ABREVIATIONS

Liste des abréviations

MM : Myélome multiple.

PBR : Ponction biopsie rénale.

PS : ponction sternale

CLL : Chaines légères libres

NCM : Néphropathie à cellules myélomateuses

IR : Insuffisance rénale.

DFG : débit de filtration glomérulaire

Clcr : Clairance de la créatinine.

RP : Réponse partielle.

RC : Réponse complète

SWOG : South-west oncology group

Dex : Déxaméthasone.

IMiD : lenalidomide ou thalidomide.

Sd : Syndrome.

IFS : Immunofixation des protéines plasmatiques.

IFU : Immunofixation des protéines urinaires.

EPP : Electrophorèse des protéines plasmatiques.

MPThal : Melphalan-Prednisone-Thalidomide.

CSP : Cellules souches périphériques.

PLAN

INTRODUCTION 1

PATIENTS ET METHODES 4
I. Critères d'inclusion 5
II. Critères d'exclusion 6
III. Paramètres étudiés 6
1. Données démographiques 6
2. Données cliniques 7
3. Données biologiques 7
4. Données radiologiques 8
5. Données anatomo-pathologiques 8
6. Modalités thérapeutiques 8
7. Evolution et Pronostic 8
VI. Analyse statistique: 12

RESULTATS: 13
I. Groupe des patients présentant un myélome multiple: 14
1. Paramètres démographiques : 14
2. Paramètres cliniques: 17
3-Les paramètres biologiques: 19
4-Les aspects anatomopathologiques 24
5-Aspects radiologiques : 25
6-Classification pronostique: 26
II.GROUPE DES PATIENTS PRESENTANT UN MYELOME MULTIPLE AVEC ATTEINTE RENALE: 27
1. Profil démographique 27
2. Profil Clinico-biologique 28
III. Données de la ponction biopsie rénale: 32
1. Indications 32
2. Description générale 32
3. Résultats anatomopathologiques 32
IV. Modalités thérapeutiques: 33
V. Profil évolutif : 35
VI. Facteurs prédictifs d'une atteinte rénale au cours du myélome multiple: 36
1- Facteurs prédictifs cliniques 36
2- Facteurs prédictifs biologiques 36
VII. Facteurs prédictifs d'une mauvaise évolution rénale: 37
1- Facteurs prédictifs cliniques 37
2- Facteurs prédictifs biologiques 38
3- Facteurs prédictifs histologiques et thérapeutiques 39

DISCUSSION: 40
I. Généralités 41
II. Physiopathologie 41

1- Pathogénie du myélome multiple 41
2- Pathogénie de l'atteinte rénale au cours du myélome multiple. 44
III. La biopsie rénale 47
IV. Les différents types d'atteintes rénales au cours du myélome multiple. 47
V. Diagnostic et surveillance de l'atteinte rénale au cours du myélome multiple. 51
VI. Paramètres démographiques, cliniques, biologiques et radiologiques des patients suivis pour myélome multiple. 52
1- Données démographies 52
2- Manifestations cliniques 54
3- Caractéristiques biologiques et radiologiques 57
4- Classification de Salmon et Durie. 63
VII. Caractéristiques clinico-biologiques des patients suivis pour atteinte rénale au cours du myélome 64
1. Profil épidémiologique 64
2. Caractéristiques clinico-biologiques selon le type histologique 65
VIII. Données de la ponction biopsie rénale. 68
IX. Modalités thérapeutiques. 68
X. Profil évolutif et pronostic des patients myélomateux avec atteinte rénale 76
XI. Facteurs prédictifs de l'atteinte rénale au cours du myélome multiple 78
XII. Facteurs prédictifs d'une mauvaise évolution rénale. 80

CONCLUSION 82

ANNEXES 84

RESUMES 89

BIBLIOGRAPHIE 93

INTRODUCTION

Le myélome multiple (MM) ou Maladie de Kahler est une hémopathie maligne secondaire à une prolifération tumorale monoclonale, faite de plasmocytes anormaux localisés essentiellement au niveau de la moelle osseuse et secrétant une immunoglobuline monoclonale, véritable marqueur tumoral.

Le MM est le deuxième cancer du sang le plus courant après le lymphome non hodgkinien. Il représente environ 1% de tous les cancers et 2% de la mortalité par cancer. Cette maladie touche légèrement plus d'hommes que de femmes et se rencontre surtout après l'âge de 50 ans. L'incidence du myélome varie en fonction de la race et de la localisation géographique, mais cette maladie touche environ 6 personnes sur 100 000.

Poser le diagnostic positif de MM est le plus souvent aisé en confrontant les critères cliniques, radiologiques, biochimiques et cytologiques. Les critères diagnostiques édités par le SWOG (South West oncology group) en 1977 sont universellement admis pour le diagnostic de la maladie.

Malgré les progrès thérapeutiques réalisés, le MM reste une maladie non curable. La survie des patients a été certes prolongée avec l'amélioration des traitements symptomatiques, la chimiothérapie, l'introduction de la greffe de moelle et l'immunothérapie, mais moins de 1% des malades ont une durée de vie supérieure à15 ans.Au terme de l'étape clinique et des examens paracliniqes, le malade est classé selon la classification pronostique de Durie et Salmon. Cette classification en stades laquelle a été adjoint l'existence (B) ou l'absence (A) de l'insuffisance rénale a été depuis longtemps la base des indications thérapeutiques.

Les atteintes rénales sont fréquentes au cours des hémopathies malignes. Elles compliquent la prise en charge des patients et aggravent souvent le pronostic.

L'atteinte rénale au cours du myélome est plurifactorielle et laisse supposer plusieurs mécanismes pathogéniques dépendant pour une part du type du composant monoclonal. L'insuffisance rénale survient dans 18 à 60 % des myélomes selon les études ; et son caractère péjoratif est habituellement admis. En effet ; la médiane de survie des myélomes présentant une atteinte rénale est plus courte que celle des myélomes sans atteinte rénale.

Rapport-Gratuit.com

La ponction biopsie rénale n'est pas systématique, schématiquement 3 tableaux d'atteinte rénale peuvent être individualisés :

L'insuffisance rénale aigue avec protéinurie faite de chaines légères d'immunoglobuline ou tubulopathie myelomateuse qui est la complication rénale la plus fréquente du myélome.

La protéinurie glomérulaire constituée principalement d'albumine ou Amylose AL.

La tubulopathie proximale ou syndrome de Fanconi qui est exceptionnel au cours du myélome.

PATIENTS & METHODES

Rapport-gratuit.com
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES

Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique , étalée sur 5 ans de janvier 2008 à décembre 2012, réalisée au sein du service de Néphrologie ; d'Hématologie ; de Médecine Interne et de Rhumatologie , du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI de Marrakech.

Le but de notre étude est de:

- Evaluer la fréquence de l'atteinte rénale au cours du myélome multiple dans notre contexte.
- Décrire les paramètres cliniques, biologiques, histologiques, thérapeutiques et évolutifs des atteintes rénales au cours du myélome multiple.
- Déterminer les facteurs prédictifs d'atteinte rénale au cours du myélome multiple.

Nous avons procédé au recrutement des malades suivis pour maladie de Kahler à partir du registre des quatre services du CHU Mohammed VI de Marrakech.

I. Critères d'inclusion

Notre étude a inclus les patients ayant consulté au CHU Mohammed VI de Marrakech ; entre janvier 2008 et décembre 2012 ; et chez qui la confrontation des critères cliniques biochimiques cytologiques et radiologiques a permis de conclure au diagnostic de myélome multiple, répondant aux critères diagnostiques de SWOG représentés ci-dessous :

1. Critères de SWOG

1-1 Critères majeurs :

- Plasmocytome sur biopsie tissulaire
- Plasmocytose médullaire supérieure à 30 %
- Composant monoclonal :
  - Supérieur à 35 g/l s'il s'agit d'une IgG
  - Supérieur à 20 g/l s'il s'agit d'une IgA

Supérieur ou égal à 1 g/24h s'il s'agit de l'excrétion urinaire de chaines légères Lambda ou Kappa en l'absence d'amylose

1-2 Critères mineurs :

a. Plasmocytose médullaire comprise entre 10 et 30 %
b. Pic monoclonal présent, mais de niveau inférieur à III
c. Lésion(s) osseuse(s) lytique(s)
d. Baisse des autres immunoglobulines : IgM < 0,5 g/l, IgA < 1 g/l, IgG <6g/l.

Le diagnostic est confirmé, si sont associés au moins un critère majeur + 1 critère mineur ou 3 critères mineurs dont au moins a + b.

II. Critères d'exclusion:

Les dossiers incomplets ou inexploitables ont été systématiquement exclus de l'étude.

III. PARAMETRES ETUDIES : Fiche d'exploitation (ANNEXE)

Pour chaque dossier exploitable nous avons étudier:

1. Données démographiques :

- L'identité
- L'âge
- Le sexe
- L'origine
- La profession
- Le délai entre consultation et diagnostic
- Le délai d'apparition de l'atteinte rénale par rapport au myélome

2. Données cliniques :

- Les signes généraux : asthénie, amaigrissement, fièvre, anorexie
- L'existence d'un syndrome osseux
- L'existence d'un syndrome anémique, d'un syndrome hématologique ,des signes d'hyperviscosité sanguine
- Des signes neurologiques et d'autres complications révélatrices.

3. Données biologiques :

- La numération formule sanguine
- Le bilan inflammatoire : VS , CRP
- La calcémie corrigée
- L'urée
- La créatininémie
- Le débit de filtration glomérulaire(DFG)
- La protéinurie de 24h
- La protéinurie de Bence Jones
- L'uricémie
- L'albuminémie
- La protidémie
- L'électrophorèse des protéines plasmatiques(EPP)
- L'immunofixation sanguine(IEPP)
- Le dosage pondéral des immunoglobulines
- L'immunofixation urinaire

4. Données anatomo-pathologiques :

- Le myélogramme
- La biopsie osteo-médullaire
- La biopsie d'un éventuel processus tumoral
- La ponction biopsie rénale

5. Données radiologiques :

❖ Radio standard :

- Radio du crane
- Radio du rachis
- Radio du bassin
- Radio des os longs

❖ Autres techniques d'imagerie : TDM, IRM

6. Modalités thérapeutiques :

❖ Traitement de fond :

- Différents protocoles de chimiothérapie en presence et en absence de l'atteinte rénale.
- Hémodialyse
- Greffe de la moelle osseuse.

❖ Traitement symptomatique

7. Evolution et Pronostic :

La surveillance clinique et biologique, à court et à long terme, a permis de déceler :

- La réponse aux traitements : hématologique et rénale.
- Les complications de la maladie
- La survenue de décès

- Les facteurs de mauvais pronostic : masse tumorale élevée ; taux élevé de la b2 microglobuline, de LDH et de La CRP, anémie ; thrombopénie et albuminémie.

Nous avons retenu le Diagnostic du myélome multiple sur les critères de SWOG.

Nous avons retenu une atteinte rénale au cours du myélome multiple lorsqu'il existait :

Une protéinurie ≥ 0,5g/24h persistante contrôlée à 2 reprises associée ou non aun sédiment urinaire actif.

- La protéinurie de Bence Jones correspond à la présence de chaines légères libres, elle est plus fréquente dans le MM à chaines légères , la recherche de la protéinurie de Bence jones est indispensable surtout dans le cas ou l'EPP n'a permis de constater que l'hypogammaglobulinémie sans bande anormale.
- Le syndrome néphrotique est défini par une protéinurie supérieure à 3 g/24h, une protidémie inferieure a 60 g/24h et une albuminémie inferieure a 30 g/24h.
- L'hématurie est définie par la présence de plus de 10 000 hématies /ml a l'examen cytologique urinaire quantitatif.
- Le sédiment urinaire actif est définie par la présence de cellules (hématies, leucocytes…), de cylindres, et ou de cristaux dans les urines (>500/ mm3).
- Une définition de l'IRA selon l'AKIN : Acute Kidney Injury Network l'IRA est une augmentation de créatinine de plus de 0,3 mg/dL (26,4_mol/L) ou une augmentation de plus de 50 % sur 48 heures, ou s'il existe un débit urinaire horaire inférieur à 0,5 mL/kg pendant six heures.

Tableau I : Critères AKIN

Critère	Créatinine	Débit urinaire
Stade 1	1.5 fois la valeur de référence ou > 1.27 micromoles /l	Moins de 0.5 ml/ kg / h pendant 6 heures.
Stade 2	2 fois la valeur de référence	Moins de 0.5 ml/ kg / h pendant 12 h.
Stade3	3 fois la valeur de référence ou > 354 micromoles/l	Moins de 0.3 ml/ kg / h pendant 24h ou anurie pendant 12 h.

- L'Insuffisance rénale chronique est définie par un débit de filtration glomérulaire inferieur à<60ml/min/1,73 m2.
- L'Insuffisance rénale chronique terminale se définit par un DFG < 15 ml /min dans ce cas le recours à la dialyse est nécessaire.
- Le débit de filtration glomérulaire est calculé par la formule :

La formule de MDRD (Modification of diet in rénal Disease) :

Chez l'homme = 186 x (créatinine (.mol/l) x 0,0113)-1,154x âge- 0,203 ×1,21 pour les sujets d'origine africaine ×0.742 pour les femmes.

- L'évolution de l'atteinte rénale est définie comme suit :
  - Rémission complète : négativation de la protéinurie avec une fonction rénale normale.
  - Rémission incomplète : baisse de la protéinurie < 2 g par 24 heures avec une amélioration de la fonction rénale.
  - Insuffisance rénale chronique terminale se définit par un DFG < 15 ml /min dans ce cas le recours à la dialyse est nécessaire.

Après recueil de l'ensemble des données, nous avons défini deux groupes :

1er groupe : patients atteints de myélome multiple avec atteinte rénale.

2éme groupe : patients atteints de myélome sans atteinte rénale.

L'identification des patients ayant un myélome multiple avec atteinte rénale selon qu'il s'agisse de :

- Insuffisance rénale aigue : Rein myélomateux aigu.

  Insuffisance rénale aigu fonctionnelle.
- Insuffisance rénale chronique
- Protéinurie glomérulaire et syndrome néphrotique :
  - Amylose AL

- Les glomérulopathies à dépôts non organisés d'immunog*lobulines :*
- La maladie des chaînes légères (maladie de Randall)
- La maladie des chaînes lourdes
- La maladie des chaînes légères et lourdes
- La glomérulonéphrite membrano -proliférative.
- Glomérulonéphrite fibrillaire et immunotactoide

➢ Protéinurie tubulaire et syndrome de Fanconi

L'évaluation de la masse tumorale de nos patients selon la classification de Durie et Salmon représentée dans le tableau ci-dessous afin de voir s'il existe une corrélation entre le volume de la masse tumorale et la survenue de l'atteinte rénale.

Tableau II : la classification pronostique de Salmon et Durie

Stade	Critères	Masse des cellules myélomateuses
	Tous les critères doivent être présents : • Hb≥10g/100ml • Ca<ou=120mg/l • Pas de lésions osseuses radiologiques plasmocytome osseux solitaire	<0.6 (Faible masse tumorale) Médiane de survie >48 mois
II	Absence de critère du stade I ou III	0.6-1.2 (masse tumorale intermédiaire) médiane de survie 24-48 mois
III	Présence d'un seul critère ou plus • Hb<8.5g/100ml ou Ca≥120mg/ ou • >3lésionsosseuses ostéolytiques ou • Ig G>70g/l ou • Ig A>50g/l ou • BJ>12g/24h	1.2 (Masse tumorale élevée) Médiane de survie<24 mois
A) Créatininémie < 20mg/l	B) Créatininémie > 20mg/l	

IV. Analyse statistique :

L'analyse statistique est effectuée en utilisant le logiciel< SPSS 17 >.

Nous avons effectué une analyse descriptive des caractéristiques sociodémographiques, cliniques, biologiques, thérapeutiques et évolutives des patients.

Pour les variables quantitatives, nous avons calculé les moyennes et écarts-type et le pourcentage pour les variables qualitatives.

Ensuite, nous avons réalisé une analyse épidémiologique des facteurs de mauvais pronostic, nous avons utilisé les tests paramétriques classiques (Test de Khi2, test de Student,

ANOVA) en fonction de la nature des variables à comparer.

Pour chaque test statistique utilisé, le test était considéré comme significatif lorsque p (degré de signification) était inférieur à 0.05.

Rapport-Gratuit.com

RESULTATS

I. Groupe des patients présentant un myélome multiple :

1. Paramètres démographiques :

1-1 L'âge :

L'âge moyen est de 60 ans ± 11ans avec des valeurs extrêmes de 38 et 96 ans. Un maximum de fréquence est observé dans la tranche d'âge comprise entre 50 et 59 ans.

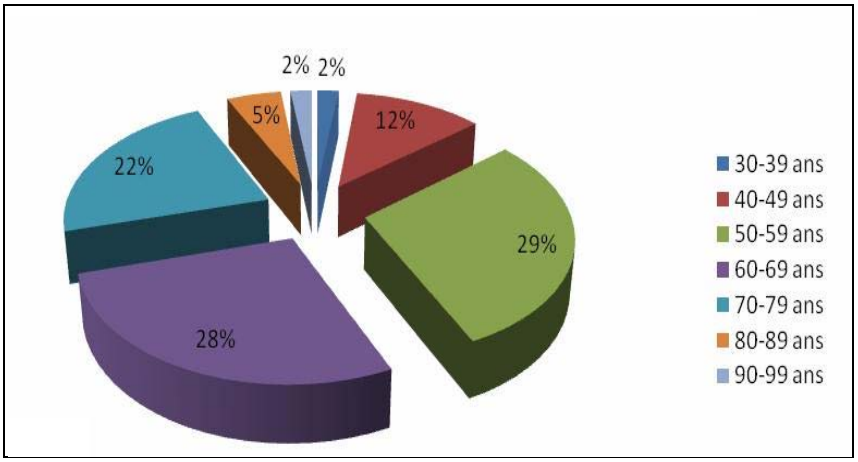


Figure 1 : Répartition selon les tranches d'âge

1-2 Le sexe :

Notre série a compris 39 hommes et 30 femmes soit respectivement 56% et 44%. Le sexe ratio H/F est 1,23.

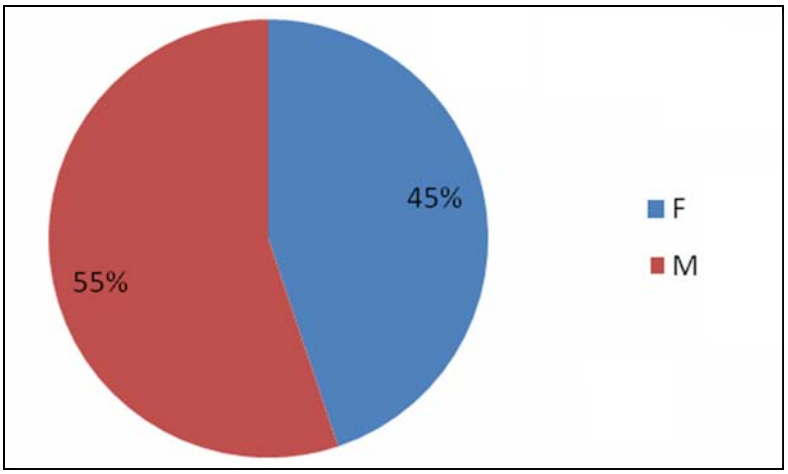


Figure 2 : Répartition selon le sexe.

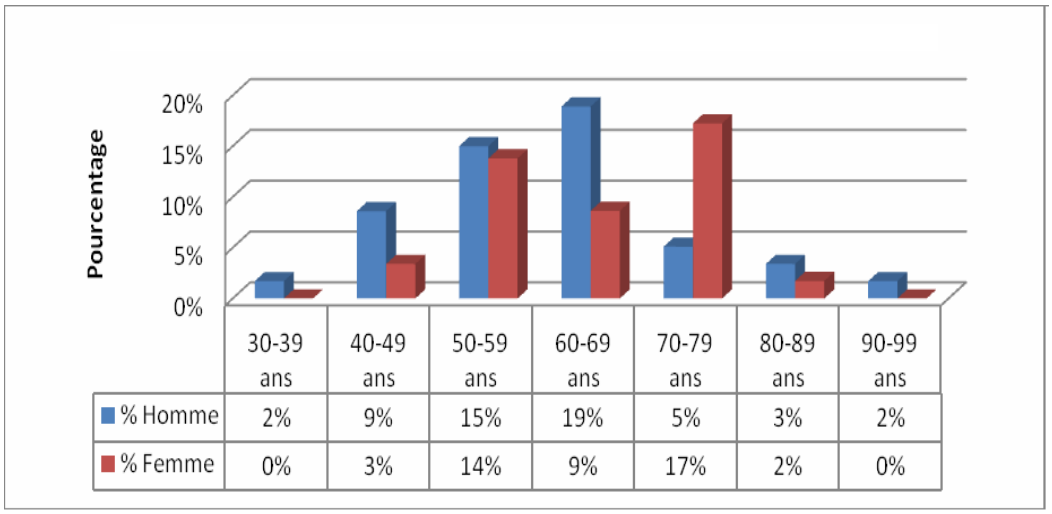
Rapport-gratuit.com
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES

1-3 Distribution en fonction du sexe et des groupes d'âges :

La distribution en fonction du sexe et des groupes d'âge fait apparaître :

Un pic de fréquence entre 50-59 ans avec un pourcentage presque égal dans les deux sexes.

Une prédominance masculine dans toutes les tranches d'âge à part dans la tranche (70-79 ans) ou nous avons noté une prédominance féminine.



	30-39 ans	40-49 ans	50-59 ans	60-69 ans	70-79 ans	80-89 ans	90-99 ans
% Homme	2%	9%	15%	19%	5%	3%	2%
% Femme	0%	3%	14%	9%	17%	2%	0%

Figure 3 : Répartition en fonction du sexe et des tranches d'âge.

1-4 Comorbidités :

- Un antécédent d'HTA a été trouvée chez 28 patients soit 41.3 %.
- Un antécédent de diabète a été objectivé chez 21 patients soit 31%.
- La maladie rénale chronique a été retrouvée chez 2 patients soit 3.4 %.
- La notion de prise d'herbes médicinales a été objectivée chez 9 patients soit 13.7%.
- La notion de prise d'AINS a été retrouvée chez 7 patients soit 10.3 %.
- Un contact étroit avec les herbicides et les pesticides a été noté chez 5 patients soit 6.8 %.

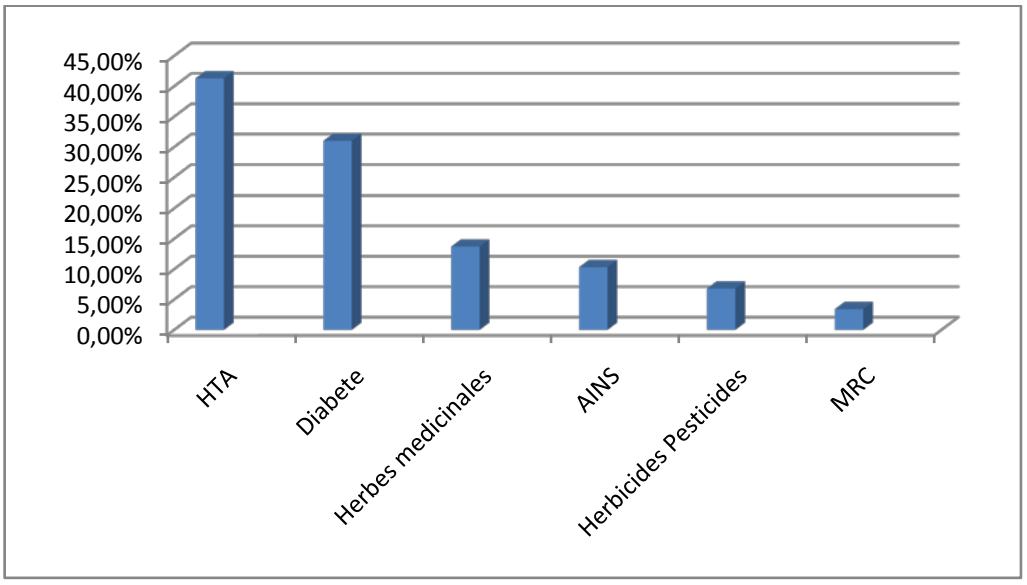


Figure 4 : Les antécédents médicaux et toxiques

1-5 Le délai de consultation.

Le délai moyen entre la consultation et le diagnostic était de 1.5 mois± 0.7.

1-6 Les services d'origines :

Douze de nos malades 17.4 % (n=12) étaient hospitalisés en néphrologie par le biais de la consultation, 57.9% (n=40) hospitalisés en hématologie 10.14 % (n=7) ; en rhumatologie et 14.49 % (n=10) hospitalisés en médecine interne.

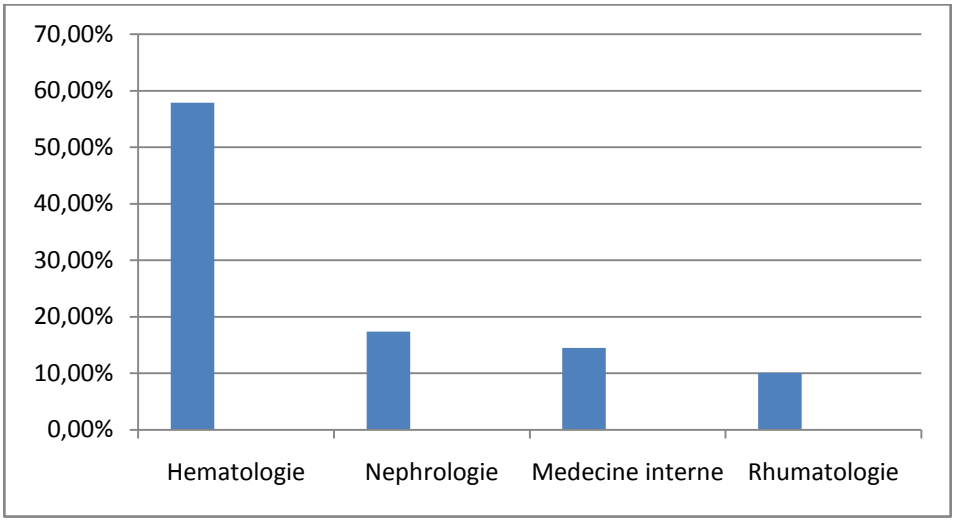


Figure 5 : service d'accueil

2. Paramètres cliniques :

2-1 Circonstances de découverte :

Les douleurs osseuses ont révélé la maladie chez 65 cas soit 94,2%. La localisation était variable (tableau ci-dessous). Parmi ces patients, deux ont présenté des tuméfactions : une au niveau du genou gauche et l'autre inguinale droite.

Tableau III: Répartition des différentes localisations des douleurs osseuses

Siège	Nombre de cas	Pourcentages
Diffuse	7	9,4
Rachis lombaire	5	7,8
Rachis dorsal	4	6,2
Rachis cervical	2	3,1
Tout le Rachis	13	20,3
Thorax	5	7,8
Costal	7	10,9
Scapulaire	6	9,4
Sternum	1	1,5
Bassin	8	12,5
Membres	7	10,9

L'altération de l'état général a été retrouvée dans 11 cas soit 15,5%.

Les manifestations hématologiques ont révélé la maladie dans 66 cas soit 95.7%, représentées par un syndrome anémique (n=48), un syndrome hémorragique (n=8) et un syndrome infectieux ou inflammatoire (n=10).

L'insuffisance rénale a été inaugurale de la maladie dans 9 cas soit 13%, elle est retrouvée au moment du diagnostic du MM dans 18 cas soit 26.1 % et compliquant l'évolution d'un MM connu dans un seul cas soit 1.4 %.

La neuropathie a été retrouvée dans 3 cas soit 2%.

2-2 Manifestations cliniques :

a. Les manifestations générales :

Les signes généraux ont été fréquents, retrouvés dans 65 cas soit 94.2% dont 28 cas avaient une atteinte rénale. Ils sont représentés par l'amaigrissement dans 82,6%, la déshydratation dans 62.5%, et la fièvre dans 17,4%.

b. Les manifestations ostéo-articulaires.

Les manifestations osseuses sont objectivées chez 49 patients soit 84,4%. Nous avons regroupé ci-dessous les différentes atteintes osseuses retrouvées.

Tableau IV: Répartition des différentes atteintes osseuses

Atteintes osseuses	N	%
Douleurs osseuses	65	94,2
Tuméfactions osseuses	4	5,8
Fractures sur os pathologiques	5	7,2

Nous relevons que les douleurs osseuses ont été les plus fréquemment retrouvées

65 cas (94,2%), siégeant essentiellement au niveau du rachis dans 24 cas.

Les tuméfactions osseuses viennent en deuxième position, siégeant à différents niveaux. Les tuméfactions des membres inférieurs ont été plus fréquentes (66,6%) que les tuméfactions thoraciques (33.3%).

Les fractures pathologiques occupent la troisième position avec 5 cas et siègent au niveau de la clavicule, humérus, fémur droit, genou gauche et rachis dorsal.

c. Les manifestations hématologiques.

Les manifestations hématologiques sont objectivées chez 66 patients soit

95.65%, dominées par le syndrome anémique, constaté dans 37 cas soit 53,5%, fait d'une pâleur cutanéo-muqueuse et d'asthénie, 28 de ces patients avaient une atteinte rénale.

Le syndrome hémorragique a été observé chez 8 patients soit 11,6% .Ce dernier a comporté trois cas d'épistaxis, deux cas d'hématémèse, un cas de Méléna et un cas de purpura,

7 de ces patients avaient une atteinte rénale.

Le syndrome d'hyperviscosité a été retrouvé chez un seul patient soit 1,4%, ce dernier est représenté par une baisse de l'acuité visuelle, une hypoacousie et une paralysie faciale droite.

L'hypertrophie spléno-ganglionnaire a été notée dans 5 cas soit 7.24%.

d. Les manifestations infectieuses.

Elles ont été observées chez 10 patients soit 6.9%. Les signes fonctionnels urinaires ont été retrouvées chez 8 patients soit 80 % ; fait de brulures mictionnelles et de pollakiurie et les signes d'infections respiratoires dans 2 cas soit 20 %.

e. Les manifestations neurologiques :

Les complications neurologiques ont été constatées chez 10 cas soit 6,9%, sous forme de paresthésies, sciatalgies, trouble de la marche, amyotrophie des membres inférieurs et abolition des réflexes ostéo-tendineux.

3. Paramètres biologiques :

3-1 Numération formule sanguine.

Le taux moyen d'hémoglobine est de 10.1± 2.3 g/dl, l'anémie a été observée dans 37 cas soit 53,5%. Cette anémie est :

- normochrome normocytaire dans 20 cas soit 66,6 %.
- normochrome macrocytaire dans 8 cas soit 16,6%.
- hypochrome microcytaire dans 9 cas aussi soit 16,6%.

Le taux moyen des globules blancs est de 9791± 1764 el/mm3, la neutropénie a été retrouvée dans 8 cas soit 11.6% , l'hyperleucocytose a été retrouvée dans 13 cas soit 18.8%

La thrombopénie a été trouvée dans 14 cas soit 20,3%

La VS a été accélérée dans 67 cas soit 97.1%.

Tableau n° V : La numération formule sanguine

NFS	Taux	N	%
Hb	<10 g/ dl	37	53.5
	>10 g/ dl	32	46.5
GB	$< 4*10^3$	8	11.6
	$4*10^3<GB<10^4$	46	69.6
	$>10^4$	13	18.8
Pq	$<150*10^3$	14	20.3
	$150*10^3<plq<400*10^3$	51	73.9
	$>400*10^3$	4	5.8

3-2 Paramètres biologiques d'atteinte rénale :

Tableau n° VI: Paramètres biologiques d'atteinte rénale

Taux		N	%
Urée g/l	<0.40	40	58
	>0.40	2	4
Créatinine mg/l	≤20	46	66
	>20	23	34
Calcémie mg/l	≤85	28	40.6
	86 – 104	31	45
	≥105	10	14.4
Protidémie g/l	<80	13	19
	80< prot <100	37	54
	>100	14	27
	Non faite	5	_
Protéinurie de 24h	positive	28	48.3
	négative	30	51.7
	Non faite	11	15.9
Protéinurie de Bence Jones	positive	9	13
	négative	8	11.6
	Non faite	52	75.3

Le taux moyen de créatinine est de 21mg /l. L'insuffisance rénale a été observée chez 25 cas soit 36.2%

Le taux moyen est du calcium est de 91.7 ± 28.3 mg/l.,l'hypercalcémie a été notée dans 41 cas soit 59.4 %,elle était sévère chez 6 patients soit 9.2 % des cas.

L'hyper protidémie a été notée dans 14 cas soit 27%.

La valeur moyenne de la Protéinurie de 24h est de 2.41 +/-3.79 g/24h, la protéinurie de de 24 h a été recherché chez 58 patients soit 84%, elle a été positive chez 28 cas soit 40.5%.

La protéinurie de Bence Jones a été recherchée chez 17 patients. Elle est positive chez 9 patients soit 13% des cas.

3-3 Electrophorèse des protéines plasmatiques :

- Un Pic monoclonal d'importance variable a été retrouvé dans 58 cas sur 69 tracés analysés, soit 84 %.
  - Un pic gamma a été objectivé dans 38 cas soit 55%.
  - Un pic Beta dans 17 cas soit 11.7%.
  - Un pic gamma alpha dans 1 cas soit 1.4 %.

Tableau VII : Répartition de la migration du pic monoclonal en EP

EPP	N	%
Pic gamma	38	55
Pic beta	17	11.7
Pic gamma alpha	1	1.4
Normale	13	8.9

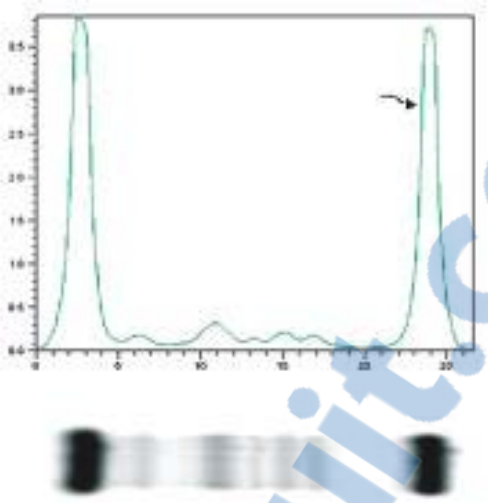


Figure 6 : Présence d'un pic monoclonal à l'EPP

3-4 Immunoélectrophorèse des protéines plasmatiques:

Elle montre les différentes classes de gammapathie monoclonale.

Tableau n°VIII : Répartition des différentes classes de gammapathie monoclonale

IEPP	N	%
Ig G	43	61
Ig A	6	19
Ig M	0	0
Chaines légères	15	42
Non sécrétant	0	0
Non faite	5	_

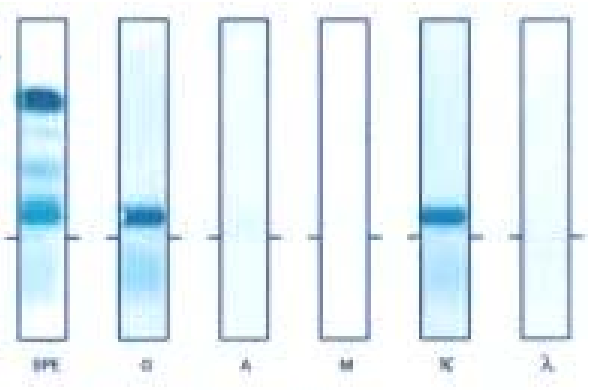


Figure 7 : Identification d'une immunoglobuline monoclonale (IgG-k) par immunofixation.

Rapport-Gratuit.com

La distribution de 58 pics de gamma beta et alpha est dispersée sur les différentes classes d'immunoglobulines avec prédominance de chaines légères (42,1%).

Le type de chaines légères a été recherché dans 32 cas.

Nous avons trouvé dans notre série 68,7% Kappa et 31,2% lambda le ratio kappa/lambda est de 2.2.

Tableau IX : Répartition des types de chaînes légères dans la population générale

	Type Lambda			Type Kappa			Rapport kappa/Lambda		
	IIg G	IgA	chL	IIg G	IgA	chL	Ig G	IgA	chL
Nombre de cas	12	1	7	31	5	8	2 ,5	5	1.1
Total	20			44			2.2		
% du Total	31,2			68,7			2,2		

3-5 Autres Paramètres biologiques :

Tableau X: Autres paramètres biologiques.

Taux		N	%
CRP	<6	18	26
	>6	51	74
Acide urique	<30	3	4.3
	30< < 58	5	7.2
	>58	11	15.9
	Non faite	50	72.6
B2 microglobuline	<6	17	29.8
	>6	40	70.2
LDH	200-460	36	3
	>460	52.2	4.3

La CRP est élevée en dehors de toute infection patente dans 10 cas soit 21,7%,son taux moyen est de 20 mg/l.

Le taux moyen d'uricémie est de 65 +/- 29, l'hyper uricémie a été constatée dans 11 cas soit 15,9%.

Le taux moyen de la b2 microglobuline est de 5.11 +/- 3.88,elle a été recherchée dans 57 cas. Elle était augmentée dans 17 cas soit 29.8% dont

La LDH a été dosée chez 39 cas. elle était augmentée dans 3 cas soit 18,6%, aucun des patients ayant l'atteinte rénale n'a présenté une élévation de la LDH.

4. Les aspects anatomopathologiques.

4-1 La ponction sternale.

Tableau XI : Répartition de l'infiltration médullaire plasmocytaire

Infiltration médullaire plasmocytaire	Nombre de cas	Pourcentage
<10%	8	15.1
10-30%	9	17
30-60%	20	37.7
>60%	6	11.3
normale	10	18.9
PS non faite	16	_

Chez les 24 cas dont la ponction était normale ou même non faite, le diagnostic s'est basé sur la présence de critères majeurs, notamment d'une hyper gamma monoclonale (sécrétion d'une immuglobuline monoclonale) et des lésions ostéolytiques.

4-2 La biopsie ostéo-médullaire :

La biopsie ostéo-médullaire a été réalisée chez trois cas, l'une demandé devant un syndrome ganglionnaire concluant à la présence d'une infiltration médullaire par un lymphome non hodgkinien de type plasmocytaire avec myélofibrose et les deux autres indiquée devant un myélogramme hemodilué pauvre en cellules confirmant le diagnostic d'un myélome multiple.

4-3 La biopsie des lacunes et des tuméfactions osseuses :

- La biopsie des lacunes osseuses cervicale, dorsale fémorale et tibiale a posé le diagnostic de plasmocytome malin.

Rapport-gratuit.com
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES

- Une biopsie de la tête humérale a mis en évidence un lymphome malin non hodgkinien.
- La biopsie des trois tuméfactions de la masse thoracique et de la tuméfaction de la cuisse a montré la présence de plasmocytome malin dans 100% (Tumeur de la cuisse plasmocytome cutanée CD138 et CD 20).
- Une biopsie scannoguidée d'un processus tissulaire diffus du canal lombaire a objectivé un plasmocytome .

Tableau XII : Répartition des différentes biopsies osseuses

Biopsie	Nombre de cas	Pourcentage
Cervicale	2	22.2
Dorsale	4	44.4
Fémorale	1	11.1
Tibiale	2	22.2

5. Aspects radiologiques :

L'atteinte du crâne a été constatée chez 49 cas soit 71% sous forme de lésions lytiques à l'emporte-pièce de nombre variable.

Tableau XIII: Répartition des différentes lésions radiologiques selon le siège

Siège	Lésions radiologiques	Nombre	Pourcentage
Crâne	Lésions lytiques	49	71
	Absence de lésions	20	29
Rachis	Tassement vertébral	8	11.6
	Déminéralisation osseuse	4	5.8
	Remaniement arthrosique	4	5.8
	Absence de lésions radiologiques	53	76.8
Bassin	Déminéralisation osseuse	15	21.7
	Absence de lésions	21	30.4
	Non faite	33	_
Os longs	Lacunes avec soufflure	9	13
	Absence de lésions	27	39.1
	Non faite	33	_

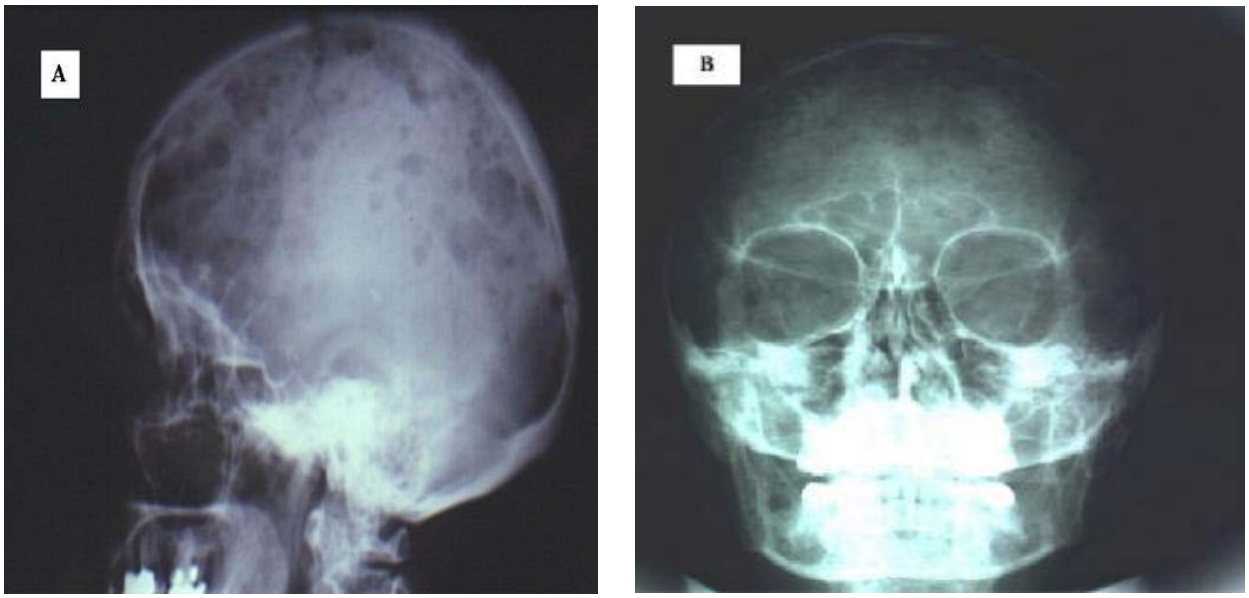


Figure 8 : Lésions ostéolytiques multiples du crâne dans un myélome multiple.

Noter en B l'aspect micro géodique du crâne

L'atteinte du rachis a été retrouvée dans 16 cas soit 27,2%, le signe radiologique le plus fréquent est le tassement vertébral.

L'atteinte du bassin a été observée dans 15 cas sous forme de déminéralisation osseuse.

L'atteinte des os longs a été notée dans 9 cas sous forme de lacunes.

La radiographie pulmonaire a révélé la présence de cardiomégalie dans 4 cas, d'opacités pulmonaires dans 3 cas, de syndrome interstitiel dans 2 cas et d'épanchement pleural dans un seul cas.

6. Classification pronostique :

Nous avons classé nos patients Selon la classification de Durie et Salmon. Nous avons trouvé que la majorité de nos patients se trouvaient au stade III (34 cas soit49.2%).

Tableau XIV : Répartition des stades selon la classification pronostique de Salmon et durie

	Total		Stade A		Stade B	
	Nombre de cas	Pourcentage	Nombre de cas	Pourcentage	Nombre de cas	Pourcentage
Stade I	11	16	5	7.3	6	8.7
Stade II	24	34.8	18	26	6	8.7
Stade III	34	49.2	15	21.7	19	27.5

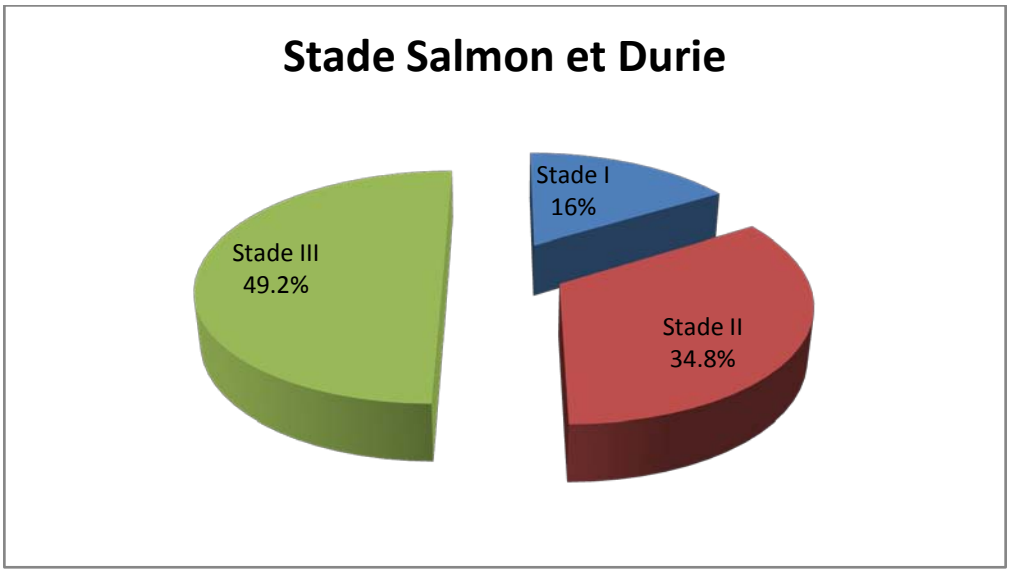


Figure 9: classification pronostique de Salmon et durie en fonction des stades.

II. Groupe des patients présentant un myélome multiple avec atteinte rénale :

1. Profil démographique :

1-1 L'âge :

L'âge moyen est de 61+/-11 ans avec des valeurs extrêmes de 61 ans et 81 ans.

Un maximum de fréquence est observé dans la tranche d'âge comprise entre 60 et 69 ans.

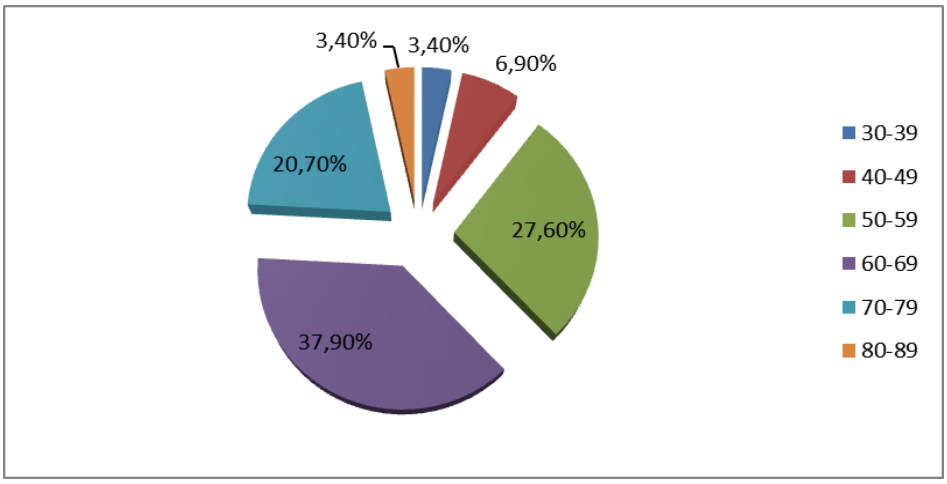


Figure 10: Répartition selon les tranches d'âge

1-2 Le sexe :

Notre groupe avec atteinte rénale a compris 17 hommes et 12 femmes soit respectivement 58.6% et 41.4%. Le sexe ratio H/F est de 1,41.

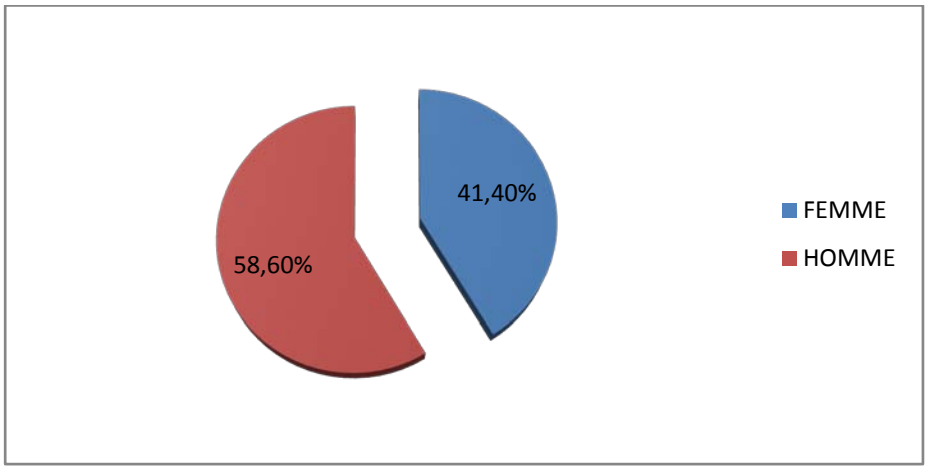


Figure 11 : Répartition selon le sexe.

2. Profil clinico-biologique :

L'atteinte rénale a été objectivée chez 29 patients soit 42 %, elle a été :

- Révélatrice du myélome multiple dans 9 cas (32.10 %).
- Découverte au moment du diagnostic du myélome multiple dans 18 cas (64.3 %).
- Compliquant secondairement le myélome dans 2 cas (3.6 %).

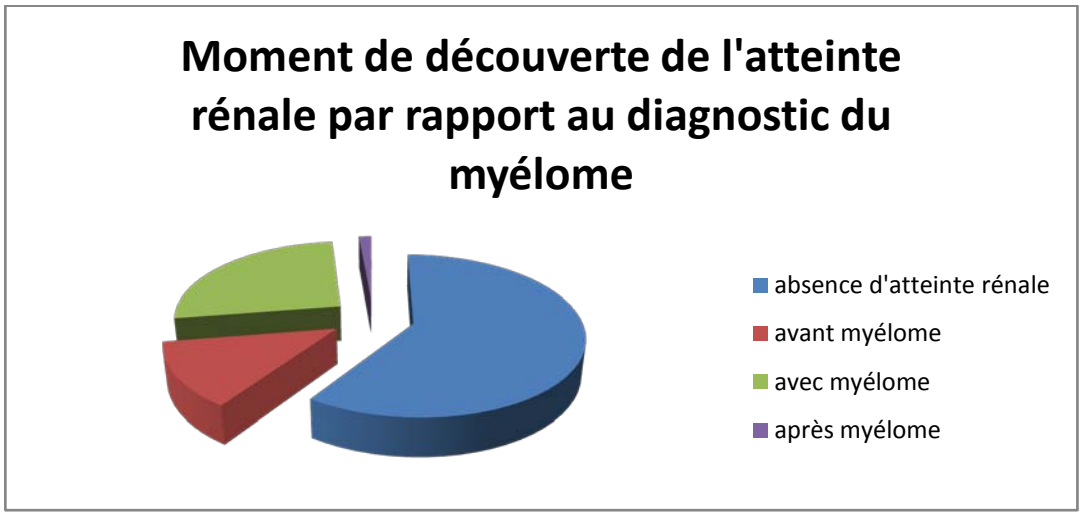


Figure 12 : Moment de découverte d'atteinte rénale par rapport au myélome.

2-1 Tableau clinique rénal

Le tableau clinique rénal des malades atteints de myélome a été dominé par une oligurie et un syndrome œdémateux respectivement chez 51.7% et 44.8% .

Tableau XV : Le profil clinique rénal au cours du myélome multiple

Paramètres étudiés	N	%
Syndrome œdémateux	13	44.8
OAP	4	13.8
Anurie	4	13.8
Oligurie	15	51.7
Polyurie	3	10.3
Signes d'urémie	9	31
Hématurie microscopique	3	10.3
Hématurie macroscopique	2	6.8

2-2 Tableau Biologique :

La créatininémie moyenne des patients atteints de myélome a été de 21 ±23.5 avec un débit de filtration glomérulaire moyen 80.6±39.5 ml/min/1.73 m2, vingt-cinq d'entre eux soit 36.2% présentaient une insuffisance rénale.

Un syndrome néphrotique a été noté chez 10 patients, la protéinurie moyenne de 24h a

été de 2.4±1.59 g/24h, avec un taux d'albuminémie et de protidémie moyen estimé respectivement à 35±6.1 g/l et 76.6±19.8 g/.

Tableau XVI : Le profil biologique rénal au cours du myélome multiple

Paramètres étudiés	Moyenne±écart-type	N(%)
Créatininémie	21±23.5	
Urée (g/l)	0.67±0.28	
Débit de filtration glomérulaire	80.6±39.5	
Insuffisance rénale		25 (36.2%)
Protéinurie(g/24h)	2.4±1.59	
Taux de protides (g/l)	76.6±19.8	
Taux d'albumine (g/l)	35±6.1	

Pour ce qui est atteinte hématologique , l'anémie a été retrouvée chez 29 patients, la neutropénie chez un seul patient, l'hyperleucocytose a été noté chez 10 patients et la thrombopénie chez 7 patients.

Tableau XVII : Les paramètres d'atteinte hématologique.

Paramètres biologiques	N	%
Anémie	29	100
Neutropénie	1	3.4
Hyperleucocytose	10	34.5
Thrombopénie	7	24.1

a- EPPet IEPP :

Dans ce groupe avec atteinte rénale , un Pic monoclonal d'importance variable a été retrouvé dans 27 cas sur 29 tracés analysés, soit 84 %.

- Un pic gamma a été objectivé dans 58.6% des cas.
- Un pic Beta chez 17.2%.
- Un pic alpha 2 chez 15.5%.

Tableau n°18 : Répartition de la migration du pic monoclonal en EPP

EPP	Nombre de cas	Pourcentage
Pic gamma	17	58.6
Pic beta	7	17.2
Bloc gamma -alpha	5	15.5
Normale	2	6.9

Tableau XIX : Répartition des différentes classes de gammapathie monoclonale dans le groupe avec atteinte rénale

IEPP	Nombre de cas	Pourcentage
Ig G	6	20.6
Ig A	1	3.4
Ig M	0	0
Chaines légères	20	68.9
Non sécrétant	0	0
Non faite	2	_

Tableau XX : Répartition des types de chaînes légères dans le groupe avec atteinte rénale

	Type Lambda			Type Kappa			Rapport kappa/Lambda		
	IgIg G	IgA	chL	Ig G	IgA	chL	Ig G	IgA	chL
Nombre de cas	3	0	9	3	1	11	1	0	22
Total	12			15			1.25		
% du Total	41.37			51.72			1.25		

Le type de chaines légères a été recherché dans 27 cas.

Nous avons trouvé dans notre série 51.72% Kappa et 41,37% lambda le ratio kappa/lambda est de 1.25.

III. Données de la ponction biopsie rénale :

1. Indications :

Elle a été indiquée devant tout tableau d'atteinte glomérulaire.

Elle a été réalisée chez 10 patients devant la présence d'un syndrome néphrotique.

La biopsie rénale a été aussi utile au diagnostic de certaines atteintes tubulaires, interstitielles ou vasculaires.

2. Description générale :

L'étude anatomopathologique sur des carottes de ponction biopsie rénale était réalisée chez 10 patients.

L'analyse histologique était réalisée sur des carottes biopsiques avec étude en microscopie optique et en immunofluorescence.

Tous les patients ont eu un prélèvement rénal représentatif avec un nombre moyen de glomérule de 18.3±8 glomérules en MO, et de 11.7± 5.85 glomérules en IF.

3. Résultats anatomopathologiques :

Dans ce groupe, la Néphropathie à cylindres myélomateux a été confirmé par la PBR chez 2 patients soit 6.8 % et a été déduite chez 14 autres patients soit 48.2%.

La maladie de Randall a été objectivée chez 3 patients soit 10.3%.

L'amylose a été confirmé par la PBR chez 2 patients soit 6.9 % après les résultats de deux biopsies de glandes salivaires qui sont revenus non significatives.

La glomérulonéphrite membrano -proliférative a été objectivée chez 2 patients soit 6.9%.

Un seul patient avait le syndrome de Fanconi.

Rapport-Gratuit.com

Tableau XXI: Les différents types d'atteinte rénale au cours du myélome multiple

Type	NCM	Maladie de Randall	Amylose	GNMP	Sd Fanconi	Maladie des chaines lourdes	Maladie des chaines légères+ lourdes
Nombre de cas	16	3	2	2	1	0	0
Pourcentage	55.2	10.3	6.9	6.9	3.4	-	-

IV. Les modalités thérapeutiques :

Dans notre étude les différents bras thérapeutiques selon le traitement de première intention sont les suivants :

- le traitement symptomatique comme la réhydratation ; le traitement de l'hypercalcémie et le traitement des infections a été administré chez tous les patients.

❖ **Traitement de fond.**

Tableau XXII : Répartition des différents protocoles de chimiothérapie pour la population générale

Traitement de première	Dex+COP	Melphalan+ Prednisone	VAD	VMCP
Nombre de cas	30	17	3	0
Pourcentage	43.4	24.6	5	_

- Le protocole Alexanian qui associe le melphalan et la prednisone a été administré chez 17 patients soit 24,6%.
- Le protocole dexamethasone + cyclophosphamide a été administré chez 30 patients soit 43,4%.

- Le protocole VAD a été administré chez 3 patients devant l'inefficacité

thérapeutique du protocole Alexanian seul.

- Le protocole VMCP n'a été réalisé chez aucun patient.
- un patient a refusé le traitement, sept cas ont été perdus de vu, deux patients sont sortis contre avis médical et pour les deux derniers, ils sont décédés avant de démarrer le traitement.
- Un de nos patients a bénéficié de la greffe de cellules souches hématopoïétiques et 2 sont en attente.

Tableau XXIII : Répartition des différents protocoles de chimiothérapie dans le groupe avec atteinte rénale.

Traitement de première intention	Dex+ COP	Melphalan+ Prednisone	VAD	VMCP
Nombre de cas	18	11	0	0
Pourcentage	62%	37.9	0	0

- Le protocole Alexanian qui associe le melphalan et la prednisone a été administré chez 11 patients soit 37.9%.
- Le protocole COP a été administré en association avec la dexamethasone chez 18 patients soit 62%.
- Aucun patient parmi eux n'a été mis sous VAD.
- Le protocole VMCP n'a été réalisé chez aucun patient.

❖ **Traitement d'entretien.**

- La thalidomide a été décidée chez 8 cas mais il n'a pas été démarré soit par manque de moyen soit parce que le patient refuse le traitement.
- Le protocole VAD/3mois a été administré chez 3 patients.
- Deux patients ont été candidats pour une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Rapport-gratuit.com
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES

V. Profil évolutif :

1. Population générale :

Le suivi régulier de nos patients a permis de déceler des complications que ça soit lors des hospitalisations ou en ambulatoire.

Les complications infectieuses sont les plus fréquentes, principalement les infections urinaires, suivies des infections pulmonaires puis les infections ORL.

Les complications hémorragiques sont retrouvées chez 3 cas sous forme d'épistaxis de purpura et gingivorragie.

Les fractures sur os pathologique sont retrouvées dans 2 cas.

Un cas a présenté une compression médullaire incomplète avec syndrome rachidien dorsal et un autre a présenté une compression médullaire lente avec un syndrome pyramidal des 2 membres inférieurs et une incontinence urinaire.

Un cas a présenté un accident vasculaire cérébral sylvien.

Deux cas décédés ; les causes de décès n'ont pas été précisés.

2. Groupe avec atteinte rénale :

Après une médiane de recul de 3ans, l'évolution sur le plan rénal a été marquée par une rémission totale chez 41.8% des patients, une rémission partielle chez 37.5% , un dédoublement de la créatinémie dans 5.8% et une mort rénale chez 14.8% .

En analysant les 2 paramètres biologiques primordiaux de l'atteinte rénale au cours du myélome et au cours du dernier suivi consultation ou hospitalisation , nous avons constaté que la créatinémie est presque stable .Alors que la protéinurie de 24h moyenne s'est nettement améliorée, passée de 2.4 ± 1.59 g/24h à 0.95 ± 1.2 g/24h.

Tableau XXIV: L'évolution des paramètres biologiques.

Paramètres	Au moment du diagnostic	Dernier suivi
Créatinémie (mg/l)	21±23.5	20±21.9
Protéinurie (g/24h)	2.4±1.59	0.95±1.2

VI. Les FACTEURS PREDICTIFS D'UNE ATTEINTE RENALE AU COURS DU MYELOME MULTIPLE :

1. FACTEURS PREDICTIFS CLINIQUES :

En analyse univariée, nous avons trouvé que la prise d'herbes médicinales a été significativement associé à une atteinte rénale. Par ailleurs ni la différence d'âge ; de sexe ni l'hypertension artérielle ni le diabète n'ont été associées de façon significative à la survenue de l'atteinte rénale.

Tableau XXV : Les facteurs prédictifs cliniques d'une atteinte rénale au cours du myélome :

Paramètres	Groupe 1 (29)	Groupe 2 (40)	p
Age	61.9±9.8	62.3± 8.9	0.87
Sexe			0.67
HTA	37.9%	22.5%	0.16
DIABETE	31%	15%	0.11
AINS	34.5%	22.5%	0.27
Herbes médicinales	34.5%	12.5%	0.03
Début de la symptomatologie plus de 3mois	6± 4.1	9.3 ±5.8	0.08

2. FACTEURS PREDICTIFS BIOLOGIQUES :

En analysant les paramètres biologiques entre les deux groupes étudiés dans notre série, nous avons constaté que la présence d'anémie, d'hypercalcémie, l'infection, un pic monoclonal des immunoglobulines gamma, une plasmocytose médullaire supérieur à 30 % étaient associées

à une atteinte rénale lors du myélome multiple dans notre série.

Tableau XXVI : Les facteurs prédictifs biologiques d'atteinte rénale au cours du myélome multiple

Paramètres	Groupe 1 (29)	Groupe 2 (40)	p
Anémie	8.3 1.4	11.4 2	0.0001
Thrombopénie	-	-	0.44
Leucopénie	-	-	0.19
CRP élevée	-	-	0.03
Créatininémie	-	-	0.001
Albuminémie	-	-	0.07
Protidémie	-	-	0.0001
Hypercalcémie	-	-	0.0001
Protéinurie de 24h	2.4 ± 1.59	-	0.0001
Pic beta1	-	-	0.52
Pic beta2	-	-	0.43
Pic gamma	-	-	0.03
Plasmocytose >30%	-	-	0.0001

VII. FACTEURS PREDICTIFS D'UNE MAUVAISE REPONSE RENALE :

Nous avons identifié deux groupe de patients atteints de myélome en suivant leurs évolution : ceux avec une rémission rénale qu'elle soit totale ou partielle, et un deuxième groupe ayant eu une mauvaise évolution rénale : dédoublement de la créatininémie ou mort rénale nécessitant l'hémodialyse.

1. Facteurs prédictifs cliniques :

Le développement d'une atteinte rénale comme premier signe révélateur du myélome était le principal paramètre associé à une mauvaise évolution rénale.

Tableau XXVII: Les facteurs prédictifs cliniques d'une mauvaise réponse rénale

Paramètres étudiés	Rémission rénale (N=23)	Dédoublement de la Créatininémie/ Mort rénale (N =6)	p
Age lors du diagnostic Du myélome (année)	61 ±11	62.2 ± 10.3	0.153
Age lors du diagnostic De l'atteinte rénale (année)	61.12 ±12.7	62.2± 10.3	0.123
Sexe	15H /6F	2H/ 6F	0.852
HTA	26.5%	42.9%	0.182
Atteinte rénale inaugurale	35.3%	100.0%	0.02

2. Facteurs prédictifs biologiques :

La présence d'une insuffisance rénale à l'admission avec des chiffres élevés de la créatinine plasmatique ainsi que la présence d'une masse tumorale élevée qui correspond au stade 3 de Salmon et Durie étaient corrélés à une mauvaise évolution rénale au cours du myélome multiple. Par ailleurs ni les perturbations hématologiques ou autres paramètres n'étaient liées à ce risque.

Tableau XXVIII : Les facteurs prédictifs biologiques d'une mauvaise réponse rénale.

Paramètres étudiés	Rémission rénale (N=23)	Dédoublement De la créatininémie/ Mort rénale (n=6)	p
Créatininémie initiale mg/l	11.6 ±7.7	55.5± 22.5	0.000
Protéinurie g/24h	2.5 ±1.5	2.3 ±1.8	0.713
IR	26.5%	100.0%	0.001
Protidémie g/l	62± 12.1	66.4± 8.8	0.370
Albuminémie	36± 11.6	39.1 ±8.4	0.435
Anémie	32.4%	57.1%	0.172
leucopénie	29.4%	14.3%	0.298
lymphopénie	47.1%	85.7%	0.611
thrombopénie	23.5%	14.3%	0.716
Masse tumorale élevée ou stade 3 De Salmon et Durie	15.7%	75.9%	0.0001

3. Facteurs prédictifs Histologiques et thérapeutiques :

Nous n'avons pas trouvé de différence statistiquement significative sur l'évolution rénale selon les données histologiques ni selon le protocole thérapeutique proposé.

Tableau XXIX : Les facteurs prédictifs histologiques d'une mauvaise réponse rénale

Paramètres étudiés	Rémission rénale (n=23)	Dédoublement de La créatininémie (n=6)	P
NCM	30.4%	0%	0.09
Maladie de Randall	50	50%	0.198
Amylose	76.5%	100%	0.629
GNMP	17.6%	95%	0.783
Syndrome de Fanconi	20%	77%	0.544

Tableau XXX: les facteurs prédictifs thérapeutiques d'une mauvaise réponse rénale.

Paramètres étudiés	Rémission rénale (n=23)	Dédoublement de La créatininémie (n=6)	P
Alexanian	68.9%	36%	0.08
COP	54%	85%	0.07

DISCUSSION

I. GENERALITES

Le myélome multiple, ou maladie de Kahler, est une prolifération maligne d'un clone plasmocytaire produisant de manière inadaptée et exagérée une immunoglobuline ou l'un de ses fragments avec un facteur d'activation des ostéoclastes. Le myélome multiple représente 10 % des hémopathies malignes.

Les atteintes rénales des dysglobulinémies sont variées et liées le plus souvent au dépôt d'une immunoglobuline (Ig) monoclonale entière ou d'un fragment (chaîne légère isolée ou chaîne lourde isolée). Elles sont classées en fonction du type d'atteinte, glomérulaire ou tubulaire et du caractère organisé ou non des dépôts ou inclusions d'Ig monoclonales en microscopie électronique.[1]

II. PHYSIOPATHOLOGIE

1. Pathogénie du myélome multiple

Comme dans beaucoup de maladies malignes, la cancérogenèse du MM est multifactorielle. Les facteurs environnementaux comme une exposition à des toxiques (pesticides, herbicides, engrais, colorants, pétrole et dérivés du pétrole) ou à des radiations ionisantes constituent des facteurs de risque.

Un lien avec l'herpès virus HHV-8 est possible. Il est objectivé très souvent dans les cellules dendritiques des myélomes. Il existe de rares cas familiaux et conjugaux, et une fréquence plus élevée chez les afro-américains.

Les connaissances concernant l'étiopathogénie du MM sont en pleine évolution grâce à l'utilisation des techniques de culture cellulaire et de la biologie moléculaire. **Phénotype tumoral-nature de la cellule souche tumorale.**

La cellule reconnue cytologiquement comme tumorale dans le MM est le plasmocyte qui s'accumule dans la moelle osseuse (Figure13).

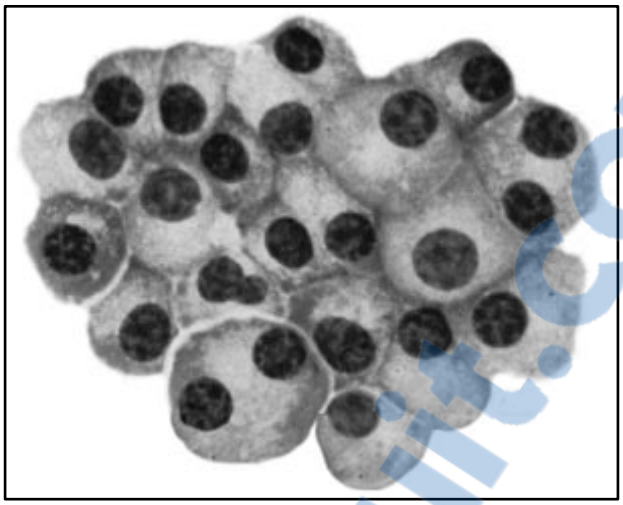


Figure 13: Plasmocytes (Cellules Myélomateuses) [3]

Ces cellules sont plus au moins différenciées. Les cellules tumorales du MM ont un phénotype de plasmoblaste mais la nature du précurseur myélomateux reste inconnue. Plusieurs types de cellules ont été incriminés comme précurseur des plasmocytes malins, Lymphocyte pré B, les plasmoblastes ou les cellules immatures.

La principale caractéristique des cellules myélomateuses est la production et la sécrétion dans le sang et/ou les urines d'une protéine monoclonale. La quantité de protéines monoclonales produite par les cellules myélomateuses varie considérablement d'un patient à l'autre. Lors de l'évaluation d'un myélome, il est primordial de savoir si les cellules myélomateuses du patient produisent beaucoup, peu ou ne sécrètent pas de protéine libérée dans le sang ou les urines.

Cette protéine monoclonale est parfois appelée protéine myélomateuse, para-protéine ou pic monoclonal. Cette dernière dénomination est liée à l'aspect du tracé de l'électrophorése des protéines plasmatiques, technique de routine utilisée pour séparer et identifier les protéines.

La protéine monoclonale est une immunoglobuline ou un fragment d'immunoglobuline. La Figure 14 illustre la structure normale d'une molécule d'immunoglobuline. Dans les plasmocytes myélomateux, une ou plusieurs mutations des gènes impliqués dans la formation des immunoglobulines peuvent être observées. Les protéines monoclonales qui en

résultent ont ainsi une séquence d'acides aminés et une structure anormale. Il s'ensuit généralement la perte de la fonction anticorps de l'immunoglobuline.

Ces anomalies de structure et de fonction ont un certain nombre de conséquences:

- **La protéine monoclonale** produite en excès s'accumule dans le sang et/ou est excrétée dans les urines en pic monoclonale.
- **Les molécules monoclonales anormales ont la capacité d'interagir** entre elles et/ou avec d'autres tissus tels que les cellules sanguines, les parois vasculaires et d'autres composants sanguins. Ces interactions peuvent entraîner une réduction du flux sanguin, causant un syndrome d'hyperviscosité (voir ci-dessous).

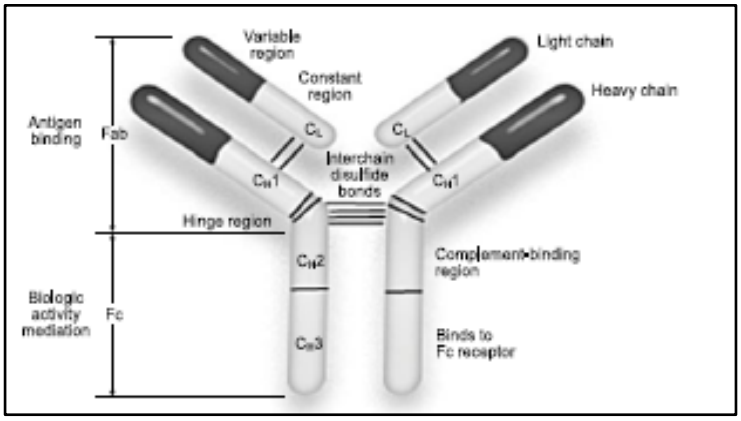


Figure 14: Structure de la molécule d'immunoglobuline[3]

Dans près d'un tiers des cas, les chaînes légères sont produites en excès par rapport aux chaînes lourdes. Ces chaînes légères en excès forment les protéines de Bence Jones. Ces dernières ont un poids moléculaire de 22000 daltons et sont suffisamment petites pour être filtrées par les reins.

Les protéines monoclonales anormales peuvent également présenter tout un faisceau de propriétés incluant:

- La fixation à certains facteurs de la coagulation, entraînant un risque accru d'hémorragies ou de thromboses

- La fixation à certaines hormones ou minéraux circulants, entraînant toute une variété d'anomalies endocriniennes ou métaboliques.
- Les protéines de Bence Jones libres peuvent également interagir entre elles et/ou avec d'autres tissus (tout comme les immunoglobulines complètes).

Les conséquences de ces interactions sont:

1. Une amylose : maladie dans laquelle les chaînes légères de Bence Jones s'associent pour former une structure plissée, symétrique, capable de se déposer dans les tissus de l'organisme, et plus particulièrement les reins, les nerfs et le myocarde.
2. La maladie des dépôts de chaînes légères: les chaînes légères se déposent de manière plus désordonnée, en particulier dans les petits vaisseaux oculaires et rénaux.

2. Pathogénie de l'atteinte rénale au cours du myélome multiple :

Le dépôt des chaînes légères dans le parenchyme rénal est très souvent observé dans le cadre d'un myélome multiple et nous allons donc principalement évoquer les atteintes rénales liées à cette pathologie.

En l'absence de pathologie, les plasmocytes produisent un faible excès de chaînes légères circulantes. Celles-ci sont filtrées librement par le glomérule puis atteignent le tubule proximal où elles sont catabolisées. Les chaînes légères sont endocytosées par les cellules tubulaires proximales. Elles sont ensuite dégradées dans les lysosomes. Il n'y a pas normalement d'accumulation.

Comme le flux plasmatique rénal représente 20% du flux plasmatique total, le glomérule est exposé directement à l'excès de protéines plasmatiques. Celles-ci peuvent, selon leur taille, leur charge et leurs propriétés physico-chimiques, être soit filtrées dans les urines ou se déposer au niveau du glomérule. Dans le premier cas, une atteinte tubulaire, qui constitue la majorité des atteintes liées à une paraprotéine, va prédominer et dans la seconde situation,

Rapport-gratuit.com
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES

l'atteinte sera principalement glomérulaire. Le type d'atteinte rénale dans le myélome multiple semble donc être déterminé par les caractéristiques physico-chimiques des immunoglobulines (type de mutation). La cause de l'atteinte rénale ne peut être déterminée que par une biopsie rénale. Différentes techniques, comme l'utilisation d'anticorps pour les chaînes légères kappa et lambda, ou l'*immunogold-labeling* au niveau ultra structurel, permettent de mieux caractériser les résultats de la biopsie.

2-1 Atteinte tubulaire

La tubulopathie myélomateuse est la plus fréquente (plus de 80 %) des atteintes rénales. Elle est directement liée à la présence de CLL dans les urines. Elle se manifeste par une insuffisance rénale aiguë de type tubulo-interstitiel sans albuminurie significative .Chez l'individu sain, les CLL ont une demi-vie sérique de deux à six heures. Les CLL filtrées par le glomérule sont réabsorbées au niveau du tubule proximal, pour être métabolisées. La capacité de réabsorption tubulaire proximale est estimée entre 10 et 30 g/j. Au final, moins de 10 mg de CLL sont éliminées quotidiennement dans les urines. Dans le myélome, lorsque les quantités de CLL deviennent très importantes, la capacité de réabsorption du tube contourné proximal est dépassée. Les CLL parviennent ainsi en grande quantité dans le tube contourné distal, où elles précipitent avec la protéine de Tamm Horsfall, formant les cylindres myélomateux.

L'insuffisance rénale aiguë, souvent rapidement progressive, résulte à la fois de l'obstruction des tubules par les cylindres mais aussi de la toxicité directe des CLL sur les cellules tubulaires conduisant à l'apparition de lésions fibreuses interstitielles.

La précipitation des CLL est favorisée par de nombreux facteurs:

- La quantité de CLL filtrées.
- Un faible débit urinaire (déshydratation, hypercalcémie, infections, médicaments néphrotoxiques).
- Un pH urinaire acide.
- La structure moléculaire de la chaîne légère (essentiellement région hypervariable.)

2-2 Atteinte glomérulaire

L'atteinte est glomérulaire dans 15 à 20% des cas. La protéinurie est alors constituée principalement d'albumine (plus de 70 %). Ces atteintes résultent surtout de dépôts glomérulaires de fragments d'immunoglobuline (chaînes légères ou lourdes), voire d'immunoglobulines entières. Les principales atteintes glomérulaires peuvent être classées en fonction des caractéristiques des dépôts :

a- dépôts organisés :

- Amylose AL (principalement liée à des dépôts de CLL lambda), Elle se caractérise par la déposition de structures fibrillaires correspondant aux fragments N-terminal des régions variables des chaînes légères (type lambda dans 80% des cas). Cependant, dans de rares cas, il peut s'agir de chaînes lourdes d'IgG ou IgM. Les structures fibrillaires se forment lors de la dégradation des chaînes lourdes ou légères par les lysosomes des cellules mésangiales et des macrophages. Seules certaines séquences anormales des chaînes ont cette propriété de former ces fibrilles qui vont évoluer en dépôts d'amyloïde.
- Glomérulonéphrites à dépôts organisés microtubulaires d'immunoglobuline monoclonale ou *glomerulonephritis with organized microtubular monoclonal immunoglobuline deposits* (GOMMID) caractérisées par des dépôts d'immunoglobulines entières avec un aspect de glomérulonéphrite membrano-proliférative.

b- dépôts non organisés :

- Maladie de Randall ou light Chain déposition disease (LCDD) : caractérisée par une glomérulosclérose nodulaire liée à des dépôts non amyloïdes de CLL. Contrairement à l'amylose, l'isotype kappa prédomine. Il s'y associe une atteinte tubulaire caractéristique.

- Maladie par dépôts de chaînes lourdes d'immunoglobuline (HCDD) : caractérisée par une glomérulosclérose nodulaire liée à des dépôts de chaînes lourdes tronquées. [4]

III. La biopsie rénale

Elle n'est pas systématique dans le cadre du myélome .Elle est indiquée devant tout tableau d'atteinte glomérulaire. La biopsie rénale est aussi utile au diagnostic de certaines atteintes tubulaires, interstitielles ou vasculaires. La ponction biopsie rénale percutanée est contre-indiquée en cas de rein unique anatomique ou fonctionnel, de thrombopénie (< 100 G/L), d'anomalie de l'hémostase primaire et de troubles de l'hémostase secondaire. Elle n'est pas indiquée lorsqu'il existe une insuffisance rénale chronique (IRC) sévère avec des reins atrophiques (< 8 cm) à l'imagerie. L'amylose AL ne semble pas exposer à un risque accru de complications hémorragiques de la biopsie rénale [4].

IV. Différents types d'atteinte rénale au cours du myélome :

1. Rein myélomateux (cast nephropathy)

1-1 Présentation clinique

L'insuffisance rénale peut être sévère. Dans 50% des cas il s'agit d'une atteinte aiguë avec un facteur précipitant comme une déshydratation, une hypercalcémie, une infection, ou l'usage de diurétique (furosémide), de produits de contraste ou d'AINS. Les patients présentent tous une protéinurie, qui est d'ordre néphrotique dans 10% des cas. Le risque de développer une insuffisance rénale aiguë de ce type augmente avec l'importance de l'excrétion urinaire de chaînes légères mais n'est pas associé au type de chaînes légères. Si la présentation clinique est typique, une biopsie rénale n'est pas toujours nécessaire. [6] [7]

1-2 Biopsie

Le diagnostic repose sur la mise en évidence de matériel éosinophile dans les néphrons distaux constitués de rouleaux tubulaires constitués de chaînes légères d'immunoglobulines et de protéine de Tamm-Horsfall [8]

Ceux-ci sont souvent entourés de macrophages et de cellules géantes et sont associés à des ruptures tubulaires causant une néphrite interstitielle. La corrélation entre la sévérité de l'atteinte rénale et l'importance des rouleaux reste controversée. L'atteinte rénale est en revanche bien corrélée au degré d'atrophie tubulaire et de fibrose interstitielle.

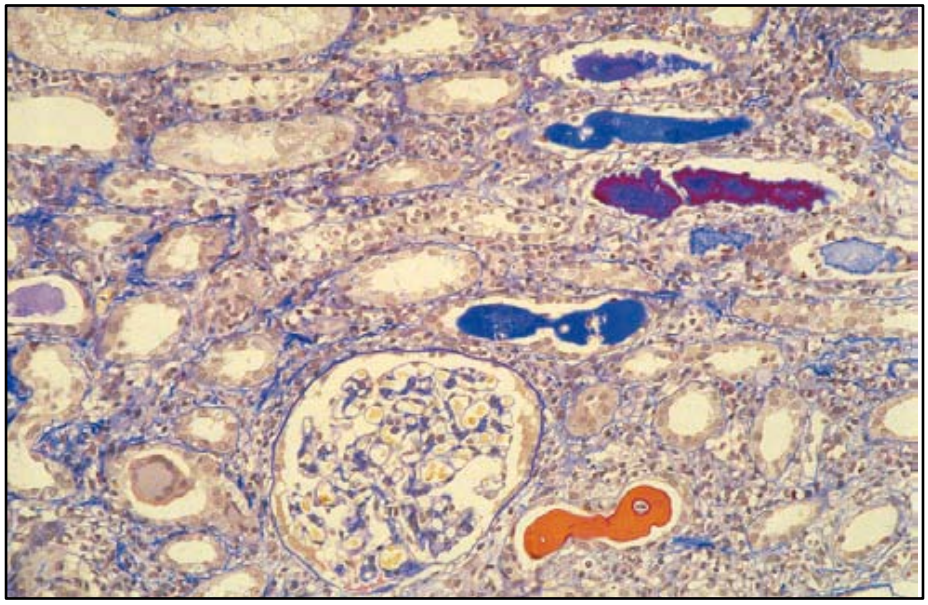


Figure 15 : Rein myélomateux

2. Maladie de dépôts des immunoglobulines monoclonales:

Un insuffisant rénal sur quatre atteint de myélome multiple se présente avec une maladie de dépôts des immunoglobulines monoclonales (*Light chain deposition disease*- LCDD). La grande majorité des patients présente une déposition unique de chaînes légères mais des chaînes lourdes peuvent se retrouver dans ces dépôts. 21% des patients ont un rein myélomateux *(cast nephropathy)* concomitant.

2-1 Présentation clinique

Une insuffisance rénale (créatinémie supérieure à 115 mmol/l) est quasiment toujours présente et d'apparition aiguë chez 52% des patients. Une protéinurie (1 g/j) se voit également chez l'immense majorité des patients. Elle peut être d'ordre néphrotique chez 40% d'entre eux. La fonction rénale peut se détériorer rapidement. Les manifestations extrarénales (cardiaques, hépatiques, gastro-intestinales ou neurologiques) sont présentes chez plus d'un tiers des patients.

2-2 Biopsie

Des dépôts de structures non fibrillaires mais granulaires sont retrouvés dans le mésangium et la membrane basale **(figure 16).** Cette glomérulosclérose de type nodulaire peut ressembler aux lésions diabétiques ou à celles des glomérulonéphrites membrano-proliférative de type II. Les dépôts ne sont pas mis en évidence par la coloration rouge Congo. L'immunofluorescence révèle des dépôts linaires de chaînes légères monoclonales dans l'espace péritubulaire, la membrane basale, le mésangium, la capsule de Bowman, les structures vasculaires et dans l'interstitium. Dans 70 à 80% des cas, il s'agit de chaînes légères kappa. Une fibrose interstitielle est toujours présente.

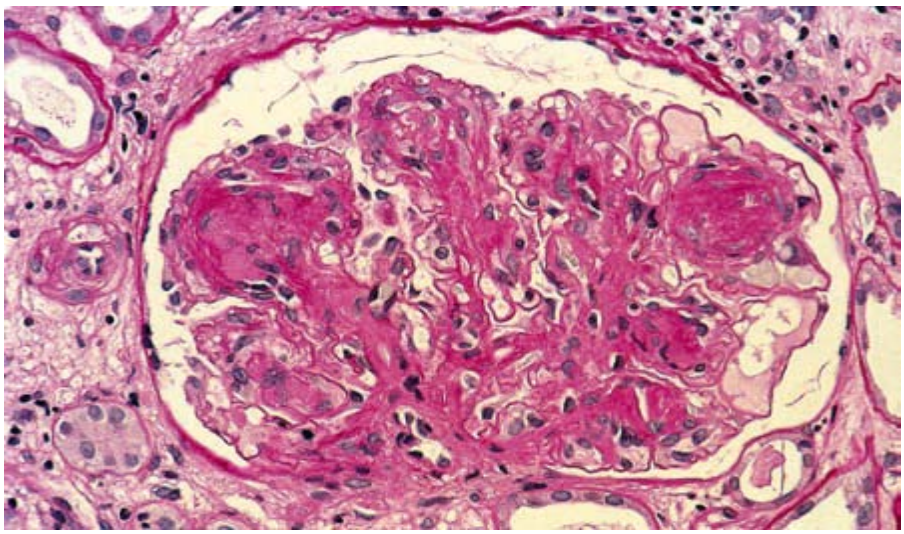


Figure 16 : Maladie de dépots des immunoglobulines Monoclonales

3. Amylose AL

L'amylose AL est présente chez 30% des patients atteints de myélome.

3-1 Manifestation clinique

En plus des reins, l'amylose peut affecter le cœur, les systèmes digestif et nerveux, ainsi que les téguments. Les principales manifestations cliniques au niveau rénal sont une protéinurie (80% des patients), qui est fréquemment néphrotique, et une insuffisance rénale d'évolution chronique (50% des cas). La survie moyenne des patients avec un syndrome néphrotique dû à l'amylose AL est de seize mois et les facteurs de moins bon pronostic sont l'insuffisance rénale, une atteinte due aux chaînes légères lambda plutôt que kappa et l'insuffisance cardiaque due à l'amylose. En présence de ce dernier facteur, la survie est inférieure à six mois. Le diagnostic se fait dans 90% des cas par biopsie de graisse sous-cutanée combinée à celle de la moelle osseuse. Si ces examens sont négatifs, une biopsie rénale peut s'avérer nécessaire. [9] [10]

3-2 Biopsie

Ces dépôts peuvent se retrouver dans toutes les parties du rein mais prédominent dans les glomérules (mésangium et membrane basale) et sont mis en évidence sur la biopsie par une coloration rouge Congo. Dans 5-10% des cas, l'atteinte est surtout vasculaire, conduisant à une insuffisance rénale. A la coloration rouge Congo, il n'est pas possible de distinguer entre des dépôts d'amylose AL et ceux liés à une amylose héréditaire ou à une amylose secondaire à une inflammation chronique (type AA). La microscopie par fluorescence avec des anticorps anti-chaînes légères kappa ou lambda est donc nécessaire mais à un taux important de faux négatifs (jusqu'à 35%). Un résultat négatif n'exclut donc pas une amylose AL. [11]

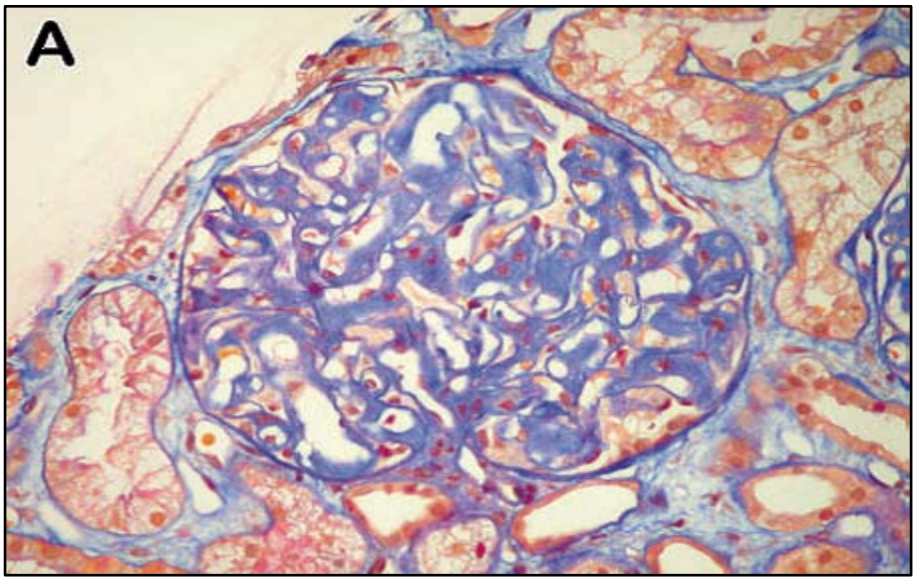


Figure 17: Amylose AL

4. Atteintes tubulaires

4-1 Manifestation clinique

Le syndrome de Fanconi acquis est la manifestation clinique d'une atteinte tubulaire proximale. Il s'agit d'un défaut de réabsorption des tubules proximaux entraînant une glucosurie, une amino-acidurie, une hypo-uricémie, une hypophosphatémie et une acidose tubulaire rénale proximale.

Les patients sont généralement asymptomatiques mais peuvent présenter des douleurs osseuses liées à une ostéoporose ou à une insuffisance rénale. Il faut donc rechercher et évoquer ce diagnostic en présence de ces anomalies. [13]

V. Diagnostic et surveillance des atteintes rénales au cours du myélome multiple :

Le dépistage repose en premier lieu sur le dosage de la créatinine plasmatique et l'évaluation du débit de filtration glomérulaire par la formule de Cockcroft et Gault ou la formule modification of the diet in renal disease (MDRD) [1]. Il comprend également la recherche d'une

protéinurie sur échantillon et un examen cytobactériologique urinaire (ECBU). Le dépistage de la protéinurie par bandelette urinaire est insuffisant car il ne permet pas d'identifier les chaînes légères d'immunoglobulines. La discordance entre une protéinurie significative au laboratoire et une bandelette urinaire négative peut être évocatrice d'une gammapathie monoclonale.

En cas de protéinurie sur échantillon (> 0,2 g/L), il faut doser la protéinurie des 24 heures et la caractériser par une électrophorèse. Une protéinurie constituée majoritairement d'albumine (> 60 %) oriente vers une atteinte glomérulaire. A l'inverse, la prédominance de protéines de bas poids moléculaire oriente vers une atteinte tubulaire. Si la protéinurie des 24 heures est positive (> 0,3 g/jour) avec un tracé de type monoclonal, une immunofixation des urines est demandée. Elle permet de détecter une protéinurie de Bence-Jones et de typer la chaîne légère libre d'immunoglobuline monoclonale. Une protéinurie abondante (> 3 g/24 heures) doit faire rechercher un syndrome néphrotique (albuminémie < 30 g/L).

L'ECBU recherche une hématurie ou une leucocyturie. L'hématurie microscopique (supérieure à dix hématies / millimètre cube) s'observe surtout au cours des glomérulopathies ou des néphrites interstitielles, la leucocyturie (supérieure à cinq leucocytes/ millimètre cube) au cours des néphropathies interstitielles aiguës ou chroniques. L'ionogramme sanguin, la mesure de la réserve alcaline et l'ionogramme urinaire (kaliurèse, trou anionique urinaire) sont utiles au diagnostic d'atteinte tubulaire.

Enfin, l'urée urinaire et l'ionogramme urinaire sont intéressants pour distinguer l'origine organique ou fonctionnelle des insuffisances rénales aiguës. [4] [14] [15] [16]

VI. Paramètres démographiques, cliniques, biologiques et radiologiques des patients suivis pour myélome multiple :

1. Données démographiques :

L'incidence du MM dans le monde est de 1 à 7 nouveaux cas/100000 habitants, cette dernière varie d'un pays à l'autre [22]. Des chiffres de 2 à 4 nouveaux cas/100000 habitant sont

Rapport-Gratuit.com

rapportés en Europe, aux Etats unis et en Océanie.

Selon une estimation récente de la société américaine de cancérologie, près de 12000 nouveaux cas de MM sont observés et environ 9000 décès imputables à cette affection se produisent chaque année aux états unis [17]. Cependant en France, il a été rapporté que 3600 nouveaux cas et 2300 décès se produisent chaque année [18]. Le myélome n'est donc pas une maladie rare, même il ne concerne que 1% de tous les cancers et 2% de mortalité par cancers [17]. Il représente ainsi 12% des cancers hématopoïétiques et il est classé le deuxième cancer du sang le plus courant après le lymphome non hodgkinien [21].

Par contre, le MM est moins fréquent dans les populations asiatiques avec une incidence de 1.5/100000 au Japon, en Chine et en Inde [17]. Outre, il a été remarqué que l'incidence du myélome est très élevée chez les Noirs américains, par exemple, dans le comté de Los Angeles (Californie), l'incidence est de 9.8 / 100000 chez les hommes Noirs contre 4.3 / 100000 chez leurs homologues caucasiens. L'incidence croit avec l'âge. Des meilleures techniques diagnostiques et l'accroissement de la durée de vie peuvent expliquer au moins en partie cette augmentation d'incidence au cours des dernières décennies [23] [24] [25].

Le MM est une maladie des personnes relativement âgées. Sa fréquence est en augmentation et croit avec l'âge. Le pic de fréquence va selon les pays de 65 ans à 70 ans. Les cas observés ayant 40 ans sont rares (2%) [17].Donc la maladie de Kahler est une maladie exceptionnelle avant 40 ans. Quelques observations ont été faites entre 30 et 40 ans, mais la maladie ne semble pas exister plus tôt, notamment dans l'enfance.

La maladie est d'autant plus fréquente que l'âge devient plus grand [26] [27]. La prévalence du MM après 80 ans est de 6 à16% selon les séries [28].

Par rapport à la littérature, nos patients sont plus jeunes. Le pic de fréquence dans notre série est observé entre 50-59ans et entre 60-69 ans dans le groupe avec atteinte rénale. Nous avons noté également une rareté des adultes jeunes avec environ 2%, et un patient avait un âge inférieur à 40 ans.

Notre étude est en faveur d'une légère prédominance masculine soit 55% contre 45% chez la femme avec un sex ratio de 1,23. Cette légère prédominance masculine a été déjà rapportée par certains auteurs qui montrent une prédominance masculine nette [29,28].

A l'opposé, la plupart des études réalisées sur des séries beaucoup plus importantes [26] [30] battent en brèche cette notion. En effet tous ces auteurs affirment qu'il n'y a pas de prédominance d'un sexe sur l'autre.

Nous avons noté aussi que l'origine géographique des patients joue un rôle dans la variation du sexe ratio H/F puisque dans les pays africains (Cote d'Ivoire, Tunisie et Maroc), le sexe ratio H/F et supérieur à celui des pays européens.

2. Manifestations cliniques :

Dans le MM, les manifestations cliniques sont polymorphes, nous n'avons pas retrouvé de myélome asymptomatique; ce qui confirment les écrits de ROSEAU selon laquelle, le myélome asymptomatique est rare et concerne moins de10% des MM [27].

Une asthénie, un amaigrissement inexpliqué, une fièvre en dehors de toute infection, doivent faire rechercher systématiquement un myélome au même titre qu'une autre néoplasie [31].D'après notre étude, ces manifestations générales sont présentes dans 65 cas, soit 94.2%.Cette altération de l'état général était souvent le fait du retard de consultation et concernait souvent la population la plus âgée.

Les douleurs osseuses sont quasi-constantes (90%) et très souvent inaugurales. Ce sont des douleurs profondes permanentes, à recrudescence nocturne, non soulagées par le repos qui siègent préférentiellement au niveau du rachis, du bassin et du thorax, voire diffuses. Elles apparaissent et s'aggravent progressivement devenant résistantes aux antalgiques simples et entrainant une impotence fonctionnelle douloureuse.

Dans notre série, les douleurs osseuses sont très fréquentes (94.2%), la majeure partie des douleurs prédomine au niveau du rachis soit 37.5% des patients ensuite viennent la douleur

Rapport-gratuit.com
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES

du bassin 12.5%, des membres 10.9% et des côtes à 10.9%.

Ces différentes constatations ont été également rapportées par les données de la littérature dans lesquelles la plupart des auteurs sont unanimes que le siège principal des douleurs est rachidien en particulier le rachis lombaire [28] [32] [33].

Les tuméfactions osseuses sont plus rares et attirent l'attention lorsqu'elles atteignent les os superficiels: crâne, mandibules, côtes, clavicules et sternum [31].

La présence de ces tumeurs a été révélée chez 4 patients, soit 5.8% de la série rapportée, avec des localisations différentes, 66.6% des tuméfactions siègent au niveau des membres inférieurs et 33.3% siègent au niveau de thorax.

Les troubles de l'hémostase n'ont de traduction clinique que tardive et inconstante dans 15% des cas [34]. Le syndrome hémorragique est principalement cutanéo-muqueux (épistaxis, gingivorragies).Il s'agit rarement d'hémorragies digestives [35].

Le syndrome hémorragique a été constaté chez 8 cas soit 11.6 % de nos patients sous forme d'épistaxis dans 3 cas, de purpura dans 1cas, d'hématémèse dans 2cas et de méléna dans 1 cas.

L'hypertrophie hépato-spléno-ganglionnaire est beaucoup plus rare que le syndrome anémique.

Elle est due à l'infiltration de ces tissus par les plasmocytes tumoraux [34].

Selon Walsh [36], la fréquence des complications neurologiques au cours de la maladie de Kahler a été estimée à 39%. Par contre dans notre série nous les avons constatés seulement dans 6.9% des cas.

Ceci est du au fait que les malades peuvent être vus directement en neurologie. En effet, le MM peut s'accompagner de différents signes neurologiques notamment les compressions médullaires.

Les compressions médullaires représentent la principale cause des atteintes neurologiques dont le niveau de compression est le plus souvent dorsal dans 9 cas sur 10 associées à des paraplégies le plus souvent flasques et rarement spasmodiques [37].

La prédisposition aux infections est sans doute la seconde caractéristique clinique principale du myélome, après les lésions osseuses. La présence de cellules myélomateuses dans la moelle osseuse entraine l'inhibition des fonctions immunitaires normales, comme la production normale d'anticorps (reflétée par l'hypogammaglobulinémie), l'inhibition des fonctions T, ou l'activation aberrante de la fonction monocyte\ macrophage.

Certaines données suggèrent que les macrophages activés sécréteraient un facteur capable d'activer les cellules myélomateuses, mais aussi d'inhiber la production d'immunoglobulines normales et les fonctions T normales.

Les patients atteints de myélome sont particulièrement susceptibles aux infections virales, ainsi qu'aux infections à germes encapsulés comme le pneumocoque. Tout type d'infections peut être observé dans le myélome, incluant les bactéries et les champignons [38].

Selon Kyle [26], elles sont présentes dans 15% des cas. Les localisations les Plus fréquentes sont pulmonaires puis urinaires. Les germes les plus souvent en cause sont les Gram+et les Gram-, plus rarement Candida Albicans, herpès et Zona. La tuberculose est fréquente au cours du MM [31].

Selon Koffi. G [39], les complications infectieuses étaient dominées par une tuberculose pulmonaire qui représente 67% des complications infectieuses.

Dans notre série, les infections étaient assez fréquentes 6.9%. Les infections urinaires viennent en première position avec 8 cas, suivies par les infections pulmonaires avec 2 cas seulement.

Le syndrome d'hyperviscosité est très rare (2%) et associe des troubles neurosensoriels, troubles de la conscience et des signes hémorragiques [31].Il est du à la production en grande quantité d'une immunoglobuline monoclonale et à l'activité anti-plaquette ou anti-facteur XIII de l'immunoglobuline monoclonale surtout lorsqu'elle est de type IgM (propriété de polymérisation). [40]

3. Caractéristiques biologiques et radiologiques :

Le taux d'hémoglobine peut être normal ou bas. Une anémie normochrome normocytaire arégénérative est observée dans 60% des cas. Elle peut parfois être très importante (Hb<8g/dl). Son mécanisme est multifactoriel. L'Anémie hémolytique auto-immune est exceptionnelle. Parfois la numération des GR peut poser certains problèmes techniques secondaires à l'agglutination des GR par l'Ig monoclonale, entrainant le classique phénomène de rouleaux de GR visualisé sur le frottis sanguin [41,42].

La fréquence du syndrome anémique biologique est estimée à des valeurs différentes: 88.3% pour Benabdeladhim [35], 58% pour R.Bataille [43] et 62% pour Kyle [26]. Tandis que la fréquence de l'anémie sévère est estimée à 25% pour Koffi K.G [39].

Dans notre série, la fréquence de l'anémie est estimée à 53.5%. Cette anémie est normochrome normocytaire dans 20 cas soit 66.6% et hypochrome microcytaire dans 9 cas soit16.6%.

La leucopénie est rarement observée d'emblée, elle est plutôt présente à la phase avancée de la maladie ou chez les patients sous chimiothérapie [42].La leucopénie aux dépens des polynucléaires neutrophiles (par envahissement médullaire) exceptionnellement profonde, est diversement appréciée par les auteurs de 8.5% à 25% [35].

L'hyperleucocytose au dépend des PNN (en rapport avec l'infection) n'est pas rare : 16.5% selon Benabdeladhim [44] et 9.5% selon Kyle [45].Dans 75% des cas la leucocytose est normale. La plasmocytose est absente à l'hémogramme initial dans tous les cas [35].Dans notre étude, la leucopénie par envahissement médullaire a été retrouvée dans 11.6%, alors que l'hyperleucocytose a été mentionnée dans18.8%.

Le chiffre des plaquettes est souvent normal. La thrombopénie est comme la leucopénie, observée à la phase avancée de la maladie ou chez les patients sous chimiothérapie [42]. La thrombopénie résulte d'une insuffisance de production médullaire. Sa part dans la genèse des hémorragies est partielle. Les hémorragies au cours de MM relèvent très souvent de mécanismes

complexes intriqués .Le défaut qualitatif des plaquettes serait plus fréquent que la thrombopénie [44]. La thrombocytose est un phénomène exceptionnel [12,46].

Dans notre série, le taux de plaquettes est inférieur à 150000/mm3 au moment du diagnostic dans 20.3%.

Le dosage de la calcémie fait partie des examens systématiques dans le bilan initial et la surveillance du MM [35]. Une hypercalcémie>110mg/l est retrouvée dans 15 à 60% des cas. Elle est due à l'hyperrésorption ostéoclastique. Le taux de la calcémie est variable, il peut atteindre des chiffres très importants>150mg/l, responsable alors de signes de déshydratation, de troubles neurologiques, cardiaques et rénaux [42]. De ce fait, elle est considérée parmi les causes essentielles de l'insuffisance rénale au cours du MM [47].

Dans notre étude, l'incidence de l'hypercalcémie est de 14.8%. Quatre patients ayant une hypercalcémie ont présenté une insuffisance rénale.

La protidémie est le plus souvent élevée>80g/l, parfois normale n'éliminant pas le diagnostic de MM [83].Elle est liée à la sécrétion de l'immunoglobuline [31].

L'électrophorèse des protides est un examen indispensable au cours du MM qui révèle souvent une hyperprotidémie, surtout lorsque le MM secrète des immunoglobulines entières [48]. Elle met en évidence le plus souvent un pic à base étroite (80%) dans la zone des gammaglobulines essentiellement, parfois au niveau des bétaglobulines et rarement au niveau des alphas.

Dans 10% des cas, l'électrophorèse des protides montre une hypogammaglobulinémie et dans 10% des cas l'électrophorèse peu être normale : il peut s'agir d'un MM à chaine légère, d'un MM non excrétant ou un MM à Ig D ou IgE. Une EPP normale n'élimine pas le diagnostic de MM [42].

L'EPP permet de quantifier l'immunoglobuline monoclonale (taux de pic monoclonal+gammapathie monoclonale) [48].

Conformément à la littérature, notre série montre la prédominance des paraprotéines migrant en gamma suivies par les paraprotéines migrant en beta.

L'immunoélectrophorèse et l'immunfixation précise le caractère monoclonal de la gammapathie et détermine son type immunochimique. Elle précise aussi le déficit en Ig normale associé.

Le caractère monoclonal est précisé par l'existence au niveau de la paraprotéine d'un seul type de chaine légère Kappa ou Lambda.

La paraprotéine la plus fréquemment retrouvée est une IgG (60%) puis IgA (20%), plus rarement IgD (2%), Ig M ou IgE (<1%). [42].

Le dosage pondéral des immunoglobulines sert à apprécier la diminution de synthèse des immunoglobulines normales polyclonales et le déficit immunitaire résultant éventuellement.

Le MM à chaines légères n'est souvent diagnostiqué que par la mise en évidence des chaines légères Kappa ou Lambda dans les urines mais rarement dans le sérum [49].

Les CLL urinaires peuvent être identifiées par électrophorèse des protéines urinaires (EPU) et immunofixation des protéines urinaires (IFU) dont le seuil de sensibilité est environ cinq fois plus bas que celui de l'IFS. Depuis 2001, le test Freelite™ permet le dosage des CLL dans le sérum. Sa sensibilité est estimée à 0,5mg/L. Les CLL kappa (normales 3,3-19,4mg/L) et lambda (5,7-26,3mg/L) sont quantifiés séparément. Le calcul du Rapport kappa/lambda (RKL) (0,26-1,65) permet de faire la différence entre une production monoclonale des CLL et une augmentation polyclonale au cours de laquelle les concentrations des deux types de CLL sont augmentées mais le RKL reste dans les limites normales. Un RKL supérieur à la normale témoigne de la présence d'une CLL kappa monoclonale, alors qu'un RKL inférieur à la normale témoigne de la présence d'une CLL lambda monoclonale.

La répartition selon le type Ig permet de noter une prédominance des myélomes à IgG dans 61% des cas dont 20.1% présentant une atteinte rénale.

Nous n'avons pas noté de cas de myélome à IgE ni de myélome à IgD ni de myélome à IgM.

Cette répartition de la fréquence des immunoglobulines obéit aux données de la littérature [33,46]. Une remarque concernant les IgM, qui constituent un sujet de controverse. Certains auteurs affirment qu'il n'existe pas de myélome à Ig M et que l'existence d'un Ig M au

cours d'une gammapathie monoclonale serait tout simplement due à une maladie de waldenstrom [28,30].

La recherche de la classique protéinurie thermolabile de Bence Jones a été remplacée par l'EPP et l'IEPP des urines concentrées.

On détermine le composant monoclonal sous forme d'immunoglobuline complète ou de chaines légères K ou L. La protéinurie sera dosée dans les urines de 24 heures [48].

La fréquence de la protéinurie de Bence Jones urinaire est variable selon les auteurs. Elle est plus fréquente dans le MM à chaines légères.

La recherche de la protéinurie est indispensable surtout dans le cas ou l'EPP n'a permis de constater que l'hypogammaglobulinémie sans bande anormale, cette protéinurie de Bence Jones correspond à la présence de chaines légères libres [49]. Dans notre étude, la protéinurie de Bence Jones a été dosée chez 35 patients, mais elle n'était positive que chez 12 patients (34.3%).

Le myélogramme permet l'évaluation quantitative et qualitative de la plasmocytose médullaire et ça représente une étape décisive de la démarche diagnostique d'un myélome multiple [88].Il est toutefois indispensable de confronter les résultats de l'examen médullaire avec les données des autres investigations cliniques et paracliniques.

La moelle est prélevée de préférence à la crête iliaque, ce qui permet d'obtenir dans un même temps du matériel d'aspiration pour frottis (examen cytologique) et un cylindre de biopsie (examen histologique). Ces deux techniques, aspiration et biopsie, sont complémentaires, car la distribution de la plasmocytose dans la moelle osseuse est souvent hétérogène [89]. La biopsie est indispensable lors de myélome multiple à moelle fibreuse et notamment lors du myélome multiple ostéosclérosant; dans ces situations, l'aspiration de moelle est le plus souvent insuffisante.

Une plasmocytose comprise entre 10 et 30% de la cellularité médullaire correspond à un critère mineur de diagnostic de myélome multiple, une plasmocytose supérieure à 30% correspond à un critère majeur. Différents modes d'infiltrations ont reconnus en histologie:

interstitiel, nodulaire et massif. Les envahissements en grands foyers, et surtout massifs, ont une signification péjorative selon certains auteurs. La morphologie des plasmocytes tumoraux est très variable: les plasmocytes néoplasiques peuvent être typiques, bien différenciés, ou atypiques. La variété plasmoblastique, très peu différenciée (rapport nucléo-cytoplasmique élevé, chromatine fine, nucléole apparent) est rare et de mauvais pronostic ;elle survient parfois d'emblée, mais représente souvent une transformation d'un myélome multiple connu en une variété plus agressive.

En immunohistochimie (sur lames histologiques), le myélome multiple est Caractérisé par une population plasmocytaire monotypique, définie par l'expression d'une seule chaîne légère d'Ig, kappa ou lambda. Les chaînes lourdes habituellement détectées sont IgG, IgA , plus rarement IgD ou IgE et exceptionnellement IgM. Les antigènes associés à la différenciation plasmocytaire comme le CD138 sont exprimés par la majorité des cellules myélomateuses. Les plasmocytes tumoraux peuvent être positifs pour d'autres marqueurs: CD79a, CD20 (rarement), CD45, CD56, CD10, Bcl-2, cycline-D1.

Des dépôts de substance amyloïde peuvent être occasionnellement observés sur la biopsie [50].

Dans le MM, la CRP est significativement augmentée [33]. Ceci est du au rôle de l'IL6 sécrétée en grande quantité par le microenvironnement tumoral, dans la stimulation des hépatocytes responsables de la production de certaines protéines de l'inflammation telle que la CRP [90]. Ainsi, la CRP pourrait être un bon critère d'efficacité thérapeutique et surtout, un indicateur sensible de rechute pour les MM mis en rémission [51].

D'après notre étude, la CRP en dehors de toute infection est augmentée chez 10 cas (soit 21,73%).

Les lésions radiologiques osseuses sont un élément du diagnostic positif.

Le bilan radiologique dans le MM peut être sommaire ne s'appuyant que sur des radiographies standard. La TDM et l'IRM osseuses peuvent trouver leur place dans certaines indications particulières.

Les radiographies du squelette montrent des lésions variables dont les plus évocatrices du MM sont les lacunes à l'emporte-pièce surtout visibles sur la radiographie du crâne de profil. Ce sont des lacunes arrondies, à contours réguliers sans condensation périphérique ni réaction périostée. D'autres lésions osseuses peuvent exister: des images de décalcification, les facteurs et les tassements vertébraux [52]. Les lésions ostéolytiques ont été observées dans 70% des cas, elles peuvent concerner tous les os.

Au niveau du rachis, elles atteignent essentiellement l'arc antérieur, respectant les pédicules et entrainant souvent des tassements [47].

Au niveau du crâne, le classique caractère à l'emporte-pièce (sans condensation péri lacunaire) permet de différencier ces images des autres lacunes telles que les lacunes de métastases osseuses, de l'ostéoporose et les empreintes vasculaires au niveau du crâne [31] [48].

Au niveau des os longs, courts plats, l'ostéolyse entraine des géodes multiples [47].Sur les os longs, une ostéolyse sous corticale ronde ou ovale entrainant une érosion du bord endostéal est très évocatrice du myélome. Sur les côtes ou le bassin, la corticale peut être soufflée, voire rompue, avec parfois un envahissement des parties molles sans réaction périostée [47].

En 1975 ont été individualisés 4 grades de gravité radiologique:

Grade0: os apparemment normal.

Grade1:ostéoporose.

Grade2: lésions ostéolytiques.

Grade3:destruction osseuse importante et/ ou fractures [53].

Au cours de notre étude, l'atteinte osseuse a été retrouvée dans 75% répartie ainsi:

- Au niveau du crâne, on note la présence de lacunes osseuses dans 71% des cas.
- Au niveau du rachis, les tassements ont été retrouvés dans 11.6% des cas, la déminéralisation osseuse dans 5.8% et les remaniements arthrosiques dans 5.8% des cas aussi.
- Au niveau du bassin, la déminéralisation osseuse a été observée dans 21.7% des cas.

- L'atteinte des os longs a été notée dans 9 cas sous forme de lacunes soit 13%.

En Algérie [26], nous avons trouvé que la déminéralisation osseuse diffuse a été dans 85% des cas, les lacunes dans 60%, les tassements vertébraux dans 45% et la lyse osseuse dans30% des cas.

En Côte d'Ivoire [39], les lésions radiologiques classiques ont été observées dans 78% des cas, ces lésions ont été dominées par les géodes dans 33% des cas, localisées principalement au niveau du crâne et du bassin. La déminéralisation osseuse intervient en seconde position avec 28% des cas, ensuite viennent les tassements vertébraux (26% des cas) et les fractures des os longs (13%). Ces différentes lésions radiologiques ont été rapportées par la plupart des auteurs et constituent de ce fait les lésions radiologiques classiques du MM [26,29].

L'atteinte osseuse peut toucher indifféremment tous les os du squelette mais avec une prédominance sur les os à moelle productive (rachis, côtes, sternum, crâne, région scapulaire et cervico diaphysaire).

Cette ostéolyse radiologique peut manquer et peut être remplacée par une ostéoporose radiologique difficile à distinguer d'une ostéoporose commune, voire une exceptionnelle forme condensante. Cette dernière faisant évoquer un POEMS syndrome [54].

4. Classification de Durie et Salmon.

Les facteurs pronostiques classiques ont été codifiés en trois stades par Durie et Salmon: ils utilisent le taux et le type du composant monoclonal, le taux de l'hémoglobine, la calcémie, la créatininémie et l'importance des lésions osseuses. Cette classification très utilisée souffre cependant de certains inconvénients: appréciation de la masse tumorale essentiellement sur le taux de gammapathie monoclonale, difficultés d'interprétation des lésions osseuses, absence de prise en compte de la cinétique de la prolifération. De nouveaux paramètres de grande valeur pronostique ont été plus récemment mis en évidence: béta2 microglobuline, LDH, interleukine 6, c-réactive protéine, albumine sérique et cinétique de prolifération cellulaire. Leur association

permet l'établissement de stratifications pronostiques dont la pertinence est au moins aussi grande que celle de la classification de Durie et Salmon. La surveillance des malades par une courbe en fonction du temps, soit de la masse tumorale, soit du taux de la gammapathie monoclonale, permet d'adapter au mieux le traitement [55].

Selon la classification de Durie et Salmon, 49.2% de nos patients sont découverts au stade III contre 33.3% et16% pour les stades II et I. Nous avons constaté que la majorité de nos malades sont à un stade déjà avancé, ce qui est en concordance avec les données de lalittérature. Ceci est corrélé au retard de consultation et de diagnostic pour la majeure partie de nos patients.

Au stade III de Durie et Salmon, la majorité se trouve à la sous classe B (27.5%) contre (21.7%) à la sous classe A.

VII. CARACTERISTIQUES CLINICO-BIOLOGIQUES DES PATIENTS PRESENTANTS UNE ATTEINTE RENALE :

1. Profil épidémiologique :

La prévalence de l'atteinte rénale au cours de l'évolution du myélome est de 30 à 50%.

L'insuffisance rénale (IR) est une complication fréquente du myélome multiple (MM), survenant chez 50 % des malades au cours de l'évolution.

Environ 30% des patients atteints de MM présentent une insuffisance rénale au moment du diagnostic.

Elles sont parfois inaugurales ou surviennent au cours de l'évolution du myélome multiple.

La recherche d'une atteinte rénale est donc systématique lors du diagnostic et au cours du suivi des hémopathies. [4][5][6]

Dans notre série, l'atteinte rénale a été objectivée chez 29 patients (42%), elle a été révélatrice dans 32.1 %, découverte au moment du diagnostic du myélome multiple dans 64.3% et compliquant secondairement le myélome dans 3.6%.

Rapport-gratuit.com
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES

Tableau XXXI: La fréquence de l'atteinte rénale selon les auteurs

Auteurs	Fréquence de l'IR
Bataille[43]	31%
Kyle[26]	54%
Bladé[58]	55%
Koffi.K.G [39]	17%
Benyaich .I [57]	58.1%
Notresérie	42%

2. Caractéristiques clinico-biologiques selon le type histologique :

Dans la classification de Durie et Salmon, le myélome est dit de stade B dès qu'il existe une insuffisance rénale (définie par une créatininémie > 180 µmol/L).

La NCM ou tubulopathie myélomateuse est de loin la plus fréquente des complications rénales du myélome. Elle est liée à la précipitation intra-tubulaire de chaînes légères d'immunoglobuline monoclonale.

- Le diagnostic de NCM se fait le plus souvent au cours de l'exploration d'une insuffisance rénale aiguë, volontiers révélatrice du myélome.
- Le tableau néphrologique est caractérisé par :
  - une insuffisance rénale aiguë souvent sévère et « nue », c'est à dire sans signe d'accompagnement en dehors d'une altération de l'état général ou de douleurs osseuses;
  - l'absence d'hématurie, d'hypertension artérielle ou d'œdèmes.
  - une protéinurie, souvent de fort débit (supérieure à 2 g/j dans 50 à 60 %des cas), constituée essentiellement de chaînes légères d'immunoglobulines.
  - Le dosage pondéral de la protéinurie des 24 heures doit être complété par une électrophorèse des protides urinaires qui met en évidence un pic étroit dans la zone des globulines et permet d'évaluer la composition de la protéinurie. La présence d'une albuminurie supérieure à un gramme par jour doit faire remettre en cause le diagnostic et rechercher une atteinte glomérulaire associée.

- Les chaînes légères d'immunoglobulines dans les urines ne sont pas détectées par les bandelettes réactives. La dissociation entre une protéinurie détectée par le dosage pondéral des protéines urinaires et des bandelettes réactives négatives doit faire évoquer la présence de chaînes légères dans les urines.
- L'immunofixation des protides sériques et urinaires permet d'identifier l'immunoglobuline monoclonale sécrétée dans le sérum, et de confirmer la présence de chaînes légères monoclonales urinaires et permet de préciser l'isotype.
- À ce tableau néphrologique s'ajoutent les signes classiques du myélome, presque toujours de forte masse tumorale (stade III de la classification de Salmon et Durie dans 70 à 80 % des cas), en sachant que la tubulopathie myélomateuse est une complication plus fréquente des myélomes à chaînes légères et des myélomes à IgD. [6] [7] [8]

Le syndrome de Fanconi est caractérisé par des anomalies des transports tubulaires proximaux. Si, au cours de l'évolution du myélome, des signes discrets de dysfonctionnement du tube proximal peuvent être détectés, l'existence d'un syndrome de Fanconi associé au myélome est cependant exceptionnelle. [13]

- Les signes caractéristiques du syndrome de Fanconi sont :

<u>Syndrome de Fanconi</u>

- **Glycosurie normoglycémique.**
- **Diabète phosphaté source d'ostéomalacie à long terme.**
- **Amino-acidurie généralisée.**
- **Acidose métabolique proximale (type 2).**
- **Hypokaliémie avec kaliurèse inadaptée.**
- **Insuffisance rénale lentement progressive dans un cas sur deux.**
- La découverte d'un syndrome de Fanconi même incomplet chez un adulte doit faire rechercher une prolifération plasmocytaire associée : gammapathie monoclonale

isolée (le plus souvent kappa) ou myélome, habituellement de faible masse tumorale. L'ostéomalacie par fuite urinaire de phosphate et l'existence d'une insuffisance rénale chronique sont deux modes de découverte habituels du syndrome de Fanconi. [58] [59] [60]

L'hypercalcémie aiguë qui accompagne volontiers les myélomes avec atteinte osseuse sévère peut entraîner un syndrome polyuro-polydipsique sévère, susceptible de se compliquer d'une déshydratation extracellulaire et d'une hypovolémie. Cette hypovolémie peut se compliquer d'une insuffisance rénale fonctionnelle parfois révélatrice du myélome.

La correction de la déshydratation extracellulaire et de l'hypercalcémie entraîne le retour à la normale de la fonction rénale.

L'atteinte rénale est la plus fréquente des manifestations de l'amylose AL. Souvent révélatrice, elle se manifeste généralement par une protéinurie volontiers de rang néphrotique associée à différents signes qui sont: [62] [63]

Signes rénaux de l'amylose AL [64] [65]

- **Protéinurie (albuminurie), constante, avec dans un tiers des cas environ un syndrome néphrotique.**
- **Insuffisance rénale dans environ la moitié des cas.**
- **Augmentation de taille des reins.**
- **Absence d'hématurie (sauf en cas d'atteinte urologique associée).**
- **Absence d'HTA.**

Les paramètres biologiques primordiaux au cours de l'atteinte rénale chez les patients présentant le myélome sont la créatininémie plasmatique et la protéinurie de 24h. Dans notre série nous avons eu une créatininémie moyenne presque identique à celle retrouvée dans la littérature, mais avec une fréquence d'atteinte rénale plus importante, cela s'explique par la variabilité de la définition d'insuffisance rénale utilisée dans chaque série.

VIII. Données de la ponction biopsie rénale :

La place de la biopsie rénale dans les atteintes rénales associées à une dysglobulinémie monoclonale (myélome) est de déterminer la cause d'une IR sans facteur déclenchant chez un patient avec un myélome, faire le diagnostic de dépôts glomérulaires d'immunoglobulines monoclonales chez un patient ayant une albuminurie > 1 g/j, en l'absence de lésions d'amylose en périphérie (glandes salivaires, rectum…), et faire un bilan lésionnel.

Les complications rénales au cours de notre étude sont le plus souvent dues à une néphropathie tubulo-interstitielle liée à des dépôts de chaines légères.

Dans notre série 16 patients avaient une NCM soit 55.2 % des cas dont 2 cas ont été confirmé par la ponction biopsie rénale.

L'amylose AL est la plus fréquente des amyloses systémiques, avec une incidence d'environ neuf cas par million d'habitants par an .L'âge médian à la découverte de la maladie est de 65 ans.

Dans notre série, L'amylose rénale a été objectivé chez 2 patients soit 6.9 % des cas.

Le syndrome de Randall est une maladie rare, multi-systémique mais les localisations extrarénales sont souvent asymptomatiques. Dans notre série 3 patients avaient la Maladie de Randall soit 10.3%.

L'existence d'un syndrome de Fanconi associé au myélome est cependant exceptionnelle, il a été trouvé dans notre série chez un seul patient soit 3.4% [16].

Dans notre série la glomérulonéphrite membrano-proliférative a été trouvé chez 2 patients soit 6.9 % des cas. [67] [105] [106]

IX. Modalités thérapeutiques :

Le traitement symptomatique est capital. Il vise à corriger les facteurs favorisants (réhydratation, traitement de l'hypercalcémie, traitement des infections) et à alcaliniser les urines pour obtenir un pH urinaire supérieur ou égal à 7. En effet, le pH urinaire acide contribue à la

formation des cylindres myélomateux, en favorisant à la fois l'agrégation homotypique de la protéine de Tamm-Horsfall et sa fixation aux CL monoclonales. Certaines molécules pourraient être ici intéressantes comme la colchicine, agent réducteur théoriquement susceptible d'inhiber l'agrégation de la protéine de Tamm-Horsfall aux CL monoclonales [68,69].

Le traitement initial des MM sans IR avérée (créatininémie inférieure à 170 mmol/L) reste aujourd'hui déterminé par l'âge du malade. Chez les malades jeunes (moins de 65 ans), le schéma de référence inclut la réalisation d'un traitement intensif (utilisant de fortes doses de melphalan) suivi d'autogreffe, précédé de séquences de chimiothérapie «classique » utilisant de plus en plus souvent bortezomib et dexamethasone, voire une trithérapie.

Chez les malades plus âgés, une chimiothérapie orale associant MP et thalidomide est le plus souvent utilisée en France, du fait des résultats rapportés par l'Intergroupe français du myélome (IFM) [70].

Dans d'autres pays, sur la base de l'étude VISTA, l'association MP + bortezomib est préférée [71].

Ces attitudes sont en cours de réévaluation à travers de larges études randomisées comme l'étude FIRST, qui compare MP + thalidomide à l'association de la dexamethasone avec un analogue du thalidomide de nouvelle génération, le lenalidomide (Revlimid1).

En dehors de l'étude VISTA [71], la quasi-totalité des études randomisées ayant évalué soit des schémas intensifs, soit un nouveau médicament en traitement de première ligne des MM symptomatiques, ont exclu les malades avec IR. Chez ces malades, les attitudes actuelles sont empiriques et reposent surtout sur de courtes séries analysées de façon rétrospective.

1. Dexamethasone (Dex) à fortes doses

L'utilisation de la Dex à fortes doses est logique en raison de la réduction rapide de concentration des CL qu'elle entraîne, par son action pro-apoptotique sur les plasmocytes et par ses effets d'hyper catabolisme protéique. De plus, elle a une action anti inflammatoire sur les

lésions tubulo-interstitielles de la NCM. Cela permet d'espérer une réponse rénale relativement rapide, dans des délais inferieurs à deux mois [72].

La Dex est habituellement prescrite à la dose de 40 mg de j1 à j4 de chaque cycle.

Ce traitement expose aux risques des fortes corticothérapies, notamment infectieux, qui sont particulièrement importants dans le contexte d'IR [73].

2. Alkylants

Il existe peu de données sur la pharmacocinétique du melphalan, qui apparaît dépendante de la fonction rénale, avec une grande variabilité interindividuelle.

Dans une étude suédoise, il est recommandé de diminuer de 25 % la posologie de melphalan chez les patients insuffisants rénaux (Clcr< 30 mL/min). En effet, le melphalan donné à une posologie classique de 0,25 mg/kg par jour de j1 à j4 chez les patients insuffisants rénaux (Clcr< 30 mL/min) est responsable d'un taux de toxicité hématologique grade 3-4 significativement supérieur à celui de la population normo rénale, nécessitant une diminution de la posologie de 20 % à la cure suivante. Les taux de réponse hématologique sont cependant comparables entre les sujets normo rénaux et insuffisants rénaux [74].

En revanche, les recommandations britanniques de 2001 contre-indiquent l'usage de melphalan pour les patients avec IR moins de 30 mL/min et préconisent une diminution de posologie de 50 % dès la première cure si la clairance est inferieure à 50 mL/min [75]. Par ailleurs, chez les patients avec MM et IR, l'association MP ne permet l'amélioration de la fonction rénale que dans 26 à 58 % des cas, dans un délai inferieur à trois mois.

Les facteurs de mauvais pronostic rénal sont essentiellement représentés par le niveau de créatininémie initial et le débit de protéinurie [77] [58] [76].

Le cyclophosphamide est un agent alkylant n'ayant pas de résistance croisée avec le melphalan, dont il constitue une alternative. Il a montré son efficacité dans le traitement des MM réfractaires résistant à MP [78]. Associé au thalidomide et à la Dex, son efficacité est équivalente

par voie veineuse ou orale mais avec une toxicité hématologique sévère plus fréquente après administration par voie veineuse [79] [80].

Au total, si les agents alkylants sont utilisables chez le patient insuffisant rénal, il apparaît préférable de prescrire le cyclophosphamide du fait d'une pharmacocinétique moins dépendante de la fonction rénale.

3. Thalidomide

Dans une série de 20 patients avec MM et IR recevant du thalidomide associé ou non à la Dex, la survenue des effets secondaires, essentiellement somnolence et constipation, était comparable quelle que soit la fonction rénale.

Cependant, une toxicité de grade supérieure ou égale à 2 est survenue chez 50 % des patients recevant une dose de thalidomide de 400 mg/j.

Une amélioration significative de la fonction rénale est survenue chez 12 patients, parmi lesquels neuf avaient une RP et les autres, une maladie stable. Le taux de réponse hématologique au moins partielle (RP) était de 45 %. [81].

Dans l'étude de Kastritis et al. Précédemment citée [82], une réponse hématologique (RP) était obtenue chez 64 % des patients avec IR traités par Dex et thalidomide et/ou bortezomib contre 46 % de ceux traités par Dex associée au melphalan ou vincristine et à l'adriamycine.

Le taux de réponse rénale (80 % et 69 % des cas, respectivement) n'était pas significativement différent, mais le délai médian d'amélioration de la créatininémie chez les patients traités par Dex + thalidomide et/ou bortezomib était significativement plus court (0,8 mois versus deux mois).

Le traitement par thalidomide apparaît donc comme efficace et sur chez les patients avec un MM compliqué d'IR, sous réserve de ne pas dépasser la posologie de 200 mg/j.

Thalidomide

- Posologie : 100 à 200 mg/j j1 à j28
- Ne pas dépasser 200 mg/j
- Surveillance de la kaliémie

4. Lenalidomide

Le lenalidomide est un analogue de la thalidomide, éliminé par le rein sous forme inchangé.

Quatre-vingt-quatre pour cent de la dose administrée est retrouvée dans les urines des sujets à fonction rénale normale et la clairance rénale du lenalidomide représente 80 % de la clairance totale de la molécule.

Les effets secondaires du médicament, notamment hématologiques, sont étroitement corrélés à la fonction rénale, justifiant l'adaptation des doses en fonction du degré d'IR.

Il existe peu de données dans la littérature sur la tolérance et l'efficacité du lenalidomide chez les patients insuffisants rénaux.

Dans une série rétrospective de 353 patients traités par lenalidomide pour un MM en rechute ou réfractaire, les malades ont été répartis en trois groupes selon leur fonction rénale (Clcr 30 mL/min entre 60 mL/min - Clcr≥ 60 mL/min - Clcr< 30 mL/min). Aucune différence significative en termes de réponse hématologique et de survie sans rechute n'a été observée dans les trois groupes. En revanche, les patients avec IR sévère présentaient de façon plus fréquente une thrombopénie nécessitant une diminution de la posologie ou une interruption du traitement, et la survie globale dans ce groupe était significativement réduite par rapport aux malades avec une Clcr supérieure ou égale à 30 mL/min. Une amélioration de la fonction rénale a été observée chez 68 % des 174 patients avec une Clcr inferieure à 60 mL/min [83].

Rapport-Gratuit.com

Posologie des nouvelles molécules utilisables chez l'insuffisant rénal.

- Lenalidomide
- Si Clcr> 50 mL/min : 25 mg/j de j1 à j21
- Si 30 mL/min _ Clcr< 50 mL/min : 10 mg/j de j1 à j21
- Si Clcr< 30 mL/min : 15 mg/48 h de j1 à j21
- Dialyse : 5 mg/j de j1 à j21 (après la séance les jours de dialyse)
- Clcr : clairance de la créatinine.

5. Bortezomib

Le bortezomib est un inhibiteur du protéasome dont l'action est complexe, La pharmacocinétique du bortezomib est indépendante de la fonction rénale : il n'y a donc pas d'adaptation de dose nécessaire en situation d'IR. Chez les patients dialysés, il est recommandé d'administrer le bortezomib après la séance de dialyse.

L'efficacité et la tolérance du bortezomib en situation d'IR a été établie d'après les données des essais de phase II SUMMIT/CREST ayant inclus des patients avec un myélome en rechute [84].

Le taux de réponse hématologique était de 45 %, 33 % et 25 % chez les patients avec une Clcr supérieure à 80 mL/min, supérieure à 50 mL/min et inferieure à 50 mL/min, respectivement. Chez dix patients avec une Clcr inferieure à 30 mL/min, une réponse hématologique était obtenue dans trois cas.

Dans l'étude APEX [73], comparant le bortezomib à la Dex, le taux de réponse hématologique, la survie sans progression et la survie globale des patients traités par bortezomib avec une clairance inferieure à 50 mL/min ou supérieure à 50 mL/min (36 et 47 %, respectivement) étaient équivalents, avec un délai de réponse similaire (0,7 et 1,6 mois respectivement).

Bortezomib

- Posologie: 1,3 mg/m2 IV. j1, j4, j8, j11
- Pas d'adaptation de posologie ; à administrer après la séance de dialyse

L'association bortezomib-Dex apparaît actuellement comme la chimiothérapie de référence en première intention pour le traitement du myélome compliqué d'IR. L'effet anti-inflammatoire puissant, lié à- l'inhibition de la voie NF-kb par le bortezomib, contribue probablement à l'efficacité de cette combinaison. La place de l'association bortezomib-Dex par rapport aux autres nouvelles molécules reste cependant à définir.

6. EER épuration des CLL circulantes préformées :

Une élimination rapide des CLL plasmatiques par une épuration extrarénale pourrait permettre une meilleure récupération de la fonction rénale en attendant l'efficacité de la chimiothérapie.

Les échanges plasmatiques ont été proposés dans cette indication mais des études randomisées n'ont pas mis en évidence d'augmentation de la récupération rénale. Les membranes de dialyse habituelles ne permettent pas une épuration suffisante des CLL. Une nouvelle génération de membrane de dialyse dite « *protein-leaking*» avec de larges pores a été développée. Des études ont démontré que la membrane Gambro HCO1100 permet de réduire la concentration des CLL plasmatiques de 35 à 70% en six heures. Une étude pilote a été menée par Hutchison sur 17 patients ayant une tubulopathie myélomateuse prouvée histologiquement. Ces patients, traités par chimiothérapie et dialysés avec la membrane HCO1100, ont été comparés à des patients témoins appariés traités par dialyse conventionnelle. [87]

Le taux de récupération rénale (arrêt de la dialyse) était plus important dans le groupe traité (12 patients - 71%) que dans le groupe témoin (deux patients - 12 %). Deux autres études de petite taille ont trouvé des résultats similaires avec plus de 50% de patients sevrés de la dialyse contre 20 à 40% avec les membranes habituelles. L'étude randomisée European Trial of

Rapport-gratuit.com
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES

Free Light Chain Removal Nephropathy (EuLITE) a débuté au mois de mai 2008, en Angleterre et en Allemagne, et une étude randomisée française doit débuter prochainement pour confirmer ces résultats. [88]

7. La place des traitements intensifs.

L'amélioration de la fonction rénale permet d'envisager, chez le sujet jeune, l'utilisation d'un traitement intensif, avec quelques cures d'une chimiothérapie « classique », puis une étape de mobilisation des cellules souches hématopoïétiques par facteur de croissance avec ou sans chimiothérapie, et, enfin, le traitement intensif proprement dit ,utilisant le plus souvent une forte dose de melphalan suivie de la réinjection des cellules souches périphériques (CSP). Les études randomisées ayant établi la supériorité des traitements intensifs sur les chimiothérapies classiques ont exclu les malades ayant une insuffisance rénale persistante avérée. La faisabilité des traitements intensifs avec autogreffe est cependant bien démontrée en cas d'insuffisance rénale, y compris chez les hémodialysés, mais au prix d'une morbidité et d'une mortalité accrues. Le bénéfice/risque de l'autogreffe reste donc incertain et la place d'un traitement intensif en situation d'insuffisance rénale persistante avérée n'est pas établie. [90] [93]

Protocoles de chimiothérapie au service d'Hématologie:

- **VAD:**

Vincristine: 0.4 mg/j en IVD pendant 4 jours continue.

Adriamycine : 0.9 mg/kg/j en IVD pendant 4 jours continue.

Dexamethasone: 40 mg /j per os j1 à j4 et j9 à j12 puis j12 à j20 pour cycle 1 et 2

Tous les mois.

- **DCEP:**

Dexamethasone: 40 mg/j per os, 4jours.

Cyclophosphamide: 400 mg /m2/j , 4 jours IV continue

Etoposide: 15 mg/m2/j , IV continue , 4 jours.

G-CSF à j+5.

Tous les mois.

- **Velcade:**
  - Traitement d'attaque : 1.3 mg/m2 en IVD.
    - J1, J4, J8, J11 10 Jours off : cycle de 3 semaines pendant 6 mois.
  - Traitement d'entretien: 1.3 mg/m2 en IVD.
    - J1, J8, J15, J22, 20jours off: cycle de 6 semaines pendant 6 mois.
    - ± Dexamethasone : 40 mg/j per os, 4jours toutes les 3 semaines.
- **MPThal:**
  - Melphalan : 0.25 mg /kg /j, per os, 4 jours toutes les 3 semaines.
    - Administration à jeun.
    - Si insuffisance rénale réduire la dose de 25%.
    - Si pas de cytopénie 2 à 3 semaines après le début de la cure (GB≥ 5000), augmenter la dose de 25%.
    - Si cytopénie importante (GB≤ 3000) à la date prévue de la cure suivante retarder la cure et réduire la dose de 25 %.
    - 4jours toutes les 3 semaines.
  - Prednisolone: 2mg/kg/j per os
  - Thalidomide : 200 mg/j per os
  - Traitement de 18 mois puis thalidomide seul.

X. Profil évolutif et pronostic des patients myélomateux avec atteinte rénale :

Le pronostic des patients atteints de myélome avec une insuffisance rénale grave s'est nettement amélioré au cours des dernières années même si l'insuffisance rénale contribue à

diminuer l'espérance de vie. La persistance d'une insuffisance rénale chronique et la réponse à la chimiothérapie sont les deux facteurs pronostiques essentiels. Pour ce qui est du pronostic rénal, une amélioration significative de la fonction rénale est observée dans 50 % des cas environ. Elle peut être lente, retardée de plusieurs mois. Elle dépend essentiellement de l'obtention d'une réponse hématologique avec le traitement (appréciée au mieux par la réduction de la concentration sérique des chaînes légères libres), et de la sévérité de l'atteinte rénale initiale.

En comparant notre série à une étude similaire (Dimopoulous, Blade), nous avons noté une meilleure réponse rénale avec une rémission totale chez 41.8 % versus 50 %, une rémission partielle de 37.5% versus 40%. [76] [58]

Les patients présentant un rein de myélome ont dans deux tiers des cas, en dialyse trois mois après leur IRA et la mortalité à un an est de 49 %. Chez les patients avec maladie de dépôts de chaînes légères, la survie rénale moyenne est de trois ans, mais 33% des patients sont en insuffisance rénale terminale à six mois et 60% à quatre ans. Dans l'atteinte de type amyloïdose AL, quinze mois constituent le temps médian entre le diagnostic et la nécessité d'une dialyse. La mortalité en dialyse est très élevée chez les patients atteints d'amylose (44% à un an).

Globalement, la dialyse péritonéale et l'hémodialyse sont équivalentes en termes de survie. La médiane de survie est d'environ deux ans et, globalement, les patients avec un myélome multiple en dialyse ont un risque relatif de décès 2,5 fois plus élevé que celui des autres patients dialysés.

La réponse à la chimiothérapie est de 40 à 60% chez les patients avec insuffisance rénale dialysée. La fonction rénale récupère dans 20 à 60% des cas. Cette récupération est observée chez la moitié des patients avec une créatinine de base à 350 mmol/l et dans 10% des patients avec une créatinine sérique supérieure à cette valeur. Lors de récupération, le pronostic de survie devient identique aux patients sans atteinte rénale.

Les autres facteurs favorisant une récupération de la fonction rénale sont une fonction rénale préalable normale, une excrétion urinaire de protéine ≤ 1g/j, une calcémie sérique corrigée ≤ 2,88mmol/l (11,5mg/dl), la présence de facteurs précipitants et un traitement précoce et agressif.

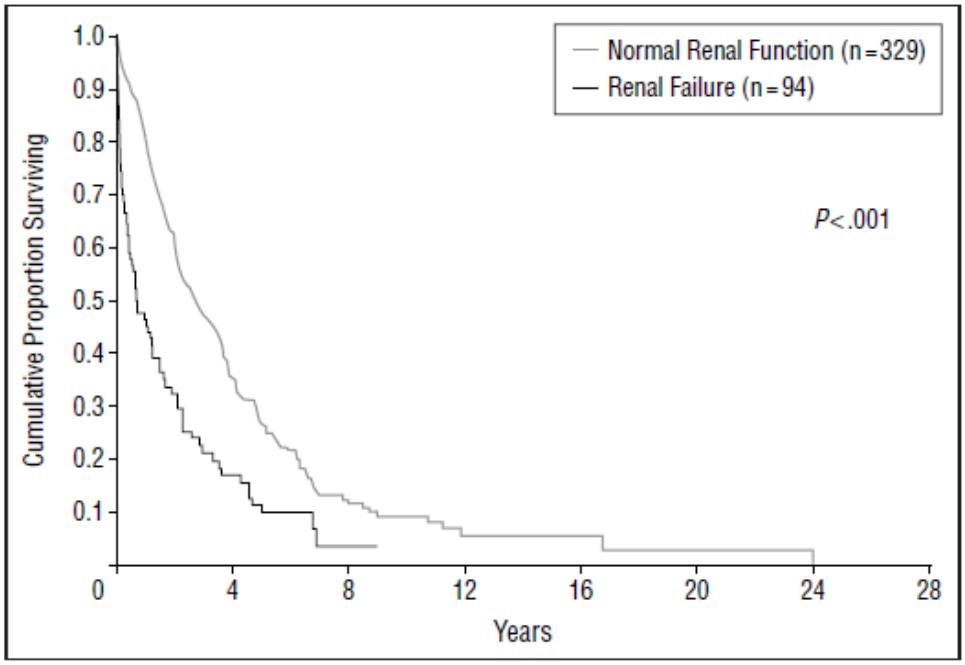


Figure 18: Courbe de survie de 94 patients atteints de myélome avec insuffisance rénale contre 329 patients avec fonction rénale normale.

XI. Facteurs prédictifs d'une atteinte rénale au cours du myélome :

La progression de l'atteinte rénale vers l'insuffisance rénale au cours du myélome multiple est due à divers facteurs. Dans notre série, la prise d'herbes médicinales, l'anémie, l'hypercalcémie, l'infection, un pic monoclonal des immunoglobulines gamma ainsi qu'une plasmocytose médullaire supérieur à 30 % étaient significativement liés à l'évolution vers l'atteinte rénale lors du myélome multiple.

Dans d'autres études, la déshydratation extracellulaire apparaît comme le principal événement survenant dans la genèse de l'insuffisance rénale aigue. Elle peut survenir dans de multiples contextes :

Pertes extrarénales excessives d'origines diverses :

- Digestives : diarrhée, vomissement.
- Infectieuse.
- Hyperthermie.

Pertes rénales : polyurie occasionnée par une hypercalcémie ; utilisation de diurétiques inappropriée.

Les infections peuvent être en cause, soit par la déshydratation qu'entraîne l'hyperthermie, soit par l'intermédiaire d'une coagulation intra vasculaire disséminée, soit indirectement par l'utilisation d'une antibiothérapie néphrotoxique.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens dont le rôle sur l'hémodynamique intra rénale par l'intermédiaire de l'inhibition des prostaglandines semble maintenant bien démontré. Leur emploi chez un patient présentant une maladie myélomateuse représente un risque important d'insuffisance rénale par le déséquilibre qu'il entraine au niveau de l'hémodynamique intra rénale.

Les produits de contraste iodés ont été à l'origine de nombreuses observations d'insuffisance rénale aigue au cours du myélome. Néanmoins ; leur responsabilité directe reste encore débattue. Certains auteurs ont suggéré un pouvoir précipitant direct ou indirect par l'intermédiaire de la protéine de Tamm-Horsfall de produits tels que la renographie ; le diostat ou encore l'urobase.

Cependant, plusieurs études rétrospectives, notamment celle de Morganet Hammack, ont montré que la survenue d'une insuffisance rénale, chez les sujets myélomateux, était plus liée à l'état de déplétion hyposodée imposé lors de la préparation à l'examen qu'au produit utilisé.

Les hypercalcémies graves jouent un rôle certain par les troubles fonctionnels rénaux qu'elles induisent ; notamment la polyurie par troubles de la concentration des urines. De plus ; ces hypercalcémies peuvent occasionner des désordres neuropsychiques rendant difficile voire impossible l'accès à l'eau. La conséquence habituelle en est un état de déshydratation. Celle-ci est alors la génératrice de l'insuffisance rénale.

Par ailleurs ; l'insuffisance rénale par néphrocalcinose qui est rarissime.

L'interféron alpha ; qui a prouvé son efficacité dans l'allongement de la phase en plateau de rémission du myélome est une thérapeutique à risque ; lorsqu'elle est employée durant une phase évolutive de la maladie myélomateuse ; pouvant entrainer une insuffisance rénale irréversible. En effet son action inhibitrice sur les prostaglandines et sur l'activation du système

macrophagique / sécrétion de TNF alpha ; Il1 ; il6 va avoir un rôle délétère sur l'hémodynamique intra rénale.

L'hyperviscosité sanguine ; est corrélée à la concentration de la para protéine sérique ; la viscosité augmentant de façon logarithmique avec celle-ci. Celle-ci entraine des saignements muqueux ; une atteinte de la circulation rétinienne ; des troubles neurologiques et une insuffisance cardiaque. Sa responsabilité dans la genèse d'une insuffisance rénale reste cependant difficile à prouver. La présence d'un syndrome d'hyperviscosité est moins fréquent dans le myélome que dans la maladie de waldentrom ; néanmoins plusieurs observations ont être recensées dans la littérature. MAC Graft retrouvait dans une série de 65 myélomes ; une augmentation de la viscosité sanguine dans 91% des cas et de la viscosité plasmatique dans 75%. De plus ; il notait également une diminution du débit circulatoire rétinien ; cérébral et dans les capillaires périphériques. Cette étude ne comportait pas l'analyse du débit sanguin rénal ni de début de filtration glomérulaire. Par analogie ; nous pouvons envisager une atteinte similaire au niveau rénal. Cette hypothèse pourrait expliquer les cas d'insuffisance rénale rencontrée chez certains patients myélomateux et la réversibilité de celle-ci lors du traitement par plasmaphérèse intensive.

L'hyperviscosité pourrait donc entrainer une insuffisance rénale par une baisse du débit circulatoire intra glomérulaire, donc par un déséquilibre surajouté à l'atteinte de l'hémodynamique intra rénale.

On peut admettre que l'ensemble des lésions tubulaires est responsable d'un déséquilibre de l'hémodynamique intra rénale ; d'une part ; par une redistribution vasculaire vers les néphrons restant fonctionnels et d'autre part ; par le biais d'une dysrégulation du système de rétrocontrôle glomérulo-tubulaire. Cette atteinte de l'hémodynamique intra rénale aboutit à la dégradation de la fonction rénale évoluant vers une insuffisance rénale d'évolution progressive.

XII. Facteurs prédictifs d'une mauvaise évolution rénale :

Plusieurs études ont démontré que les facteurs de mauvais pronostic rénal sont essentiellement représentes par le niveau de créatininémie initial et le débit de protéinurie [77] [58] [76].

Récemment, Roussou et al. ont étudié de façon rétrospective la réponse rénale sur une série de 96 patients atteints de myélome compliqué d'IR (Clcr inferieure à 50 mL/min), naïfs de tout traitement. Les patients ont été repartis en trois groupes selon le traitement initial comportant soit une chimiothérapie conventionnelle à base de Dex (32 patients), soit par IMiD (lenalidomide ou thalidomide) plus Dex, avec ou sans alkylant (47 patients), ou bortezomib et Dex (17 patients). L'amélioration de la fonction rénale a été significativement plus fréquente chez les patients traités par les nouvelles molécules (79 %, 94 % et 47 % pour les groupes ayant reçu un traitement à base d'IMiD, de bortezomib ou une chimiothérapie conventionnelle, respectivement). Le délai d'obtention de la réponse rénale était plus court, obtenu beaucoup plus rapidement avec le bortezomib (médiane de 0,7 mois dans le groupe bortezomib contre 1,8 et 1,6 mois pour les groupes chimiothérapie conventionnelle et IMiD, respectivement). Le traitement par bortezomib et une Clcr supérieure à 30 mL/min étaient associes à une probabilité plus élevée de réponse rénale et à la rapidité de sa survenue [94].

Dans notre étude le développement d'une atteinte rénale comme premier signe révélateur du myélome, la présence d'une insuffisance rénale à l'admission avec des chiffres élevés de la créatinine plasmatique ainsi que la présence d'une masse tumorale élevée qui correspond au stade 3 de Salmon et Durie étaient corrélés à une mauvaise évolution rénale.

CONCLUSION

Rapport-Gratuit.com

L'atteinte rénale au cours du myélome multiple est fréquente. Elle constitue souvent l'atteinte d'organe la plus précoce dans cette maladie et conditionne son pronostic. Par ailleurs, plus le diagnostic et donc le traitement sont précoces, meilleur sera le pronostic rénal. Il est donc important de rechercher activement la maladie en présence d'une insuffisance rénale quelle que soit son degré et ou d'une protéinurie importante ou inexpliquée notamment en référent le patient pour une biopsie rénale. Les agents thérapeutiques les plus récents semblent améliorer le pronostic et deviennent des agents thérapeutiques de premier choix.

ANNEXES

Rapport-gratuit.com
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES

Fiche d'exploitation

- Identité : ..... sexe : ☐ H ☐ F
- Age : .....
- Niveau socio-économique : .....
- Origine : .....

ATCDS :

Personnels :

Medicaux : HTA ☐ Diabète ☐

MRC ☐ cause : .....

Pb urologique : ☐ Type :

☐ infection à herpes virus

Toxiques : ☐ herbes médicinales contact avec : herbicides ☐

☐ AINS Pesticides ☐

☐ Radiations ionisantes

Autres ☐..... Autres ☐.....

Chirurgicaux : .....

Familiaux : cas similaire : ☐ oui ☐ non

HDM :

Date de début de la symptomatologie : .....

Délai entre consultation et Dg : .....

Découverte de l'atteinte rénale : ☐ Avt MM ☐ Avec le MM ☐ après le MM

Signes révélateurs de la maladie :

- AEG : asthénie ☐ amaigrissement ☐ anorexie ☐
- Sd osseux :

Douleurs osseuses oui ☐ non ☐ siège : .....

tuméfaction osseuse oui ☐ non ☐ siège :.....

fractures spontanées : oui ☐ non ☐ Nbre : ..... siége : .....

- Sd infectieux: ..... Type : .....
- Manifestations hémorragiques : oui ☐ non ☐ Type : .....
- Sd neurologique : sciatalgie ☐ cruralgie ☐
- Signes neurosensoriels : ☐ Bourdonnements d'oreilles
  - ☐ BAV
  - ☐ Diplopie
- Sd anémique : ☐ Asthénie
  - ☐ Malaise
  - ☐ pâleur cutané muqueuse
- Hypercalcémie symptomatique :
  - ☐ Déshydratation
  - ☐ Soif
  - ☐ Constipation
  - ☐ Polyurie

Examen clinique à l'admission :

Examen général : HYPERTENDU NORMOTENDU Diurèse : conservée oligurie anurie

BU : positive negative non faite OMI : present absent

Examen ostéo-articulaire : déformation douleur osseuse siège……

Examen abdominal : ascite masse abdominale

Examen des fosses lombaires : douleur ballotement rénal

Bilan biologique :

- NFS : Hb : ≤ 8.5 ≥8.5 PNN : ……
  - VGM : Lymphocytes
  - GB :
  - Pq: ≤150.000 150.000_400.000 ≥400.000 Monocytes : ……
    Réticulocytes : ……
- Bilan inflammatoire : Vs : 1 accéléré Normal CRP : ≤6 ≥6

Na : …… K: …… Ca : ≤ 120 ≥ 120 Albuminémie : ≤30 ≥ 30

Protidémie : ≤80 80_ 100 ≥100 Calcémie corrigée :……

Urée : ≤0.4 ≥0.4 Créatinine : ≤20 ≥ 20 DFG : ≤30 30 -60 ≥ 60

- Protéinurie de 24h : positive negative non faite
- protéinurie de Bence jones : positive negative non faite
- Uricémie : ≤30 30_58 ≥ 58 non faite
- ECBU : sterile infection urinaire non fait
  - Bilan protidique :
    - EPP : Albumine
      Pic Alpha
      pic Beta1
      pic gamma beta
      pic Beta2
      pic Gamma
    - IEPP: IgG
      IgM
      IgD
      IgA
      Chaines légères K
      Chaines légères L
    - Immunofixation urinaire: faite non faite

Examen morphologique :

- Echo rénale : normale anormale non faite

Ponction biopsie rénale : faite non faite.

Indications :……

- Bilan anatomo-pathologique :

▪ Myélogramme : ≤ 10% 10_30% 30_60 % ≥ 60 % normal non fait

- Biopsie osteomédullaire : faite non faite
- Autres biopsies :……

Bilan radiologique :

- lésions lytiques
  - ☐ lacune ☐ Deminéralisation
- Fractures
- remaniements arthrosiques
- tassement vertebral

rx du crane

- Rx du rachis : ☐
- Rx d bassin : ☐
- Rx thorax : ☐
  - autres : .....
  - TDM : ☐ IRM : ☐

Type d'atteinte rénale :

- IRA : ☐ RMA ☐ IRAF
- IRC : ☐ RMC
  - Protéinurie glomérulaire ou Sd néphrotique :
  - ☐ Amylose Al
    - ☐ Maladie de Randall
    - ☐ Maladie des chaines lourdes
    - ☐ Maladie des chaines légères et lourdes
    - ☐ GEM
    - ☐ GNMP
- Protéinurie tubulaire : ☐ tubulopathie proximale ☐ sd de Fanconi

Criteres diagnostiques selon le myelome working group :

☐ Protéine monoclonale ☐ Calcémie≥ 2.75 mmol/l ☐ Anémie
☐ Plasmocytose médullaire≥ 10% ☐ IR : Créat≥ 20 mg/dl ☐ Lésions osseuses
☐ Hyperviscosité symptomatique ☐ Amylose ☐ Infections bacteriennes≥2/an

Facteurs Pronostics :

Evaluation de la masse tumorale :

Classification pronostique de Salmon et Durie :

Stade 1 ☐ A ☐ B
Stade 2 ☐ A ☐ B
Stade 3 ☐ A ☐ B

Autres facteurs pronostiques :

B2 micro globuline : ☐ Thrombopénie : Taux de LDH :
Albuminémie : ☐ Anémie : CRP :

Traitement :

- **Mesures symptomatiques :**

☐ Réhydratation IV ☐ Alcanisation des urines
☐ Antalgie efficace ***:*** ☐ correction d'hyperca :
☐ Arrêt des AINS : ☐ ATB :

- **Hémodialyse :**

Traitement de fond :

- **Protocoles de chimiothérapie :** ☐ Alexanian
  Melphalan ☐ prednisone ☐ Thalidomide ☐ doses : .....
  Melphalan ☐ prednisone ☐ Bortezomib ☐
  Dexamethasone ☐
  Adaptation à la FR: ☐ oui ☐ non

☐ VAD
☐ VMCP
☐ COP

Traitement d'entretien: ***type de :***
☐ Autogreffe de moelle osseuse
Traitement de support :
☐ Erythropoïétine :
☐ Bisphophonate :

<u>EVOLUTION :</u>

☐ Bonne réponse Hématologique HB MYELOGRAMME:
RENALE FR : EPP : Protéinurie : Calcémie :
☐ Pas de réponse
☐ Aggravation : complications : infectieuses ☐ Toxicité ☐
☐ Décès
☐ PERDUES DE VUES

RESUMES

Résumé

L'atteinte rénale au cours du myélome multiple est fréquente, elle complique la prise en charge des patients et aggrave souvent le pronostic. L'objectif de cette étude est d'évaluer la fréquence, le profil clinico-biologique et évolutif ainsi que les facteurs prédictifs de l'atteinte rénale et de sa sévérité chez les patients atteints de myélome multiple dans notre centre hospitalier universitaire. Nous avons mené une étude rétrospective multicentrique portant sur tous les patients atteints de myélome entre 2008 et 2012. Nous avons analysé les paramètres épidémiologiques, la présentation clinique ainsi que le tableau biologique à l'admission et au cours de l'évolution. Nous avons défini deux groupes de patients : groupe 1 comportant des patients atteints de myélome sans atteinte rénale, et le groupe 2 composé de ceux présentant une atteinte rénale. Nous avons colligé 69 patients dont 30 femmes. Vingt-neuf patients présentent une atteinte rénale avec un délai moyen entre consultation et diagnostic de 1.5±0.7 mois. L'atteinte rénale a été inaugurale dans 32.1%. Les données de la ponction biopsie rénale sont respectivement : Néphropathie à cellules myélomateuses chez 2 patients (55.2%),La Maladie de Randall chez 3 patients (10.3%), l'Amylose AL chez 2 patients (6.9%),le syndrome de Fanconi chez un seul patient (3.4%).Nos malades ont tous reçu un traitement symptomatique et ceux qui ont reçu le protocole Alexanian comme traitement de première intention sont les plus nombreux (96.6%).La prise d'herbes médicinales, l'anémie, l'hypercalcémie, l'infection, un pic monoclonal des immunoglobulines gamma, une plasmocytose médullaire supérieur à 30% étaient corrélés à l'existence d'une atteinte rénale. Les facteurs prédictifs d'une mauvaise évolution rénale étaient le développement d'une atteinte rénale comme premier signe révélateur du myélome, la présence d'une insuffisance rénale à l'admission avec des chiffres élevés de la créatinine plasmatique ainsi que la présence d'une masse tumorale élevée.

Abstract

Renal disease in multiple myeloma is frequent, it complicates the management of patients and often worsens the prognosis. The aim of our study is to definie the frequency, the clinic-biological profile and to identify the predictors of renal disease in multiple myeloma in our university hospital. We conducted a multicenter retrospective study on all multiple myeloma patients followed between 2008 and 2012. We analyzed the epidemiological, clinical and biological presentation at admission and during follow-up. We have identified two groups of patients:group1 involving multiple myeloma without renal disease,group2: patients with renal disease. We collected 69 patients including 30 women. Twenty-nine patients with renal impairment with mean time between consultation and diagnosis 1.5±0.7 months. Renal disease was inaugural in 32.1%.The pathological findings of renal biopsy is respectively: Nephropathy in myeloma cells in 16 patients (55.2%),Randall disease in 3 patients (10.3%) ,Al Amyloidosis in 2 patients (6.9%), Fanconi syndrome in single patient (3.4%).Our patients are all received symptomatic treatment and those who received the Alexanian protocol as first-line treatment are more (96.6%).Taking medicinal herbs, anemia, hypercalcemia, infection, monoclonal immunoglobulin gamma peak, a greater than 30 bone marrow plasma cells were correlated with the presence of renal impairment. The predictors of poor renal outcome were the development of renal impairment as first telltale sign of myeloma, the presence of renal insufficiency on admission with high numbers of plasma creatinine and the presence of elevated tumor.

ملخص

تعتبر الإصابة الكلوية أثناء مرض الميلوما المتعددة شائعة جدا، فهي تعقد رعاية المرضى و تزيد غالبا من سوء حالهم .الهدف من بحثنا هو دراسة وثيرة الإصابة الكلوية، المنهاج السريري،البيولوجي و التطوري وكذلك تحديد العوامل المسؤولة عن الإصابة الكلوية و صعوبتها أثناء الميلوما المتعددة داخل المركز الاستشفائي الجامعي. أجرينا دراسة رجعية متعددة المراكز على المرضى المصابين بالميلوما المتعددة ما بين سنتي 2008 و2012. وقمنا بتحليل العوامل الوبائية السريرية والبيولوجية عند أول معاينة و أثناء تطور الحالة. لقد حددنا فئتين من المرضى: الأولى تتكون من مرضى الميلوما المتعددة بدون إصابة كلوية والثانية تتألف من مرضى يعانون من نفس المرض ولديهم إصابة كلوية.أجريت الدراسة على 69 مريضا من بينهم 30 امرأة. كان يعاني 29 مريضا من الإصابة الكلوية وكان متوسط المدة بين الفحص والتشخيص 0.7±1.5 شهرا .سبقت الإصابة الكلوية ظهور مرض الميلوما المتعددة في 32.1%.أظهرت نتائج التشريح المرضي للخزعة الكلوية أن :اعتلال الكلى بخلايا الميلوما كان عند 16 حالة 55,2% أن مرض الراندال عند 3 حالات 10,3% أن داء النشواني أل كان عند حالتين 6,9% و مرض فانكوني عند حالة واحدة 3,4%.لقد تلقى جميع المرضى علاج الأعراض وتلقى أغلبهم بروتوكول ألكسنيون كعلاج أول (96,6%) .ويعد استهلاك الأعشاب، فقر الدم، فرط كالسيوم الدم، التعفن، ذروة وحيدة النسيلة من الغلوبيلين المناعي غاما و وجود أكثر من 30% من خلايا البلازما في نخاع العظام العوامل الأكثر ارتباطا بخطر الإصابة الكلوية. في حين يعد تطور الإصابة الكلوية كأول علامة مشيرة لوجود مرض الميلوما المتعددة، وجود قصور كلوي عند أول معاينة مع أعداد مرتفعة من الكرياتينين ووجود كتلة ورمية جد متطورة، العوامل المرتبطة بالتطور السلبي للإصابة الكلوية.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Frank Bridoux1, Sébastien Delbes1, Christophe Sirac2, François Pourreau1**
Atteintes rénales des dysglobulinémies : avancées diagnostiques et thérapeutiques
Presse Med. 2012; 41: 276-289

2. **M. Ciroldi, M. Darmon *, E. Azoulay**
Insuffisance rénale aiguë chez le malade d'oncohématologie
Réanimation 14 (2005) 508-518

3. **A. Madani, A.Quessar, S.Benchekroun.**
Le myélome multiple service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique, hôpital du 20 aout 1953, Casablanca. Mise à jour 2009.

4. **N. Jourde-Chichea, B. Dussola, ∗, L. Daniel**
Les atteintes rénales au cours des hémopathies malignes. Stratégie diagnostique
La Revue de médecine interne 31 (2010) 685-696

5. **Hutchison CA, Batuman V, Behrens J, BridouxF, Sirac C, Dispenzieri A, et al.**
The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma.
Nat Rev Nephrol;2011 doi:10.1038/nrneph.2011.168

6. **PasqualiS,ZucchelliP, CasanovaS,CagnoliL,ConfalonieriR,PozziC,etal.**
Renal histological lesions and clinical syndromes in multiple myeloma. Renal Immunopathology
Group.Clin Nephrol1987;27:222-8.

7. **Montseny JJ,Kleinknecht D, Meyrier A,Vanhille P, Simon P, Pruna A.**
Long-term outcome according to renal histological lesions in 118 patients with monoclonal gammopathies.
NephrolDial Transplant1998;13:1438-45.

8. **Sanders PW. Pathogenesis and treatment of myeloma kidney.**
J Lab Clin Med1994;124:484-8.

9. **Kyle RA, Linos A, Beard CM, Linke RP, GertzMA, O'Fallon WM et al.**
Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minesota, 1950 through1989.
Blood 1992;79:1817-22.

10. **Pinney JH, Lachmann HJ, Bansi L, WechalekarAD, Gilbertson JA, Rowczenio D et al.**
Outcome in renal AL amyloidosis after chemotherapy. J
Clin Oncol 2011;29:674-81.

Rapport-gratuit.com
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES

11. **Vrana JA, Gamez JD, Madden BJ, Theis JD,Bergen HR3rd, Dogan A.**
Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens.
Blood2009;114:4957-9.

12. **Bridoux F, Hugue V, Coldefy O, Goujon JM,Bauwens M, Sechet A et al.**
Fibrillary glomerulonephritis and immunotactoid (microtubular) glomerulopathy are associated with distinct immunological features.
Kidney Int 2002;62:1764-75.

13. **Messiaen T, Deret S, Mougenot B, Bridoux F,Dequiedt P, Dion JJ et al. Adult**
Fanconi syndrome secondary to light chain gammapathy: clinic-pathologic heterogeneity and
Unusual features in 11 patients.
Medicine2000;79:135-54.

14. **Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al.**
Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease equation for estimating glomerular filtration rate.
Ann Intern Med2006;145:247-54.

15. **McCarthy S, Becker JA.**
Multiple myeloma and contrast media.
Radiology 1992;183:519-21.

16. **Soares SM, Fervenza FC, Lager DJ, Gertz MA, Cosio FG, Leung N.**
Bleeding complications after transcutaneous kidney biopsy in patients with systemic amyloidosis: single-center experience in 101 patients.
Am J Kidney Dis 2008;52:1079-83.

17. **HurezD.**
Epidémiologie des gammapathies monoclonales.
La Revue de Praticien (Paris)1993;43(3) :271-274.

18. **Eleutherakis-Papaiakovou V, Bamias A, Gika D, Simeonidis A, Pouli A,**
Anagnostopoulos A, et al. Renal failure in multiple myeloma: incidence, correlations,and prognostic significance. Leuk. Lymphoma 2007;48(6):337-41.

19. **Leung N, Gertz MA, Zeldenrust SR, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Fervenza FC, et al.**
Improvement of cast nephropathy with plasma exchange depends on the diagnosis and on reduction of serum free light chains. Kidney Int 2008; 73(10):1282-8.

20. **DrVeronica ,Ortiz Corbella.**
Myélome multiple(Maladie de Kahler)
Hématologie Institut de formation des manipulateurs d'électroradiologie médicale sep2008.

21. **Bataille R, Harousseau JL**
Multiple myeloma.
New England Journal of Medicine. 1997; 336: 1657-1664

22. **BatailleR, Klein B.**
Plasmocytomes humains de la biologie à la Clinique.
Nouv Rev Fr Hématol,1993;35:179-182.

23. **Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M.**
Cancer statistics 2002.
CA Cancer J Clin 2002; 52: 23-47.

24. **Schwartz GG.**
Multiple myeloma: clusters, clues, and dioxins.
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1997; 6: 49-56.

25. **Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr. (eds).**
Cancer Epidemiology and Prevention,2nd edn.
New York: Oxford University Press; 1996: 946-970.

26. **Kyle.R.A, M.D.**
Multiple myeloma: Review of 869 cases
Mayo Clin Proc, jan 1975, vol 50: 29-40.

27. **ROSEAU G.**
Myélome multiple asymptomatique. Comment prévoir l'évolution ?
Presse Méd. 1993, 22, (22) : 1028.

28. **Bisagni-FaureA, RavaudB, AmorR.**
Myélome du sujet âgé: étude rétrospective de17cas en10ans.
La Revue de rhumatisme, 1991 ; 58 (6) : 485-486.

29. **BATAILLE R., ALEXANDRE C.H. , CHAPPARD D.**
L'atteinte osseuse myélomateuse chez l'homme.
Rev. rhum. 1993, 60, (4), 261-265.

30. **PASCAUD F., TAVERNIIER C. LAVAULT F., MAILLEFERT J. F., STRAUSS J.**
Myélome multiple chez les sujets de plus de 80 ans, facteurs pronostiques.
Sem. Hôp. Paris 1989, 65 : 2577-2581.

31. **Le Loet X.**
Myélome multiple: physiopathologie, diagnostic, évolution et pronostic, principes du traitement.
La Revue du Praticien(Paris), 1989;39(15):1353-1360.

32. **BURNATP., LEBRUMANT-PAYENC.,VESTP.**
Le myélome à chaînes légères: diagnostic biologique.
Eurobiol. 1993,27,(208) :361-368.

33. **CHASSANDE B.,LEGERJ.M.**
Manifestations neurologiques des gammapathies monoclonales. Rev Prat.(Paris) 1993,43:3.

34. **Monconduit M, LeLoet X.**
LeMyélome multiple.
EMC.H.I.R(Paris- France) sang 13014A^{10};7-1989;14P

35. **BenAbdeladhim A, Aissaoui B.**
Le Myélome multiple. Manifestations hématologiques cliniques et anomalies de l'hémogramme.Etude rétrospective à partirde113cas.
La Tunisie médicale, juin/juillet 1988;66(6/7) :521-526.

36. **Forrett-Kaminsry M.C,Scherer C,Platini C,Boujan F.**
Paralysie isolée du nerf grand hypoglosse révélant un myelome multiple.
La Revuede Neurologie(Paris), 1991;147(3) : 238-239.

37. **RENIERJ.C.**
Les compressions médullaires du myélome. Etudede10 observations.
Rev. rhum., 1984,51,(4) :193-196.

38. **MajorP**
Zoledronic acid issu periorto Pamidronate in the treatment of hypercalcemiaofmalignancy:apooledanalysisoftworandomized,controlled clinicaltrials, Journal of clinical oncology 2001;19,558-67.

39. KoffiK.G,,Sanogo I.,Trazo D.,Toure AH,Tolo A.,N'Guessan K.,Danho NC, KouakouN.,Sangare A
Caractéristiques du myélome multiple du noir Africain Expérience de la Cote d'Ivoire Analyserétrospectivede50dossiers
Médecine d'Afrique Noire:2000,47(10)

40. DeGramont A, Grodbois B, Smadja N.
Myélome à Ig M: 6 observations et revue de la littérature.
La Revue de Médecine Interne,1990; tome XI (1) :13-18.

41. ArrarL
Myélome multiple à proposde121cas,
thèse de Médecine, N°201,1999Casablanca.

42. A.Madani,A.Quessar,S.Benchekroun.
Le myélome multiple service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique, hôpital du20aout1953, Casablanca. Mise à jour2009.

43. Bataille R,Donadio D,Morlock G.
Myélomes multiples des os: Etude rétrospective des facteurs pronostiques à partird'unesériede243malades.
La Revue de rhumatisme,1979;46(2) : 77-83.

44. BervarJ.F,LeblondT.
Myélome à expression tumorale intrathoracique.
Rev Mal Resp,1995;12:53-55.

45. LegerJ.M, VaunaiseJ.
Polyneuropathiy associated with Ig M monoclonal gammapathy: review. Nouv
Rev FrHaematol,1990; 32:303-306.

46. Berenson J.R.
Etiology of Multiple myeloma: what' new.
Seminar in Oncology, (October) 1999;26 (5), suppl 13:2-9

47. Ravaud P, Roux C.
Os et myélome.
La Revue du Praticien (Paris), 1993 ; 43 (3) : 293- 297.

48. Harousseau J.L
Myélomes : physiopathologie, diagnostic, principes du traitement.
La Revue duPraticien (Paris), 1992 ; 42 (7) : 907-911.

49. **Harousseau J.L.**
Myélomes.
La Revue du Praticien (Paris), 1995; 45: 540-546

50. **Andrey BaurChaubert, Françoise Delacrétaz, Pierre-MichelSchmidt**
Myélome multiple Schweiz
Med Forum2005;5:309-316.

51. **Marcellic C,Aboukrat P.**
Intérêt du dosage de la protéine C-réactive pour la surveillance de l'évolution du myélome multiple traité.
La Presse Médicale, mai1992,21(20): 951-952.

52. **BatailleR**
Plasmocytomes humains. Diagnostic et pronostic
EMC:Hématologie,13-014-C-10,1994.

53. **Bauduer F,Delmer A.**
Myélome multiple et manifestations osseuses. Place du clodronate.
BulletindeCancer,1996; 83:542-547.

54. **BECQ-GIRAUDON B., BONTOUX D. LEFEVRE J. P. et SUDRE Y.**
Dyscrasie plasmocytaire avec polyneuropathie, polyendocrinopathie et polyadénopathie.
Ann. méd interne, 1983, 134, (6), 563-568.

55. **T.P.Eschardand B. Pignon**
Facteurs pronostiques et surveillance du myélome.
La revue de Médecine Interne volume13,Issue4, July-August 1992,pages273-277.

56. **Joan Blade´,Laura Rosin˜ol**
Renal, hematologic and infectious complications in multiple myeloma
Best Practice &Research Clinical Haematology Vol. 18, No. 4, pp. 635-652, 2005

57. **Benyaich I**
Myélome multiple à propos de 98 cas, Thèse de Médecine, N°151,2001Rabat.

58. **Blade J, M D, Liama P.F, Bosch F.**
Renal failure in multiple myeloma.
Arch Intern Med, 1998; 158: 1889-1893

59. BatumanV.
Proximal tubular injury in myeloma.
ContribNephrol2007;153:87-104.

60. MadalenaL,Facio ML,Angerosa M,Pandolfo M,Bresciani P,Alejandre M.
Urinary excretion of low molecular weight proteins in patients with pure monoclonal light chain proteinuria.
J Nephrol 2007;20:683-8.

61. Lacy MQ,Gertz MA.
Acquired Fanconi's syndrome associated with monoclonal gammapathies.
Hematol Oncol Clin NorthAm 1999;13:1273-80.

62. KorbetSM,
SchwartzMM.Multiplemyeloma.
J Am SocNephrol2006;17:2533-45.

63. FalkRH, Comenzo RL,Skinner M.
The systemic amyloidoses.
N Engl J Med1997;337:898-909.

64. Dember LM.
Amyloidosis-associated kidney disease.
J Am Soc Nephrol2006;17:3458-71.

65. SolomonA,FrangioneB,FranklinEC.
Bence-Jones protein sandlight chains of immunoglobulins.
Preferential association of the V lambda VI sub- group of human light chains with amyloidosis AL (lambda).
J Clin Invest1982;70:453-60.

66. EulitzM, WeissDT, SolomonA.
Immunoglobulin heavy-chain associated amy- loidosis.
Proc Natl Acad Sci USA1 990;87:6542-6.

67. RosenstockJL, MarkowitzGS,ValeriAM,SacchiG,AppelGB,D'AgatiVD.
Fibril-lary and immunotactoid glomerulonephritis: distinct entities with different clinical and pathologic features.
KidneyInt2003;63:1450-61.

68. **Sanders PW, Booker BB.**
Pathobiology of cast nephropathy fromhuman Bence Jones proteins.
J Clin Invest 1992;89:630-9.

69. **Ronco PM, Aucouturier P, Mougenot B.**
Monoclonal gammopathies: multiple myeloma, amyloidosis, and related disorders. In: Schrier, Gottschalk.
DisKidney 2001:2205-53.

70. **Facon T, Mary JY, Hulin C, Benboubker L, Attal M, Pegourie B, et al.**
Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): arandomised trial.
Lancet 2007;370:1209-18.

71. **San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M,et al.**
Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma.
N Engl J Med 2008;359:906-17.

72. **Kastritis E, Anagnostopoulos A, Roussou M, Gika D, Matsouka C, BarmparousiD, et al.**
Reversibility of renal failure in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with high dose dexamethasone-containing regimens and the impact of novel agents.
Haematologica 2007;92:546-9.

73. **San-Miguel JF, Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, et al.**
Efficacy and safety of bortezomib in patients with renal impairment :results from the APEX phase 3 study.
Leukemia 2008;22:842-9.

74. **Carlson K, Hjorth M, Knudsen LM.**
Toxicity in standard melphalan-prednisone therapy among myeloma patients with renal failure: retrospective analysis and recommendations for dose adjustment.
Br J Haematol 2005;128:631-5.

75. **UK myeloma forum.British Committee for Standards in Haematology.**
Diagnosis and management of multiple myeloma.
Br J Haematol 2001;115:522-40.

76. **Dimopoulos MA, Richardson PG, Schlag R, Khuageva NK, Shpilberg O, KastritisE, et al.**
VMP (Bortezomib, Melphalan, and Prednisone) is active and well tolerated in newly diagnosed patients with multiple myeloma with moderately impaired renal function, and results in reversal of renal impairment: cohort analysis of the phase III VISTA study.
J Clin Oncol 2009;27:6086-93.

77. **Knudsen LM, Hjorth M, Hippe E.**
Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis.
Nordic Myeloma Study Group.
Eur J Haematol 2000;65:175-81.

78. **Celesti L, Clavio M, Poggi A, Casciaro S, Vallebella E, Gobbi M.**
The association of cyclophosphamide and dexamethasone in advanced refractory multiple myeloma patients.
Haematologica 1997;82:351-3.

79. **Kropff MH, Lang N, Bisping G, Domine N, Innig G, Hentrich M, et al.**
Hyperfractionated cyclophosphamide in combination with pulsed dexamethasone and thalidomide (HyperCDT) in primary refractory or relapsed multiple myeloma.
Br J Haematol 2003;122:607-16.

80. **Garcia-Sanz R, Gonzalez-Porras JR, Hernandez JM, Polo-Zarzuela M, Sureda A,Barrenetxea C, et al.**
The oral combination of thalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone (ThaCyDex) is effective in relapsed/refractory multiple myeloma.
Leukemia 2004;18:856-63.

81. **Tosi P, Zamagni E, Cellini C, Cangini D, Tacchetti P, Tura S, et al.**
Thalidomide alone or in combination with dexamethasone in patients with advanced, relapsed or refractory multiple myeloma and renal failure.
Eur J Haematol2004;73:98-103.

82. **Kastritis E, Anagnostopoulos A, Roussou M, Gika D, Matsouka C, BarmparousiD, et al.**
Reversibility of renal failure in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with high dose dexamethasone-containing regimens and the impact of novel agents.
Haematologica 2007;92:546-9.

83. **Dimopoulos M, Alegre A, Stadtmauer EA, Goldschmidt H, Zonder JA, de Castro CM, et al.**
The efficacy and safety of lenalidomide plus dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma patients with impaired renal function.
Cancer 2010;116:3807-14.

Rapport-Gratuit.com

84. **Jagannath S, Barlogie B, Berenson JR, Singhal S, Alexanian R, Srkalovic G, et al.**
Bortezomib in recurrent and/or refractory multiple myeloma. Initial clinical experience in patients with impared renal function.
Cancer 2005;103:1195-200.

85. **Leung N, Gertz MA, Zeldenrust SR, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Fervenza FC,et al.**
Improvement of cast nephropathy with plasma exchange depends on the diagnosis and on reduction of serum free light chains.
Kidney Int2008;73:1282-8.

86. **Hutchison CA, Cockwell P, Reid S, Chandler K, Mead GP, Harrison J, et al.**
Efficient removal of immunoglobulin free light chains by hemodialysis for multiple myeloma: in vitro and in vivo studies.
J Am Soc Nephrol 2007;18:886-95.

87. **Hutchison CA, Bradwell AR, Cook M, Basnayake K, Basu S, Harding S, et al.**
Treatment of acute renal failure secondary to multiple myeloma with chemotherapy and extended high cut-off hemodialysis.
Clin J Am Soc Nephrol2009;4:745-54.

88. **Bachmann U, Schindler R, Storr M, Kahl A, Joerres A, Sturm I**
Combination of bortezomib-based chemotherapy and extracorporeal free light chain remov alfter treating cast nephropathy in multiple myeloma.
Nephrol Dial Transplant2008. doi:10.1093/ndtplus/sfm 053.

89. **Tricot G, Alberts DS, Johnson C, Roe DJ, Dorr RT, Bracy D.**
Safety of auto transplants with high-dose melphalan in renal failure: pharmacokinetic and toxicity study.
Clin Cancer Res 1996;2:947-52.

90. **Badros A, Barlogie B, Siegel E, Roberts J, Langmaid C, Zangari M.**
Results of autologous stem cell transplant in multiple myeloma patients with renal failure.
Br J Haematol 2001;144:822-9.

91. **Knudsen LM, Nielsen B, Gimsing P, Geisler C.**
Autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: outcome in patients with renal failure.
Eur J Haematol 2005;75:27-33.

92. **Carlson K.**
Melphalan 200 mg/m2 with blood stem cell support as first-line myeloma therapy: impact of glomerular filtration rate on engraftment, transplantation-related toxicity and survival.
Bone Marrow Transplant 2005;35 : 985-90.

93. **Lee CK, Zangari M, Barlogie B, Fassas A, van Rhee F, Thertulien R, et al.**
Dialysis dependent renal failure in patients with myeloma can be reversed by high dose myeloablative therapy and auto transplant.
Bone Marrow Transplant2004;33:823-8.

94. **Roussou M, Kastritis E, Christoulas D, Migkou M, Gavriatopoulou M, Grapsa I.**
Reversibility of renal failure in newly diagnosed patients with multiple myeloma and the role of novel agents.
LeukRes 2010;34:1395-7.

95. **Comenzo R ,Gertz MA.**
Autologous stem cell transplantation for primary systemic amyloidosis.
Blood 2002; 99: 4276-4282.

96. **Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH et al.**
Use of epoietin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology.
Blood 2002; 100: 2303-2320.

97. **Richardson PG, Barlogie B, Berenson J et al.**
A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma.
N Engl J Med 2003; 348: 2609-2617.

98. **Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al.**
International staging system for multiple myeloma.
*J Clin Oncol*2005; 23:3412-20.

99. **Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, et al.**
Estimating GFR using serum cystatinC alone and in combination with serum creatinine: apooled analysis of 3,418 individualswith CKD.
Am J Kidney Dis 2008; 51:395-406.

100. **San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al.**
Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma.
N Engl J Med 2008;359:906-17.

Rapport-gratuit.com
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES

101. **Harousseau JL, Attal M, Leleu X, et al.**
Bortezomib plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in patients
With newly diagnosed multiple myeloma: results of an IFM phase II study.
*Haematologica*2006; 91:1498-505.

102. **Oakervee HE, Popat R, Curry N, et al.**
PAD combination therapy (PS-341/bortezomib, doxorubicin and dexamethasone) for previously untreated patients with multiple myeloma.
*Br J Haematol*2005; 129:755-62.

103. **Eliot C. Heher, Helmut G. Rennke, Jacob P. Laubach, and Paul G. Richardson**
Kidney Disease and Multiple Myeloma
CJASN ePress. Published on July 18, 2013

104. **Wang PX, Sanders PW.**
Immunoglobulin light chains generate hydrogen peroxide.
J Am Soc Nephrol 2007; 18:1239

105. **Sethi S, Zand L, Leung N, et al.**
Membrano proliferative glomerulonephritis secondary to monoclonal gammopathy. Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5:770.

106. **Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders:**
a report of the International Myeloma Working Group.
Br J Haematol 2003;121:749-57.

107. **Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, Miguel JS, Ludwig H, Hajek R,et al.**
International Myeloma Working Group guidelines for serum-freelight chain analysis in multiple myeloma and related disorders.
Leukemia2009;23:215-24.

108. **Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K, etal.**
International uniform response criteria for multiple myeloma.
Leukemia2006;20:1467-73.

قسم الطبيب

اقَسِمُ باللهِ العَظِيمْ

أن أراقبَ اللّه في مِهنَتِي.

وأن أصُونَ حياة الإنسان في كآفّةِ أطوَارهَا في كل الظروف والأحَوال

بَاذِلاً وسْعِي في استنقاذها مِن الهَلاكِ والمرَضِ والألَم والقَلق.

وأن أَحفَظ لِلنّاسِ كرَامَتهُم، وأسْتر عَوْرَتهُم، وأكتمَ سِرَّهُمْ.

وأن أكونَ عَلى الدوَام من وسائِل رحمة الله، باذلا رِعَايَتي الطبية للقريب والبعيد، للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، أُسَخِره لنفعِ الإنسَان ..لا لأذَاه.

وأن أُوَقّرَ مَن عَلَّمَني، وأُعَلّمَ مَن يَصغرني، وأكون أخاً لِكُلِّ زَميلٍ في المِهنَةِ الطُبّيّة مُتعَاونِينَ عَلى البرِّ والتقوى.

وأن تكون حياتي مِصْدَاق إيمَاني في سِرّي وَعَلانيَتي ،

نَقيّةً مِمّا يشينهَا تجَاهَ الله وَرَسُولِهِ وَالمؤمِنين.

والله على ما أقول شهيد

جـامعة القاضي عياض
كلية الطب و الصيدلة
مراكــش

سنة 2013 أطروحة رقم 133

الإصابة الكلوية أثناء مرض الميلوما المتعددة: الوثيرة، العوامل التنبؤية و احتمالية تطور المرض

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم .../.../ 2013

من طرف

الآنسة إحسان بنتباع

المزدادة في 05 فبراير 1988 بالدار البيضاء

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية :

الميلوما المتعددة – الإصابة الكلوية – العوامل التنبؤية

اللجنة

السيد م. حريف — **الرئيس**
أستاذ في انكولوجيا الطفل

السيدة إ. لعواد — **المشرف**
أستاذة مبرزة في طب الكلى و تصفية الدم

السيدة ل. شابعى — **الحــكام**
أستاذة في الكيمياء الحيوية