Maroc). J Afr Cancer.  
2014;6(3):159–65.
- 117. Kakpovi K, Oniankitan O, Houzou P, Koffi–Tessio VE, Tagbor KC, Fianyo E, et al.**  
Profil du Myélome Multiple des os en consultation rhumatologique à Lomé (Togo). Rev Mar Rhum.  
2014;27:48–53.
- 118. Mohammadi L, Harir N, Brahim M, Moulessehoul S, Bekadja MA.**  
Epidemiological, clinical and pronostic aspects of multiple myeloma eligible for therapeutic intensification followed by autologous hematopoietic stem cell in the Algerian West: report of 147 cases. Tunis Med.  
2017;95(6):415–21.
- 119. Engelhardt M, Domm A–S, Dold SM, Ihorst G, Reinhardt H, Zober A, et al.**  
A concise revised Myeloma Comorbidity Index as a valid prognostic instrument in a large cohort of 801 multiple myeloma patients. Haematologica.  
2017;102(5):910–21.
- 120. Ben Nessira S, Barbouche S, Chargui S, Grati R, Ben Amor S, Hedri H, et al.**  
Myélome multiple: étude descriptive de 211 cas. Néphrologie & Thérapeutique.  
2018;14(5):397.
- 121. Bladé J, Kyle RA, Greipp PR.**  
Presenting features and prognosis in 72 patients with multiple myeloma who were younger than 40 years. Br J Haematol.  
1996;93(2):345– 51.

122. **El Husseiny NM, Kasem N, El Azeem HA, Mattar MW.**  
Multiple myeloma: a descriptive study of 217 Egyptian patients. *Ann Hematol.*  
2014;93(1):141–5.
123. **Fall S, Dieng F, Diouf C, Djiba B, Ndao AC, Ndiaye FSD.**  
Diagnostic and evolutionary profile of multiple myeloma in Senegal: monocentric study  
conducted from 2005 to 2016. *Pan Afr Med J.*  
2017;27:262.
124. **Sack FFN, Ngouadjeu E, Carre J-L.**  
MYELOME MULTIPLE ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES, CLINIQUES, PARACLINIQUES: A PROPOS  
DE 67 OBSERVATIONS COLLIGÉES A L'HOPITAL CENTRAL DE YAOUNDE ET A L'HOPITAL  
GENERAL DE DOUALA. *Rev CAMES SANTE.*  
2017;5(2):73–80.
125. **Dumontet c, Couray–Targe S, Teisseire M, Karlin L, Maucort–Boulch D.**  
Prise en charge en vie réelle des patients hospitalisés pour myélome multiple en  
France.  
*Hématologie.* 2017;23(2):221
126. **Tsang M, Le M, Ghazawi FM, Cyr J, Alakel A, Rahme E, et al.**  
Multiple myeloma epidemiology and patient geographic distribution in Canada: A  
population study. *Cancer.*  
15 juill 2019;125(14):2435–44.
127. **Brahem M, Jguirim M, Klii R, Mhenni A, Laataoui S, Younes M, et al.**  
Myélome multiple : étude descriptive de 94 cas. *La Revue de Médecine Interne.*  
2015;36:A139–40.
128. **NGOLET LO, KOCKO I, ATIPO FOG, OVA JDGO, DOKEKIAS AE, NTSIBA H.**  
Le myélome multiple symptomatique à Brazzaville: A propos de 40 cas. *Annale des  
Sciences de la Santé.*  
2017;16(1):1–7
129. **Mrabet R, Taibi K, Rahal Y, Kehal S, Hakiki H, Bousahba M, et al.**  
Gestion des complications du myélome multiple au CHU Oran, Algérie. *Hématologie.*  
2017;23(2):221
130. **Manier S, de Charette de la Contrie M, Hieulle J, Daniel A, Facon T.**  
Myélome multiple : des critères diagnostiques et pronostiques renouvelés et de forts  
espoirs thérapeutiques. *La Presse Médicale.*  
2019;48(7–8):825–31.

- 131. Haute Autorité de Santé.**  
Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique Myélome multiple. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2010. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-02/ald\\_30\\_gm\\_myelome\\_vf.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-02/ald_30_gm_myelome_vf.pdf)
- 132. Zarrouk M, Ben Neji H, Mansouri R, Emna B, Bchir M, Kefi S, et al.**  
Myélome multiple et insuffisance rénale chez les patients éligibles à la greffe : expérience monocentrique de l'hôpital Aziza Othmana (Tunis). *Hématologie*. 2017;23(2):233
- 133. Ndiaye FSD, Pouye A, Fall S, Diallo S, Ndong S, El Kacimi S, et al.**  
Présentation clinique du myélome multiple à Dakar (Sénégal): à propos de 71 observations. *J Afr Cancer*. 2011;3(1):8-11.
- 134. Bouatay A, Hizem S, Ben Youssef Y, Sayari F, Braham N, Khélif A, et al.**  
Myélome multiple : aspect clinique, diagnostic biologique et pronostic. *Immuno- analyse & Biologie Spécialisée*. 2013;28(1):30-5.
- 135. Orphanet [En ligne].**  
Waldenström macroglobulinemia [cité 25 octobre 2020]. Disponible sur : [https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=EN&data\\_id=10313&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Macroglobulinemie-de-Waldenstrom&title=Macroglobulin%20de%20Waldenstr%20F6m&search=Disease\\_Search\\_Simple&ChdId=0](https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=10313&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Macroglobulinemie-de-Waldenstrom&title=Macroglobulin%20de%20Waldenstr%20F6m&search=Disease_Search_Simple&ChdId=0)
- 136. HADJ BARAKA N. MALADIE DE WALDENSTRÖM:**  
DONNEESEPIDEMIOLOGIQUES, DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES A PROPOS DE 14 CAS COLLIGES A L'HOPITAL MILITAIRE D'INSTRUCTION MOHAMMED V-RABAT [Thèse de médecine]. Rabat : FACULTE D'EMEDECINE ET DE PHARMACIE; 2019.
- 137. Bergón E, Miravalles E.**  
Retrospective study of monoclonal gammopathies detected in the clinical laboratory of a Spanish healthcare district: 14-year series. *Clin Chem Lab Med*. 2007;45(2):190-6.
- 138. Kristinsson SY, Koshiol J, Björkholm M, Goldin LR, McMaster ML, Turesson I, et al.**  
Immune-related and inflammatory conditions and risk of lymphoplasmacytic lymphoma or Waldenström macroglobulinemia. *Journal of the National Cancer Institute*. 2010;102(8):557-567.

- 139. Andriko JA, Aguilera NS, Chu WS, Nandedkar MA, Cotelingam JD.**  
Waldenström's macroglobulinemia: a clinicopathologic study of 22 cases. *Cancer.* 1997;80(10):1926–35.
- 140. Djouadi-Lahlou K, Belhadri F, Ahmed-Nacer R, Hamladji R.M, Rahali M.C.,**  
Ardjoun F.Z, et al.  
APPROCHE ÉPIDÉMIOLOGIQUE DE LA MALADIE DE WALDENSTRÖM EN ALGÉRIE. ETUDE NATIONALE, MULTICENTRIQUE A PROPOS DE 91 CAS SUR UNE PÉRIODE DE 05 ANS (2009 –2013). *Revue Algérienne d'Hématologie.*2016 ;(12):38–41
- 141. Braiek N, Braiek N, Jerbi M, Aoudia R, Gaied H, Chargui S, et al.**  
L'atteinte rénale au cours de la maladie de Waldenström. *Néphrologie & Thérapeutique.* 2016;12(5):355.
- 142. Merli M, Bianchi B, Bertù L, Ferrario A, Mora B, Furlan D, et al.**  
Validation and further potentialities of the novel AWM score for progression risk stratification in patients with asymptomatic Waldenström macroglobulinemia. *Leukemia & Lymphoma.* 2020;61(4):987–89.
- 143. Jeong S, Kong SG, Kim DJ, Lee S, Lee HS.**  
Incidence, prevalence, mortality, and causes of death in Waldenström macroglobulinemia: a nationwide, population-based cohort study. *BMC Cancer.* 2020;20(1):623.
- 144. Simon L, Baron M, Leblond V.**  
How we manage patients with Waldenström macroglobulinaemia. *British Journal of Haematology.* 2018;181(6):737–51.
- 145. Drouet T, Behin A, Psimaras D, Choquet S, Guillevin R, Hoang Xuan K.**  
Syndrome de Bing-Neel révélateur d'une maladie de Waldenström: étude d'un cas et revue de la littérature. *Revue Neurologique.*2010; 166(1):66–75.
- 146. Castillo JJ, Treon SP.**  
Initial Evaluation of the Patient with Waldenström Macroglobulinemia. *Hematology/Oncology Clinics.*2018;32(5):811–20.
- 147. Bradwell A.**  
Serum Free Light Chain Analysis. 4 th Edition. Birmingham: *The BindingSite Ltd.*;  
2006. 285 p.

148. P.  
Le système immunitaire. DB S,  
editor2003.
149. **Leblond V, Maloum K, Le Garff-Tavernier M, Davi F, Nguyen-Khac F.**  
La Maladie de Waldenström ou macroglobulinémie. *Rev Francoph Lab.*  
2013;2013(452):73-82.
150. **Hémopathies malignes: définition et différentes variétés selon la classification de l'OMS**  
2001. *Rev Francoph Lab.* 2008;2008(398):65-71
- 151 **Hématologie clinique et biologique.** 2è Edition. Reuil-Malmaison:  
*Arnette*;2005. 578 p.
152. **Diebold J, Molina T, Le Tourneau A, Audouin J.**  
Hémopathies malignes: définition et différentes variétés selon la classification de l'OMS  
2001. *Rev Francoph Lab.* 2008;2008(398):65-71.
152. **Badioui I, Znati K, Benlemlih A, Elfatemi H, Chbani L, Amrti A.** Les lymphomes -à  
propos de 223 cas. *Rev D'Épidémiologie Santé Publique.* mai 2009;57:S10.
153. **Zeggai S, Harir N, Touhami H, Moulessshoul S, Benlazar SMA, Mesli N, et**  
**al.** Profil histopathologique des lymphomes des adultes dans l'Ouest algérien :  
à propos de 1 544 cas. *J Afr Cancer.* 2013;5(3):127-32.
154. **Fermé C, Reman O.** Lymphome de Hodgkin de l'adulte. EMC - Hématologie.  
2004;1(4):115-34.
155. **Voorhees PM, Orlowski RZ.** Lymphomes malins. In: Médecine interne de  
Netter. Second edition. Issy-les-Moulineaux: *Masson*; 2011. p. 581-587.
156. **Gressin R.** Les lymphomes agressifs. *Médecine Nucl.* 2009;33(8):478-81.
157. **Delsol G.** Classification OMS 2008 des lymphomes. *Ann Pathol.* 2008;28(1):S20-  
4.
158. **Mohamed G, Kochlef A, Gargouri D, Kilani A, Elloumi H, Ouakaa A, et al.** Une  
gammopathie monoclonale associée à un lymphome colique primitif à cellules  
du manteau. *Rev Médecine Interne.* 2009;30(3):279-81.

**159. Gressin R.**

Diagnostic et nosologie des lymphomes au sein des hémopathies. *Médecine Nucl.* 2009;33(8):482-5.

**160. Mateos MV, San Miguel JF.**

Treatment for high-risk smoldering myeloma. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 1764-5.

**161. Adil Taoufik.**

Profil biochimique des gammopathies monoclonales au niveau de la région de souss-massa : Etude rétrospective 2021





## 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  
والآلم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.  
وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد،  
للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثار على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأداء.  
وإن أوفر من علمي، وأعلم من يصغرنى، وأكون أختا لكل زميل في المهنة  
الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلايتي، نقيّة مما يشينها تجاة  
الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

الاعتلالات الغامائية وحيدة النسيلة:  
تجربة مختبر أمراض الدم  
مستشفى ابن سينا العسكري في مراكش

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2023/01/09  
من طرف

الآنسة **جيهان سكوري**

المزادة في 11 نونبر 1996 بأكادير

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

البروتين وحيد النسيل - الاعتلالات الغامائية وحيدة النسيلة الخبيثة  
الورم النقوي المتعدد - مرض فالدينشتروم - فحص تعداد الدم - فحص النخاع العظمي

اللجنة

الرئيس

المشرف

الحكام

{

إ. تازي

أستاذ مبرز في أمراض الدم

م. شكور

أستاذ في طب أمراض الدم

س. قدوري

أستاذ في الطب الباطني

ل. بن الجيالي

أستاذة مبرزة في الطب الباطني.

السيد

السيد

السيد

السيدة