

LISTE DES ABREVIATIONS

AA	: Acide Aminé
ADCC	: Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity
AINS	: Anti Inflammatoire Non Stéroïdien
ARAII	: Antagonistes du récepteur de l'angiotensine II
BOM	: Biopsie ostéo-médullaire
BU	: Bandelette Urinaire
CDR	: Complementarity Determining Regions
CL	: Chaine légère
CLLi	: Chaine légère libre impliquée
CLLni	: Chaine légère libre non impliquée
Clcr	: Clairance de la créatinine
CRAB	: Calcium, Renal insufficiency, Anemia, Bone lesions
CRP	: C-Reactiv Protein
CSH	: Cellules souches hématopoïétiques
DFG	: Débit de filtration glomérulaire
ECBU	: Examen Cytobacteriologique des Urines
EER	: Epuration Extra Rénale
EPS ou EPPS	: Electrophorèse des protéines sériques
EPU ou EPP	: Electrophorèse des protéines urinaires
Fab	: Fragment variable
Fc	: Fragment constant
FGFR	: Fibroblast Growth Factor Receptor
FLC	: Free Light Chain
FR	: Fonction rénale
GDF-15	: Growth Differentiation Factor 15
GEM	: Glomérulonéphrite extra-membraneuse
GFPA	: Glomérulonéphrite fibrillaire pseudo-amyloïde
GMSI	: Gammopathies monoclonale de signification indéterminée
GOMMID	: Glomerulonephritis with organized microtubular monoclonal immunoglobulins Deposits
GN	: Glomérulonéphrite
GNMP	: Glomérulonéphrite membranoproliférative
HCDD	: Heavy Chain Deposition Disease
HD	: Hémodialyse
HHV8	: Human Herpes Virus 8
HLM	: Hematies-leucocytes minutes
HSF	: Hyalinose segmentaire et focale
HTA	: Hypertension Artérielle
IEC	: Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine
IEPS ou IEPPS	: Immuno-electrophorèse des protéines sériques
IEPU ou	: Immuno-electrophorèse des protéines urinaires
IEPPU	
Ig	: Immunoglobuline
IF	: Immunofluorescence
IL-6	: Intéleukine 6
IMWG	: International Myeloma Working Group

IRA	: Insuffisance Rénale Aigue
IRM	: Imagerie par Résonnance Magnétique
IRT	: Insuffisance Rénale Terminale
ISS	: International system staging
IV	: Intra-Veineux
LCDD	: Light Chain Deposition Disease
LDH	: Lactate déshydrogénase
LHCDD	: Light Chain and Heavy Chain Deposition Disease
M E	: Microscopie électronique
MEC	: Matrice extra-céllulaire
MDIM	: Maladie des dépôts d'immunoglobuline monoclonale
MDRD	: Modification of Diet in Renal Disease)
MGUS	: Monoclonal Gammapathy of Unknown Significance
MIP	: Macrophage Inhibitory Protein
MM	: Myélome Multiple
MO	: Microscopie Optique
MP	: Melphalan-Prédnisone
NCM	: Néphropathie à cylindres myélomateuses
NFS	: Numération Formule Sanguine
NF-κ B	: Nuclear Factor Kappa B
NTA	: Nécrose tubulaire aigue
PAD	: Pression Artérielle Diastolique
PAS	: Pression Artérielle Systolique
PBJ	: Protéinurie de Bence Jones
PBR	: Ponction Biopsie Rénale
PDGF	: Platelet Derivated growth factor
PU	: Protéinurie
RANK	: Receptor Activator of NF-κ B
SF	: Syndrome de Fanconi
TA	: Tension Artérielle
TCA	: Temps de Céphaline activé
TCP	: Tube contourné proximal
TGF-β	: Transforming growth factor β
TP	: Taux de prothrombine
TNF	: Tumor Necrosis Factor
USA	: United States of America
VD	: Velcade- Dexaméthasone
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
VIH	: Virus de l'immundeficience humaine
VS	: Vitesse de Sémentation
VTD	: Velcade- Thalidomide-Dexaméthasone

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structure d"une immunoglobuline	5
Figure 2 : Etapes de la pathogénèse du MM	7
Figure 3 : Mechanisms of FLC-induced acute kidney injury.....	10
Figure 4 : Nephropathie à cylindres myélomateux	14
Figure 5 : Tracé electrophorétique avec pic monoclonal dans la zone des gammaglobulines	15
Figure 6 : Incidence des patients avec atteinte rénale du MM	36
Figure 7 : Répartition des patients selon l"âge	36
Figure 8 : Répartition des patients selon le genre	37
Figure 9 : Répartition de patients selon la situation matrimoniale.....	37
Figure 10 : Répartition des patients selon le NSE.....	37
Figure 11 : Répartition des patients selon la profession	38
Figure 12 : Répartition des patients selon la zone de résidence.....	39
Figure 13 : Répartition des patients selon comorbidités	39
Figure 14 : Fréquence des signes généraux chez les patients	42
Figure 15 : Localisation des douleurs osseuses.....	42
Figure 16 : Répartition des patients selon le taux d"hémoglobine.	43
Figure 17 : Répartition des patients selon le taux de la créatinine.....	44
Figure 18 : Répartition des patients selon le DFG.	45
Figure 19 : Répartition des patients selon l"ionogramme sanguin.....	46
Figure 20 : Répartition des patients selon les données de la PU/24h.....	48
Figure 21 : Répartition des patients selon l"HLM.....	49
Figure 22 : Répartition des patients selon les lésions osseuses observés.....	50
Figure 23 : Répartition des patients selon le taux de plasmacytose médullaire.....	51
Figure 24 : Biopsie rénale montrant une NCM chez un patient.....	52
Figure 25 : Biopsie rénale montrant une MDIM chez un patient	52
Figure 26 : Différents tableaux d"atteintes rénales.....	53
Figure 27 : Répartition des patients en fonction des stades pronostiques de Salmon et Durie	54
Figure 28 : Répartition des patients selon le protocole reçu	57

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Classification des atteintes rénales du Myélome, adapté	9
Tableau II : Classification de Durie et Salmon	17
Tableau III : International Staging System (ISS)	17
Tableau IV: Critères de réponse rénale selon l'IMWG 2016	18
Tableau V : Critères IMWG de réponse hématologique.....	35
Tableau VI : Répartition des patients selon l'origine géographique	38
Tableau VII : Différentes comorbidités.....	39
Tableau VIII : Répartition des patients selon la prise des produits néphrotoxiques	40
Tableau IX : Principales manifestations	41
Tableau X : Résultats de la BU.....	41
Tableau XI : Répartition des patients selon le score de l'OMS de l'état général	42
Tableau XII : Répartition des patients selon la calcémie	45
Tableau XIII : Répartition des patients selon les résultats l'EPS	47
Tableau XIV : Répartition des patients selon le type d'Ig monoclonalement	48
Tableau XV : Lésions rénales à la PBR.....	51
Tableau XVI : Répartition des patients selon les différents tableaux d'atteintes rénales.....	54
Tableau XVII : Types de traitements symptomatiques réalisés	56
Tableau XVIII : Mesures utilisées pour la correction de l'hypercalcémie	56
Tableau XIX : Autres mesures symptomatiques utilisées	56
Tableau XX : Facteurs corrélés à la sévérité de l'IR	59
Tableau XXI : Facteurs cliniques associés ou non à une récupération rénale	59
Tableau XXII : Facteurs biologiques associées ou non à une récupération de la fonction rénale	60
Tableau XXIII : Atteintes rénales associées ou non à une récupération de la fonction rénale	61
Tableau XXIV : Facteurs liées à la survenue d'un décès	62
Tableau XXV : Age moyen et pourcentages d'hommes dans les différentes séries	64

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE : RAPPELS

1.Généralités.....	3
1.1.Définitions	3
1.2.Epidémiologie	3
1.3.Rappels	4
1.3.1.Immunoglobulines.....	4
1.3.2.Pathogénie et Physiopathologie du myélome	6
1.3.3.Classification des atteintes rénales du MM	8
1.3.4.Physiopathologie des atteintes rénales au cours du MM.....	10
2.Signes	12
2.1.Type de description : Néphropathie à cylindres myélomateux	12
2.1.1.Circonstances de découvertes.....	12
2.1.2.Signes rénaux	12
2.1.3.Signes extra-rénaux	14
2.1.4.Évolution - Pronostic.....	16
2.2.Formes cliniques	18
2.2.1.Formes anatomo-cliniques	18
2.2.2.Formes associées	21
2.2.3.Formes topographiques	22
3.Diagnostic.....	22
3.1.Positif	22
3.2.Différentiel	22
3.3.Etiologique	23
4.Traitemen.....	23
4.1.Buts.....	23
4.2.Moyens	23
4.2.1.Les mesures hygiéno-diététiques	23
4.2.2.Les moyens symptomatiques	23
4.2.3.Le traitement de Fond	24
4.2.4.Autres moyens	26
4.3.Indications	27

4.3.1.La NCM ou tubulopathie myélomateuse	27
4.3.2.Le syndrome de Fanconi	27
4.3.3.L'Amylose AL	28
4.3.4.La MDIM de type Randall	29
4.3.5.Les autres atteintes	29
DEUXIEME PARTIE : NOTRE ETUDE	
1.Cadre d"étude	30
2.Méthode et population d"étude.....	30
2.1.Type d d"étude.....	30
2.2.Population d"étude.....	30
2.2.1.Critères d"inclusions.....	30
2.2.2.Critères de non inclusions	30
2.3.Paramètres étudiés.....	30
2.3.1.Méthode de recueil des données.....	30
2.3.2.Description des paramètres étudiés	31
2.3.3.Définitions des variables opérationnelles.....	32
2.3.4.Analyse statistique des données	34
3.Résultats	36
3.1.Résultats descriptifs.....	36
3.1.1.Prévalence et incidence	36
3.1.2.Aspects socio-démographiques	36
3.1.3.Aspects cliniques.....	39
3.1.4.Aspects paracliniques	43
3.1.4.2.Imagerie.....	49
3.1.5.En conclusion : Les différents tableaux d"atteintes rénales	53
3.1.6.Aspects pronostiques	54
3.1.7.Aspects thérapeutiques	55
3.1.8.Aspects évolutifs	57
3.2.Résultats analytiques	58
4.Discussion	63
4.1.Limites de notre étude	63
4.2.Aspects épidémiologiques et sociodémographiques	63

4.3.Aspects cliniques	64
4.3.1.Antécédents et comorbidités	64
4.3.2.Prise de produits néphrotoxiques et exposition à des toxiques	64
4.3.3.Signes rénaux	65
4.3.4.Signes extra-rénaux	66
4.4.Aspects paracliniques	66
4.4.1.Biologie	66
4.4.2.Imagerie	69
4.4.3.Aspects cytologiques et anatomopathologiques	70
4.5.Les différents tableaux d'atteintes rénales	71
4.6.Aspects pronostiques	72
4.7.Aspects thérapeutiques	72
4.7.1.Traitement symptomatique	72
4.7.2.Traitement de fond	73
4.8.Aspects évolutifs	74
CONCLUSION	
RECOMMANDATIONS	79
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	
ANNEXES	

INTRODUCTION

Les atteintes rénales au cours du myélome multiple peuvent être définies comme l'ensemble des manifestations cliniques et paracliniques secondaire à une atteinte rénale en rapport avec le myélome multiple. Le myélome multiple (MM) ou maladie de Kahler est une hémopathie maligne caractérisée par une prolifération clonale de plasmocytes tumoraux envahissant la moelle hématopoïétique. Ces plasmocytes malins entraînent la sécrétion d'une immunoglobuline (Ig) monoclonale ou d'un fragment d'immunoglobuline monoclonale (le plus souvent une chaîne légère) [60, 77]. Une atteinte rénale serait présente au moment du diagnostic dans 20% et surviendrait jusqu'à plus de 50% au cours de l'évolution [62, 63]. Plusieurs tableaux d'atteintes rénales sont décrits au cours du MM. Elles sont secondaires aux lésions induites par la précipitation des Ig monoclonales ou par les dépôts de ces dernières dans le parenchyme rénale. Les atteintes tubulaires comprennent la néphropathie à cylindres myélomateux (NCM) ou tubulopathie myélomateuse et le syndrome de Fanconi. Les atteintes glomérulaires sont subdivisées selon la nature organisée ou non des dépôts d'Ig monoclonales. Les atteintes glomérulaires à dépôts organisés comprennent l'Amylose AL, la glomérulonéphrite immunotactoïde ou microtubulaire (appelé aussi GOMMID), la glomérulonéphrite fibrillaire pseudo-amyloïde, et la glomérulonéphrite des cryoglobulines (type 1 et type 2). Les atteintes glomérulaires à dépôt non organisés sont la maladie de dépôt d'Ig monoclonales (MDIM) anciennement appelées syndrome de Randall et la glomérulonéphrite proliférative à dépôts non organisés d'Ig monoclonale [15, 26, 44, 62, 91]. Les différents aspects de ces atteintes rénales ont été décrit dans plusieurs études [28, 39, 41, 79, 86, 89]. Aussi bien USA, qu'en France la fréquence des atteintes rénales au cours du myélome serait de 50% des cas. Il s'agit dans plus de 60% d'une tubulopathie myélomateuse [55, 62, 63]. Dans les pays du Maghreb des fréquences variant de 10 à 42% sont rapportées [1, 14]. En Afrique de l'ouest des études portant sur les atteintes rénales du myélome n'ont pas été rapportées à notre connaissance. Cependant des études hospitalières [51, 52, 91], portant sur le MM retrouvaient une insuffisance rénale (IR) à des fréquences variables.

Au Sénégal des observations portant sur une atteinte rénale spécifique ont été rapportés par Cisse et al [25]. L'étude de Ndiaye FS et al [66] sur les aspects cliniques du MM portant sur 71 cas retrouvait une IR dans 28,6% des cas. A notre connaissance aucune étude n'était effectuée sur les atteintes rénales au cours du MM.

Nous avons ainsi réalisé cette étude avec comme objectifs de décrire et d'analyser les aspects épidémiologiques, diagnostiques, pronostiques, thérapeutiques et évolutifs des atteintes rénales au cours du MM.

Pour présenter notre travail nous allons en premier effectuer un rappel sur les différentes atteintes rénales au cours du MM. Dans un second temps après avoir décrit notre méthodologie nous exposerons nos résultats descriptifs et analytiques. Avant de conclure et de formuler des recommandations nous discuterons nos résultats à la lumière des données de la littérature médicale.

PREMIERE PARTIE : RAPPELS

1. Généralités

1.1. Définitions

Les atteintes rénales au cours du myélome multiple peuvent être définies comme l'ensemble des manifestations cliniques et paracliniques secondaire à une atteinte rénale en rapport avec le myélome multiple.

Le myélome multiple (MM) ou maladie de Kahler est une hémopathie maligne caractérisée par une prolifération clonale de plasmocytes tumoraux envahissant la moelle hématopoïétique.

Ces plasmocytes malins sont responsables de la sécrétion d'une immunoglobuline (Ig) monoclonale ou d'un fragment d'immunoglobuline monoclonale (le plus souvent chaîne légère) qui peut être décelé dans le sang et/ou dans les urines. Le MM fait partie des gammapathies monoclonales. Il est précédé d'un état prémyélomateux asymptomatique que sont la gammapathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI ou MGUS) et le myélome indolent [60,77].

1.2. Epidémiologie [59,60, 34, 23, 62, 63, 53, 54, 14, 1, 52, 97, 51, 81,75, 66]

L'agence internationale de lutte contre le cancer estimait dans son rapport GLOBOCAN 2012 à 114000 le nombre des nouveaux cas de myélome multiple dans le monde, ce qui représentait 0,8% de l'ensemble des cancers. Le nombre des décès liés au myélome multiple et à ses complications était de 80.000. Il existait un gradient nord-sud [34].

Aux Etats-Unis le nombre des nouveaux cas de MM en 2016 étaient estimé à 30.330 et le nombre des décès à 12650. L'incidence et les décès étaient plus élevés chez les afro-américains comparativement aux caucasiens et aux hispaniques [23].

En France l'incidence annuelle est de 5 à 6/100 000 habitants, soit environ 3000 à 5000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année. Il représente environ 10 % des cancers hématologiques, ce qui le situe au deuxième rang par ordre de fréquence après les lymphomes [60, 62].

Aussi bien aux USA qu'en France l'insuffisance rénale est une complication fréquente du MM. Elle serait présente dans environ 20 % des cas au diagnostic et surviendrait chez 50 % des patients au cours de l'évolution [62, 63]. Dans plus de 60% des cas il s'agit de la tubulopathie myélomateuse [55]. Certaines atteintes seraient moins fréquentes. L'incidence d'amylose AL serait d'environ neuf cas par million d'habitants par an alors que la prévalence de la MDIM était d'environ 0,5% sur une série de plus de 7200 biopsie rénale [53, 59].

Dans les pays du Maghreb plusieurs auteurs ont rapporté des séries de MM. A Sousse en Tunisie Bouatay et al rapportent 54 cas de MM, au Maroc Adnouni et al rapportent 69 patients à Marrakech. Ces auteurs notent respectivement une atteinte rénale au cours myélome dans 10% et 42% des cas [1, 14].

En Afrique subsaharienne même si la prévalence et l'incidence dans la population générale n'est pas bien connu, des séries hospitalières sont rapportés dans la littérature médicale [51, 52, 97].

Au Sénégal depuis les années soixante-dix, plusieurs séries de MM ont été rapportés [66, 75, 81]. La série la plus importante et la plus récente a été décrite par Ndiaye F.S et al en 2011 et portait sur 71 cas [66]. Dans ces études l'insuffisance rénale y était retrouvée à des proportions variables. Tout de même une étude poussée sur les atteintes rénales n'était pas réalisée. L'absence d'analyse anatomopathologique rénale avait probablement contribué à sous-estimer les différents tableaux d'atteinte rénales du MM [66, 75, 81].

1.3. Rappels

1.3.1. Immunoglobulines

Les immunoglobulines (Ig) sont des glycoprotéines membranaires ou solubles présentes dans le plasma, les liquides extravasculaires et les sécrétions. Elles ont une activité anticorps c'est-à-dire un pouvoir de liaison spécifique avec le déterminant antigénique qui a provoqué leur formation. Elles sont produites par les lymphocytes B (LB) et leur descendance. On les regroupe en 5 classes principales : IgG, IgA, IgM, IgD, IgE, par ordre de concentration décroissante dans le sérum humain normal.

1.3.1.1. Structure des immunoglobulines [19]

Toutes les immunoglobulines ont un modèle de base commun. Elles ont grossièrement une forme en Y et comportent toutes quatre chaînes polypeptidiques groupées en deux paires de taille égale :

- D'une part deux chaînes lourdes dites H (heavy)
- D'autre part deux chaînes légères dites L (light)

Il existe cinq types de chaînes lourdes, désignées par les lettres grecques γ (gamma) α (alpha), μ (mu), δ (delta), ϵ (epsilon) qui définissent les cinq classes d'immunoglobulines, respectivement IgG, IgA, IgM, IgD, et IgE. Certaines classes sont divisées en sous classes comme pour les IgG (IgG1 à IgG4) et les IgA (IgA1 et IgA2).

Il existe deux types de chaînes légères, appelées κ (kappa) et λ (lambda) qui peuvent se combiner avec n'importe quel type de chaîne lourde.

Pour une immunoglobuline donnée, les deux chaînes légères sont toujours identiques.

Chaque chaîne (lourde ou légère) est formée de deux domaines :

- Un domaine variable qui est VH (domaine variable de la chaîne lourde) et VL (domaine variable de la chaîne légère).
- Un domaine constant CL et CH (domaine constant de L et H) ; formés d'AA qui varient peu et vont avoir des fonctions effectrices dans la réponse immunitaire.

Une chaîne légère comporte donc un domaine variable léger VL et un domaine constant CL, et une chaîne lourde un domaine variable VH et 3 domaines constants : CH1, CH2, CH3 voire parfois CH4.

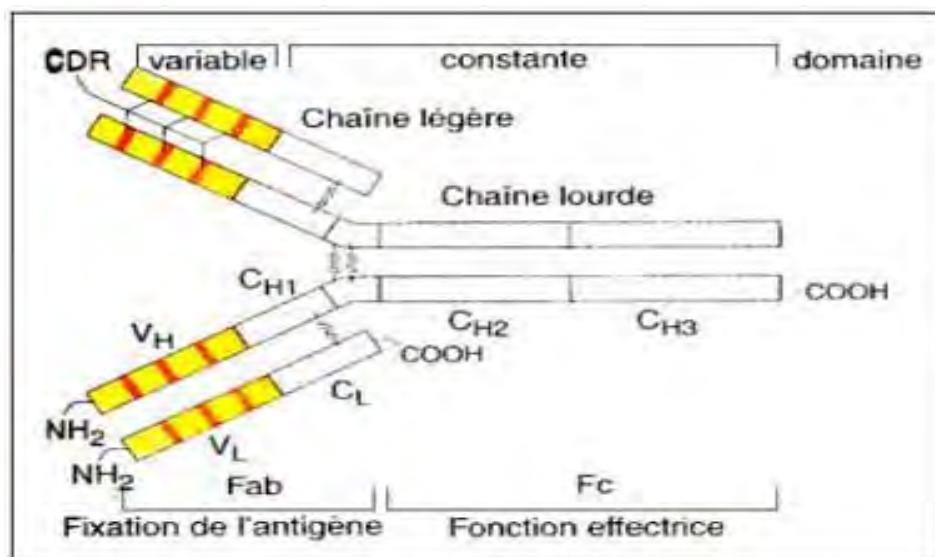


Figure 1 : Structure d'une immunoglobuline [19]

1.3.1.2. Synthèse et fonction des immunoglobulines [19, 54, 74]

❖ Synthèse des immunoglobulines [19, 54, 74]

Le locus des gènes des chaînes lourdes est situé sur le chromosome 14. Il existe cependant deux loci pour les chaînes légères. Les gènes des chaînes légères κ sont situés sur le chromosome 2 ceux des chaînes légères λ sur le chromosome 22. Les Ig sont produites par les plasmocytes. Ces derniers sont issus de la maturation des lymphocytes B. Les plasmocytes sont responsables de la sécrétion d'immunoglobulines polyclonales d'une très grande diversité et spécificité de reconnaissance antigénique. La polyclonalité des immunoglobulines normales est observable sur une électrophorèse des protéines sériques.

❖ Fonctions des immuglobulines

Les fonctions des immuglobulines peuvent être résumées essentiellement en deux :

- Une fonction de reconnaissance antigénique assurée par le fragment fab de l'Ig constitué par les régions variables des chaines lourdes et des chaines légères (VH et VL).
- Une fonction effectrice assurée par le fragment Fc constitué les domaines constants des chaines lourdes. Ces différentes fonctions effectrices des Ig sont :
 - L'opsonisation : Les macrophages et les neutrophiles possèdent des récepteurs pour le fragment Fc des IgG. De la sorte, ces cellules captent les complexes Ag-Ac, (Ac=IgG) et les phagocytent. Cette facilitation de phagocytose est appelée opsonisation
 - Activation des compléments : Les IgM et quelques IgG ont des sites d'activation du complément. Il en résulte une formation Ag-Ac-C.
 - Cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC)
 - Dégranulation des cellules

1.3.2. Pathogénie et Physiopathologie du myélome [03, 11, 70, 87]

Le MM est caractérisé par l'émergence et l'accumulation dans la moelle osseuse d'un clone de plasmocytes malins. Ces derniers produisent en excès une Ig monoclonale ou un fragment d'Ig monoclonale détecté sous forme de pic monoclonal au tracé électrophorétique des protéines sériques et/ou urinaires. Le pic ainsi détecté caractérise la monoclonalité de cette hémopathie, l'isotype en est identifié par immunofixation.

1.3.2.1. Pathogénie et oncogenèse

Comme la plupart des pathologies malignes l'oncogenèse du MM est multifactorielle. Des facteurs environnementaux (comme l'exposition à des toxiques ou des radiations ionisantes), infectieux (HHV8, VIH), génétiques (translocation chromosomique, hyperdiploïdie, délétion) seraient à l'origine de l'émergence d'un clone plasmocytaire malin.

L'oncogenèse du MM a été décrite comme un modèle multi-étape avec plusieurs stades (fig 4) [70].

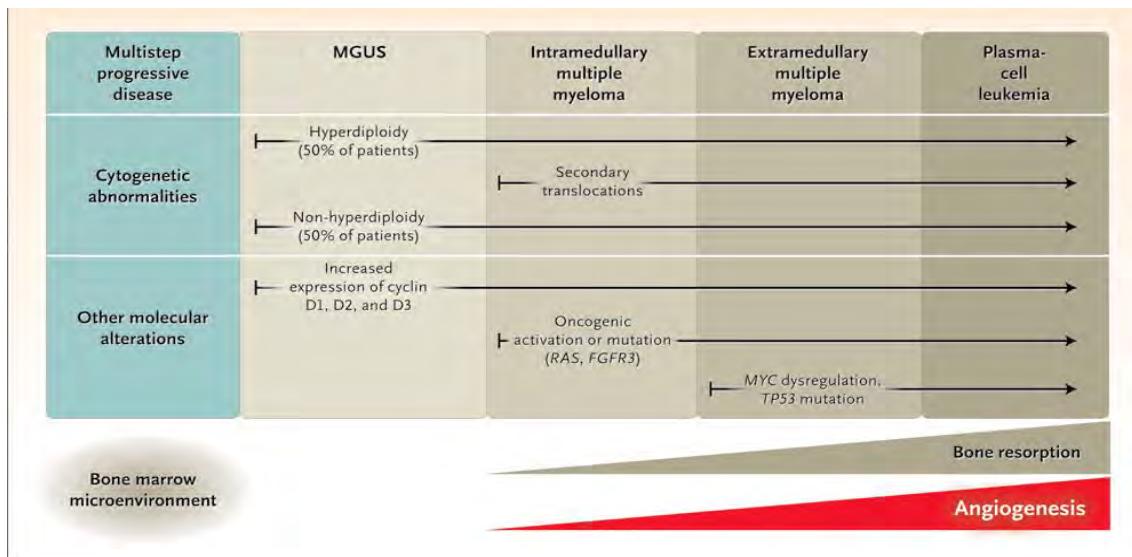


Figure 2 : Etapes de la pathogénèse du MM [70].

Le MM serait donc la conséquence d'un processus impliquant des mutations génétiques successives. Le premier événement oncogénique serait la translocation du gène des chaînes lourdes des Ig situé sur le chromosome 14. Au stade de MGUS, on s'aperçoit que 50% des patients présentent cette anomalie lors du diagnostic. L'évolution du stade MGUS à celui de MM résulterait de la survenue des mutations supplémentaires des cellules tumorales. La prolifération tumorale est sous la dépendance des facteurs de croissance et des cytokines dont principalement l'interleukine 6 (IL6). Cette dernière est synthétisée en partie par les plasmocytes clonaux eux-mêmes (sécrétion autocrine), en partie par les cellules de leur microenvironnement (sécrétion paracrine). Les relations avec l'environnement stromal et hématopoïétique sont essentielles dans la progression du MM. Cet environnement apporte en effet les facteurs nécessaires à la croissance du clone tumoral notamment le TNF α , l'IL-1b, le TGF β , le GDF-15 et le VEGF. Ces plasmocytes tumoraux prolifèrent et envahissent la moelle. Comme ils sont porteurs de plusieurs altérations génétiques elles vont secréter de façon monoclonale une Ig avec une séquence d'acides aminés et une structure anormale. Il s'ensuit généralement la perte de la fonction anticorps de l'immunoglobuline [03, 11, 70].

1.3.2.2. Physiopathologie

Les conséquences du MM résultent des effets locaux et généraux des plasmocytes tumoraux et de l'Ig monoclonale. Il s'agit essentiellement :

- ❖ D'une destruction osseuse avec risque d'hypercalcémie. Elle résulte d'une augmentation de l'activité ostéoclastique au contact des plasmocytes.

En effet, ces derniers stimulent la sécrétion de cytokines activatrices des ostéoclastes, telles que l'IL-6, l'IL-1, TNF- β , ou encore les Macrophage Protein Inflamatoire (MIP-1a, MIP-1b) aboutissant à une augmentation de la résorption osseuse avec ostéolyse diffuse ou multifocale. De plus, il existe une dérégulation du système RANK-RANKL-ostéoprotégérine (système essentiel dans l'activation et la différenciation des ostéoclastes). Cette destruction osseuse peut entraîner une hypercalcémie pouvant engager le pronostic vital [10].

- ❖ De l'anémie qui peut être multifactoriel. Cependant elle est souvent la conséquence de l'infiltration médullaire par les plasmocytes tumoraux mais aussi une cytotoxicité sur les précurseurs des globules rouges, une inhibition de leur maturation et une apoptose [87].
- ❖ Des infections : conséquences de l'hypogammaglobulinémie mais également de la perte de la fonction anticorps des immunoglobulines monoclonaux.
- ❖ Du syndrome de l'hyperviscosité lorsque le taux d'Ig est très important
- ❖ D'une atteinte neurologique qui peut être centrale par compression vertébrale ou épidurite myélomateuse ou être périphérique entraînant des polyneuropathies
- ❖ D'une atteinte rénale : nous y reviendrons dans le chapitre 1.3.3 et 1.3.4

1.3.3. Classification des atteintes rénales du MM [15, 60, 63]

Les atteintes rénales liées au myélome peuvent être classées en pré-rénales, parenchymateuses et post-rénales (Tableau I). Pour ce qui est de l'atteinte pré-rénale il s'agit essentiellement d'une insuffisance rénale fonctionnelle liée à un contexte d'hypercalcémie (vomissement, polyurie.).

Les atteintes parenchymateuses du MM sont tubulaires et/ou glomérulaires.

Les atteintes tubulaires comprennent : la tubulopathie myélomateuse ou néphropathie à cylindre myélomateux (NCM), le syndrome de Fanconi (dite aussi tubulopathie microcristalline proximale) et la nécrose tubulaire aiguë (NTA).

Les atteintes glomérulaires sont subdivisées en fonction du caractère organisé ou non des dépôts d'Ig. Les glomérulopathies avec dépôts organisés sont : l'amylose (AL ou AH) et les glomérulonéphrites avec dépôts organisés non amyloïdes constitués de la glomérulonéphrite fibrillaire pseudo-amyloïde, la glomérulonéphrite mircotubulaire (appelé aussi GOMMID ou glomérulonéphrite immunotactoïde) et la glomérulonéphrite des cryoglobulines (cryoglobuline de type I, type II).

Les glomérulopathies à dépôts non organisés sont : la maladie de dépôt d'Ig monocolonale (Maladie de Randall) qui comprend selon la composition des dépôts 3 sous types de MIDD (LCDD, HCDD, LHCDD) et la glomérulonéphrite proliférative à dépôt non organisé d'Ig

monoclone.

Tableau I : Classification des atteintes rénales du Myélome, adapté d'après [60] et [63]

<u>Pré-rénale</u>	Insuffisance rénale fonctionnelle
<u>Parenchymateuse</u>	
Atteintes tubulaires	NCM (Néphropathie à cylindre myélomateux)
	Syndrome de Fanconi
	Nécrose tubulaire aigue (NTA)
Atteintes glomérulaires	
A dépôt organisés	
- A dépôt organisés fibrillaires	Amylose AL ou AH
	Glomérulonéphrite fibrillaire pseudo-amyloïde
- A dépôt organisés microtubulaires	GOMMID
	Glomérulonéphrite des cryoglobulines
A dépôt non organisés	
- Dépôt amorphe de type Randall	
(MIDD)	LCDD, HCDD, LHCDD
- Dépôt amorphe de type non Randall	Glomérulonéphrite proliférative à dépôt non organisés d'Ig monoclonales
	Glomérulopathie à C3 Avec Ig monoclonal
<u>Post-rénale</u>	Lithiase post-hypercalciurie chronique

1.3.4. Physiopathologie des atteintes rénales au cours du MM [15, 17, 26, 41, 44, 46, 47, 78, 84, 91]

Dans les conditions physiologiques, les CL polyclonales (500 mg produits chaque jour par le tissu lymphoïde) sont librement filtrées par le glomérule, réabsorbées dans le tube contourné proximal (TCP) par un mécanisme d'endocytose médiée par le tandem de récepteurs cubilin-mégaline et dégradées dans le compartiment endolysosomal des cellules du TCP. La NCM s'observe surtout au cours de MM de forte masse tumorale, notamment à CL (sans sur-représentation d'un isotype de CL), produisant de grandes quantités de CL dépassant les capacités de réabsorption et de catabolisme du TCP. L'afflux massif de CL au niveau du tube distal favorise leur précipitation avec la protéine de Tamm-Horsfall (constituant majeur des protéines urinaires sécrétées dans la branche ascendante large de l'anse de Henlé) pour former des cylindres myélomateux. L'IR au cours de la NCM relève non seulement de l'obstruction tubulaire par les cylindres de CL, mais aussi de l'intensité de la réaction inflammatoire provoquée par les cylindres myélomateux, responsables d'un afflux de macrophages et de cellules géantes au contact des cylindres, entraînant des modifications morphologiques majeures du compartiment tubulo-interstitiel. L'inflammation tubulo-interstitielle est également favorisée par la réabsorption massive de CL dans la cellule tubulaire proximale, induisant la phosphorylation de MAP kinases (notamment p38 MAPK) et l'activation de facteurs de transcription (NF- κ B, AP-1) avec pour conséquence la production locale de cytokines inflammatoires, telles que tumor necrosis factor (TNF)- α , interleukines 6 et 8, ou protéine chemo-attractante des monocytes (MCP)-1 [15, 41].

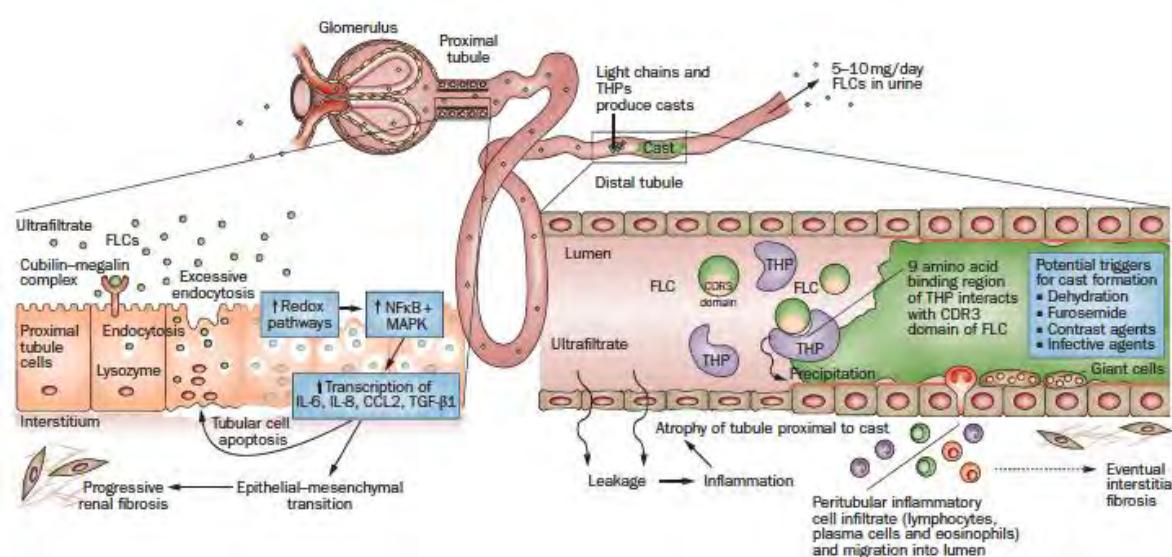


Figure 3 : Mechanisms of FLC-induced acute kidney injury [41].

Le syndrome de Fanconi quant à lui surviendrait plus en cas de MM de bas grade. Il est le plus souvent lié à la réabsorption tubulaire proximale d'une CL monoclonale, presque toujours d'isotype κ restreinte au sous-groupe Vκ1. Ces CL présentent des mutations non polaires ou hydrophobes dans le domaine variable. Ces mutations entraînent une résistance à la protéolyse par la cathepsine dans les cellules tubulaires proximales et la cristallisation du domaine variable dans le compartiment endolysosomal [15, 17, 41].

Les atteintes glomérulaires résultent des dépôts organisés ou non d'Ig monoclonales ou des fragments d'Ig.

L'amylose immunoglobulinique (plus souvent AL que AH) est la plus fréquente des amyloses systémiques. Les fibrilles amyloïdes sont constituées des chaînes légères monoclonales, le plus souvent de type λ. Tous les organes excepté le système nerveux central peuvent être atteints. Le rein peut être touché dans 50 à 80% des cas. Les caractéristiques des chaînes légères qui font qu'elles seront ou non capables d'induire la formation de dépôts amyloïdes sont encore mal connues. Une étude suggèrerait que le segment variable des chaînes légères capables de former des fibrilles amyloïdes pourrait avoir une structure tridimensionnelle particulière [84]. D'autres auteurs ont suggéré que l'affinité des chaînes légères pour certains constituants de la matrice extracellulaire pourrait jouer un rôle important [78].

La MDIM de type Randall est caractérisé par des dépôts glomérulaires non organisés de fragments d'immunoglobulines monoclonales, qu'il s'agisse de chaînes légères isolées (LCDD), de chaînes lourdes isolées (HCDD), ou d'une association de chaînes légères et de chaînes lourdes LHCDD). Contrairement à l'amylose AL, dans la LCDD, la CL monoclonale est de type κ dans 80% des cas avec une surreprésentation du sous-groupe de variabilité Vκ4. Deux éléments majeurs expliquent la physiopathologie de la MDIM, d'une part les caractéristiques physico-chimiques des Ig monoclonales en cause, et d'autre part les mécanismes impliqués dans la production de protéines de la matrice extra-cellulaire (MEC) induite par les Ig monoclonales déposées. L'incubation de cellules mésangiales *in vitro* avec des CL humaines isolées de patients atteints de LCDD, induit une modification phénotypique de type myofibroblaste, avec production de cytokines proinflammatoires et fibrosantes, notamment TGF-β, PDGF-β, MCP-1, et l'expression de marqueurs de prolifération. Il en résulte une synthèse accrue de protéines de la MEC (en particulier de la ténascine-C), qui, couplée à une diminution de la synthèse et de l'activité des métalloprotéinases, participe probablement à la formation des nodules glomérulaires [46, 47, 78].

2. Signes [12, 15, 26, 30, 44, 49, 62, 63, 91]

2.1. Type de description : Néphropathie à cylindres myélomateux [15, 62, 63]

2.1.1. Circonstances de découvertes

La découverte de la NCM peut être fortuite au cours de la surveillance d'un patient suivi pour un myélome multiple. Elle peut également être faite devant une altération de l'état général, une hypercalcémie ou une altération de la fonction rénale. Des complications à type d'hyperkaliémie, d'acidose métabolique, d'œdème aigu du poumon ou d'insuffisance rénale sévère peuvent être le mode de découverte.

2.1.2. Signes rénaux

2.1.2.1. Clinique

La symptomatologie clinique est pauvre et non spécifique. Il n'y a pas de syndrome œdémateux, ni d'hypertension artérielle. La bandelette urinaire est pauvre. La protéinurie est négative de même que l'hématurie. La leucocyturie peut être plus ou moins retrouvé à une croix.

L'examen physique et l'interrogatoire peuvent retrouver des circonstances favorisantes tel qu'une déshydratation extracellulaire (pli cutané, hypotension artérielle...), l'injection de produits de contraste iodés, la prise de produits modifiant l'hémodynamique intra-rénale (comme les AINS, IEC, ARAII), et la prise d'éléments néphrotoxiques comme la phytothérapie traditionnelle.

2.1.2.2. Paraclinique

❖ Biologie

La créatininémie et l'urée sont élevées. La protéinurie est supérieure à 2 grammes par 24 heures. La dissociation entre la bandelette urinaire (ne détectant que l'albumine ALBUSTIX) et le dosage pondéral est très évocateur d'une tubulopathie myélomateuse. Le risque de NCM, proportionnel au débit urinaire de CL monoclonales, devient très important lorsque celui-ci dépasse 2 g par 24 heures. L'électrophorèse des protéines urinaires retrouve un profil tubulaire avec un pic dans la zone des gammaglobulines. L'immunofixation confirme la présence de chaînes légères et permet d'en préciser l'isotype (kappa ou lambda). L'ionogramme sanguin et les gaz du sang permettent de rechercher des éléments de gravité telle qu'une hyperkaliémie et une acidose métabolique liée à l'insuffisance rénale.

❖ Imagerie

A l"échographie rénale les reins sont de bonne taille et bien différenciés, parfois ils peuvent être légèrement augmentés de taille.

❖ Histologie

La PBR n'est pas systématique dans la NCM. Cependant une albuminurie supérieure à 1 par 24 heures indiquerait cette dernière pour éliminer une atteinte glomérulaire associée. Si elle est réalisée elle met en évidence (Fig 4 A et B) :

- En microscopie optique : Les cylindres myélomateux sont volumineux souvent nombreux obstruant les lumières des tubes distaux et collecteurs. Ils sont particuliers par leurs aspects polychromatophiles, par la présence de trait de fracture dans le corps et par leur association à une réaction gigantocellulaire de contact qui est très suggestive de myélome. Il peut exister des altérations de l"épithélium tubulaires et une fibrose interstitielle plus ou moins diffuse.
- En immunofluorescence (IF) : Les cylindres sont constitués de la chaîne légère monoclonale et de la protéine de Tamm-Horsfall. Dans la majorité des cas les cylindres sont colorés par un anticorps anti-κ ou anti-λ mettant en évidence la chaîne légère en cause.
- En microscopie électronique : les cylindres ont une organisation cristalline sous forme de grands cristaux rectangulaires, ou de sections penta-ou hexagonale, étroitement associés à la réaction gigantocellulaire.

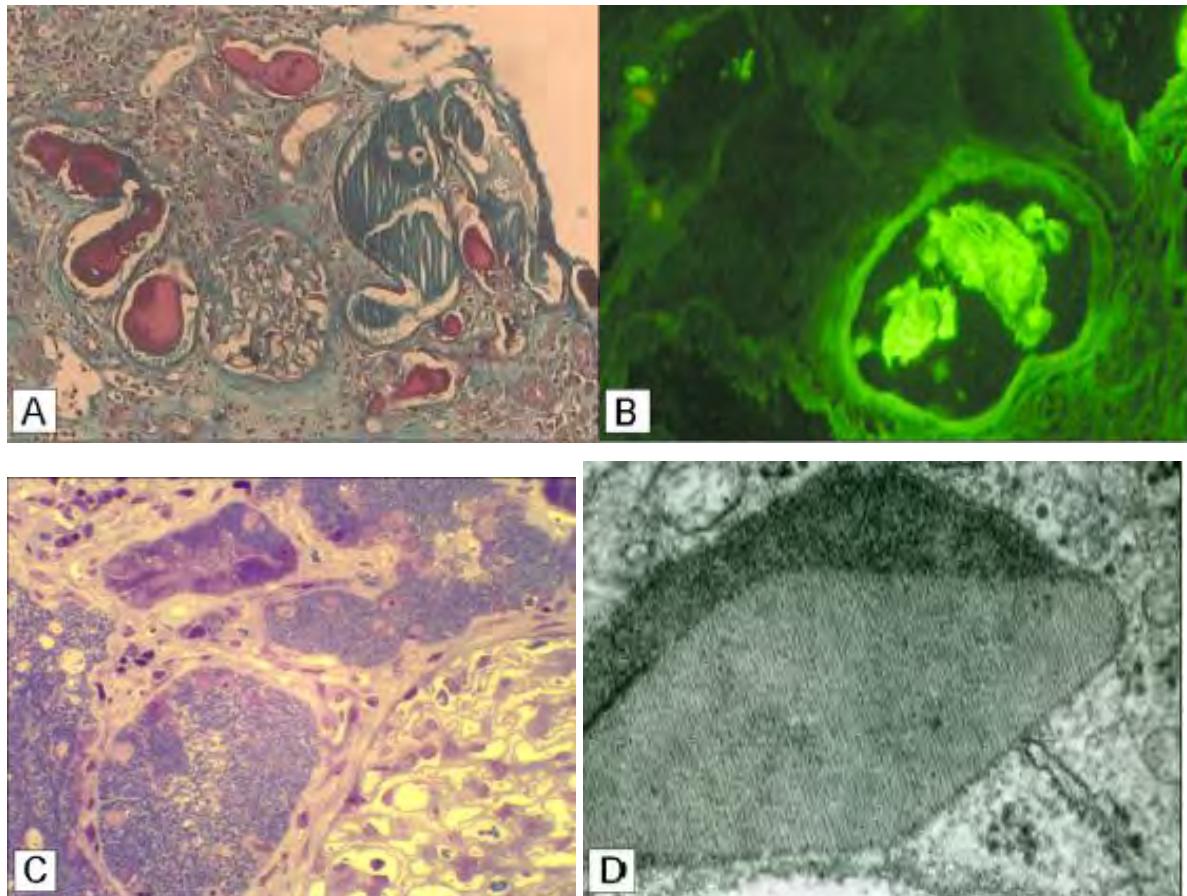


Figure 4 : Nephropathie à cylindres myéломateux

A : microscopie optique (Trichrome de Masson, $\times 312$). Nombreux cylindres myéломateux polychromatophiles, d'aspect fracturé, obstruant les lumières tubulaires et accompagnés d'un infiltrat inflammatoire et d'une fibrose interstitielle

B : immunofluorescence directe (anticorps anti-k, 400). Cylindre myéломateux au sein d'une lumière tubulaire, marqué par le conjugué anti-k

C : microscopie optique (Bleu de toluidine _ 500). Accumulation massive de structures cristallines dans l'épithélium tubulaire proximal

D : microscopie électronique ($\times 80\,000$). Inclusion cristalline losangique dans les lysosomes d'une cellule tubulaire proximale, avec striation périodique transversale de 60 Å. [15]

2.1.3. Signes extra-rénaux

2.1.3.1. Clinique

Ils sont en général en rapport avec un myélome de forte masse tumorale. Les manifestations extrarénales sont dominées par les signes osseux. Les douleurs osseuses sont au premier plan. Ils sont d'horaire mixte, intenses, profondes, permanentes, non soulagées par le repos,

siégeant le plus souvent au niveau du bassin, du rachis, du thorax, parfois diffuses, d'aggravation progressive, rebelles, nécessitant volontiers le recours aux antalgiques majeurs. Des fractures pathologiques spontanées, des manifestations neurologiques à type de compression médullaire ou de radiculalgies peuvent être retrouvées. L'altération de l'état général (asthénie, amaigrissement et anorexie non sélective) est un signe majeur du myélome symptomatique. Un syndrome d'hyperviscosité avec des manifestations neurosensorielles à type de bourdonnement d'oreille, de céphalées, de vertiges, de troubles visuels peuvent se voir également dans le myélome de forte masse tumorale de même qu'un syndrome anémique avec une pâleur des muqueuses et une tachycardie.

2.1.3.2. Paraclinique

❖ Biologie

À la numération formule sanguine (NFS), on retrouve une anémie normochrome normocytaire arégénérative, la leucopénie et la thrombopénie étant plus rare. Au frottis sanguin on note des rouleaux érythrocytaires. La calcémie et la calcémie corrigée sont élevées. L'électrophorèse des protéines sériques met en évidence une hyperprotidémie avec un pic étroit dans la zone des gammaglobulines plus rarement des béta-globulines (Fig 5). Le dosage pondéral retrouve l'augmentation de l'Ig monoclonale et surtout l'effondrement des autres classes d'Ig. L'immunofixation sérique permet de typer la protéine monoclonale et de déterminer le type de CL.

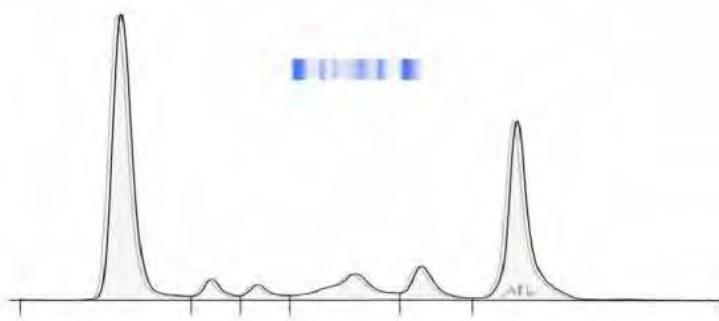


Figure 5 : Tracé electrophorétique avec pic monoclonal dans la zone des gammaglobulines

❖ Radiologie ou Imagerie

- Les radiographies standards du crâne, du rachis, des côtes, du bassin, des os longs retrouvent :
- ✓ Des lésions ostéolytiques : à types de lacune ou géodes de taille variable, ronde ou ovalaire, sans structure interne visible ; dites « à l'emporte-pièce »

- ✓ Des fractures
- ✓ Une déminéralisation osseuse souvent diffuse

La TDM et l'IRM sont réservées aux formes où les lésions osseuses ne sont pas bien visibles en radiologie conventionnelle où dans le cadre de certaines complications tel que les compressions médullaires.

2.1.4. Évolution - Pronostic

❖ Les éléments de surveillance

Les éléments de surveillance sont :

- ✓ Clinique : l'état clinique général, les constantes (TA, FC, Temp...) la diurèse, l'état d'hydratation, la bandelette urinaire
- ✓ Paraclinique : NFS, VS, CRP, EPP, EPU, LDH, β 2microglobuline, urée, créatininémie, ionogramme sanguin, calcémie

❖ Modalités évolutives

Sous traitement précoce et bien conduit l'évolution est le plus souvent favorable d'autant qu'elle a été favorisé par un facteur corrigible.

En cas de prise en charge tardive on peut observer un passage à la chronicité (rein myélomateux chronique). Il est habituellement considérée qu'une amélioration de la fonction rénale surviendrait chez environ 50 % des patients et, pour ceux nécessitant l'hémodialyse, un sevrage possible dans 20 à 40 % des cas [49, 62].

❖ Pronostic

Le pronostic du MM est apprécié par la classification de Salmon et Durie (Tableau II), et de façon plus récente par l'international system staging (ISS) (Tableau III).

Dans une étude les facteurs prédictifs d'une amélioration de la fonction rénale étaient : une créatininémie inférieure à 40mg/dL (350 mmol/L), un débit de protéinurie inférieur à 1 g/24 h et la présence d'une hypercalcémie (> 115 mg/L), alors que la persistance d'une insuffisance rénale représentait un facteur de mauvais pronostic [12]. Récemment, des critères définissant la réponse rénale ont été proposés par l'International Myeloma Working Group (IMWG), basés sur l'évaluation du débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé selon la formule MDRD simplifiée (Tableau IV) [30].

Tableau II : Classification de Durie et Salmon

Stade	Critères	Masse tumorale ($\times 10^{12}/m^2$)
Stade I	Tous ces critères sont présents : Hémoglobine > 10 g/dl Calcémie normale ≤ 120 mg/l Os normal ou plasmocytome isolé Taux d'Ig monoclonale faible : IgG < 50 g/L, IgA < 30 g/L, Ig monoclonale urinaire < 4 g/24 h	$< 0,6$ (faible)
Stade II	Aucun des critères du stade III ni du stade I	0,6-1,2 (intermédiaire)
Stade III	L'un au moins des critères suivants : Hémoglobine $< 8,5$ g/dl Calcémie > 120 mg/l Multiples lésions lytiques (lésions destructrices ou fractures pathologiques) Taux élevé d'Ig monoclonale : IgG > 70 g/l, IgA > 50 g/l, Ig monoclonale urinaire ≥ 12 g/24 h	$> 1,2$ (élevée)

Sous-classification :**A - Fonction rénale normale (créatininémie < 20 mg/L).****B - Fonction rénale anormale (créatininémie ≥ 20 mg/L).****Tableau III : International Staging System (ISS)**

Stade	Critères	Survie médiane
Stade I	$\beta 2m < 3,5$ mg/l et albumine ≥ 35 g/l	62 mois
Stade II	Ni stade I ni stade III	44 mois
Stade III	$\beta 2m \geq 5,5$ mg/L	29 mois

Tableau IV: Critères de réponse rénale selon l'IMWG 2016

Réponse rénale	eDFG initial (mL/min/1,73 m²)	Meilleure réponse eDFG
Réponse complète (CR)	< 50 mL/min/1,73 m ²	≤ 60 mL/min/1,73 m ²
Réponse partielle (PR)	< 15 mL/min/1,73 m ²	30–59 mL/min/1,73 m ²
Réponse mineure (MR)	< 15 mL/min/1,73 m ² 15–29 mL/min/1,73 m ²	15–29 mL/min/1,73 m ² 30–59 mL/min/1,73 m ²

2.2. Formes cliniques

2.2.1. Formes anatomo-cliniques

2.2.1.1. Autres atteintes tubulaires

2.2.1.1.1. Syndrome de Fanconi

C'est un trouble global de la réabsorption tubulaire proximale, secondaire à l'accumulation des CL monoclonales, presque toujours d'isotype kappa, dans les lysosomes et le réticulum endoplasmique des cellules tubulaires proximales. Le syndrome de Fanconi peut être plus ou moins complet et le tableau clinico-biologique associe :

- ✓ Une glycosurie rénale normoglycémique,
- ✓ Une hypophosphatémie et une hyperphosphaturie source d'ostéomalacie responsable des douleurs osseuses et d'anomalies radiologiques caractéristiques (augmentation de la transparence du squelette, fissures osseuses de Looser-Milkman et parfois déformations osseuses)
- ✓ Acidose métabolique proximale (type 2),
- ✓ Une hypokaliémie avec une kaliurèse inadaptée
- ✓ Une aminoacidurie généralisée
- ✓ Une insuffisance rénale lentement progressive

Sur le plan histologique la MO révèle typiquement des inclusions intracytoplasmiques dans l'épithélium tubulaire proximal, marquées par le conjugué anti-k en IF et organisées en cristaux visibles dans les vésicules endolysosomales des cellules tubulaires proximales (Fig 4 C et D) [15]. Le SF survient habituellement dans les MM de bas grade (myélome indolent ou smoldering myeloma).

2.2.1.2. Atteintes glomérulaires

2.2.1.2.1. A dépôts organisés

❖ Amylose immunoglobulinique (AL)

A l'exception du cerveau, tous les organes peuvent être atteints au cours de l'amylose AL systémique. La distribution des dépôts variant d'un patient à un autre, la présentation clinique de la maladie est protéiforme, l'atteinte rénale et cardiaque étant généralement au premier plan. Les présentations les plus typiques, telles que la macroglossie, l'hématome périorbitaire et la pseudo-hypertrophie musculaire, sont relativement rares. Une atteinte des nerfs périphériques ou du système nerveux autonome est présente chez environ 20 % des patients [15, 44].

L'atteinte rénale se manifeste typiquement par un syndrome glomérulaire (protéinurie $> 1 \text{ g/j}$ constituée majoritairement d'albumine), un syndrome néphrotique et une IR chronique dans la moitié des cas. La présence d'une hématurie ou d'une hypertension artérielle est inhabituelle. A l'échographie rénale, les reins apparaissent globuleux et augmenté de taille. Le diagnostic histologique de l'amylose AL est indispensable. Il repose en première intention sur l'analyse d'une biopsie non invasive (glandes salivaires accessoires ou graisse abdominale) et à défaut celle d'un organe profond. Le rendement diagnostique de la biopsie rénale dans l'amylose AL est proche de 90 %. En MO les dépôts prédominent dans les glomérules. Ils sont positifs à la coloration rouge Congo et présentent une biréfringence vert-jaune en lumière polarisée. L'IF permet de déterminer la nature des chaînes légères déposées. Il s'agit plus souvent de CL de type lambda. En ME les dépôts ont une organisation typique en fibrilles de 7 à 10 nm de diamètre, disposées en tout sens. L'atteinte cardiaque est un facteur pronostique majeur au cours de l'amylose AL associée à une médiane de survie de six mois sans traitement. Elle se caractérise par une cardiopathie hypertrophique restrictive évoluant vers l'insuffisance cardiaque terminale, fréquemment responsable de troubles du rythme ou de la conduction [15, 44, 91].

❖ Glomérulonéphrite fibrillaire pseudo-amyloïde (GFPA) et la glomérulonéphrite immunotactoïde (GOMMID)

La présentation clinique de ces deux entités n'est pas différente, avec une protéinurie glomérulaire non sélective de rang néphrotique dans deux tiers des cas et une hématurie microscopique fréquente. L'hypertension artérielle et l'insuffisance rénale chronique sont communes. L'insuffisance rénale progresse rapidement vers le stade terminal dans 50 % des GFPA.

Elle est plus rare et d'évolution plus lente dans les GOMMID. À l'histologie ces deux formes sont rouge Congo négatif ; différence principale avec les dépôts amyloïdes. En ME, pour la GFPA les fibrilles sont rectilignes disposées au hasard évoquant donc l'amylose, alors que pour la GOMMID les dépôts sont constitués de microtubules fréquemment rectilignes, avec une lumière centrale bien visible [91].

❖ **Glomérulonéphrites des cryoglobulinémies de type 1 et type 2**

La présentation clinique est celle d'un syndrome glomérulaire avec protéinurie, hématurie et HTA. Chez 20 à 30 % des patients, il s'agit d'un syndrome néphritique aigu, avec hématurie macroscopique, protéinurie massive, HTA, IR aiguë, parfois oligurique. L'atteinte rénale est en général précédée d'autres signes de vascularite cryoglobulinémique : purpura cutané, arthralgies, syndrome de Raynaud, ou neuropathie périphérique. L'association à une consommation du complément (CH50 bas et effondrement de la fraction C4) doit faire évoquer le diagnostic et chercher la présence d'une cryoglobulinémie. À l'histologie en MO l'aspect typique est celui d'une GNMP. En ME, ils prennent souvent l'aspect de microtubules (formant des images en cocarde dans les cryoglobulinémies de type II), voire de cristaux (cristalcryoglobulinémie) dans les cryoglobulinémies de type I [15].

2.2.1.2.2. À dépôts non organisés

❖ **Maladie de dépôts d'Ig monocloniales de type Randall (MDIM)**

La MDIM se caractérise comme l'amylose par une atteinte systémique. L'atteinte rénale quasi constante se manifeste par une insuffisance rénale progressive associée à un syndrome glomérulaire. Un syndrome néphrotique, une hématurie microscopique et une HTA sont présent dans la moitié des cas. Chez certains patients les manifestations rénales se limitent à une insuffisance rénale, souvent sévère, accompagnée d'une HTA et d'une protéinurie ne dépassant pas 0,5 g/jour, avec souvent un retard diagnostique important. Les atteintes extrarénales intéressent surtout le foie, le cœur, le système nerveux périphérique et de façon plus rare le poumon, le pancréas ou la thyroïde. L'âge de découverte se situe vers 60 ans. Le diagnostic est en général affirmé par la biopsie rénale. Elle met en évidence en MO un épaississement des membranes basales tubulaires, surtout distales, prenant un aspect rubané, avec des dépôts PAS positifs. Au niveau glomérulaire la lésion évocatrice est la glomérulosclérose nodulaire, présente dans environ 60 % des cas de LCDD, et quasi constante dans les HCDD. Parfois un épaississement des membranes basales glomérulaires et de la capsule de Bowman ou une hypertrophie mésangiale est retrouvé.

En IF les dépôts d'Ig sont linéaires non organisées le long des membranes basales tubulaires, glomérulaires et de la capsule de Bowman. Ils sont également localisés au sein des lésions nodulaires glomérulaires. En ME, les dépôts denses, osmiophiles ont un aspect linéaire, finement granulaire caractéristique [15, 26].

❖ **Glomérulonéphrite à dépôt non organisées d'Ig monoclonales de type non Randall**

Elles sont de découverte récente. Survenant après 50 ans, elles se manifestent par une protéinurie souvent néphrotique, avec hématurie microscopique, IR et HTA dans plus de 50 % des cas. Une activation du complément par la voie classique ou alterne est présente dans un quart des cas, sans cryoglobulinémie détectable.

L'examen de la biopsie rénale en MO montre souvent un aspect de GN endocapillaire, de GNMP ou de GEM atypique. En IF, les dépôts

sont granulaires, constitués le plus souvent d'IgG3 ou d'IgG1, souvent κ, rarement d'une IgM monoclonale ou de CL isolées. En ME ces dépôts sont discontinus et ont un aspect amorphe, non organisé. Contrairement au syndrome de Randall, aucun dépôt péritubulaire ou vasculaire n'est visible [15, 64].

2.2.1.2.3. Glomérulopathies à C3

Récemment, il a été rapporté quelques observations remarquables par l'association d'une gammapathie monoclonale (le plus souvent IgGκ) à une GNMP avec dépôts glomérulaires isolés de C3 sans dépôt d'Ig monoclonale associée, avec ou sans hypocomplémentémie sérique. Les manifestations rénales sont dominées par une IR sévère, avec hématurie microscopique, protéinurie abondante et syndrome néphrotique dans la moitié des cas. Une activité anti-facteur H est parfois détectée. Ces néphropathies sont non liées au dépôt de l'Ig monoclonale, mais probablement secondaires à l'activation locale ou systémique de la voie alterne du complément via une activité auto-anticorps de l'Ig monoclonale. Le pronostic rénal apparaît sombre, avec une évolution quasi-inéluctable vers l'IRT, en dépit de la chimiothérapie [15, 16].

2.2.2. Formes associées

Différentes formes d'atteintes rénales associées sont décrites dans la littérature. L'association d'une NCM et d'une MDIM de type Randall a été rapportée dans 32% des cas dans une série [59], celle d'une amylose AL et d'un MDIM de type Randall chez une dizaine des patients [92]. L'association d'une GFPA et de MDIM de type Randall est également décrit [92].

2.2.3. Formes topographiques

Une insuffisance rénale fonctionnelle (IRF) et une insuffisance rénale obstructive lithiasique peuvent aussi se voir au cours du MM.

3. Diagnostic

3.1. Positif

En 2014 l'IMWG (International Myeloma Working Group) a actualisé les critères diagnostiques du MM [60]. Le diagnostic de MM symptomatique est retenu devant les critères suivants : une plasmocytose médullaire supérieur à 10% (et/ou présence d'un plasmocytome sur biopsie osseuse ou extra-médullaire) associé à au moins un signe CRAB et/ou un biomarqueur de malignité. On désigne sous l'"acronyme CRAB les anomalies suivant :

- ✓ C pour hypercalcémie supérieur à 2,75 mmol/l ou à plus de 0,25 mmol/l au-dessus de la limite supérieure des valeurs normales
- ✓ R pour insuffisance rénale avec une créatininémie supérieure à 20mg/l (ou 177 μ mol/l) ou une clairance de la créatinine inférieur à 40ml/min selon MDRD
- ✓ A pour anémie avec un taux d'hémoglobine inférieur à 10g/dl ou plus de 2g/l en dessous de la limite inférieur des valeurs normales
- ✓ B pour lésions osseuses avec des lésions lytiques, ou tassement vertébrales.

La révision principale de l'IMWG 2014 (par rapport aux critères de l'IMWG 2009) était d'ajouter 3 biomarqueurs très spécifiques qui sont :

- ✓ Une plasmocytose médullaire supérieur ou égale à 60%
- ✓ Plus d'une lésion osseuse (image nodulaire focale) à l'IRM
- ✓ Rapport CLLi/CCLni supérieur ou égale à 100.

La NCM est quant à elle retenue devant certes l'altération de la fonction rénale mais surtout la protéinurie faite des CL. Une prédominance d'albumine dans la PU suggère une atteinte glomérulaire. L'histologie rénale (MO, IF, ME) permet de caractériser le type d'atteinte [30, 77].

3.2. Différentiel

Les principaux diagnostics différentiels sont les autres atteintes rénales pouvant survenir chez un patient myélomateux et non liés à son myélome, en particulier les autres glomérulopathies primitives (LGM, GEM, GNMP, GNEC) ou secondaire (glomérulosclérose diabétique, glomérulonéphrite postinfectieuse.). L'histologie rénale permet de trancher.

Les autres gammapathies monoclonales (POEMS, Macroglobulinémie de Waldenström, Leucémie lymphoïde chronique) peuvent entraîner les mêmes atteintes glomérulaires que le myélome.

3.3. Etiologique

L'«étiologie du MM est multifactorielle. Il est la conséquence d'une anomalie cytogénétique résultant probablement de l'interaction avec des facteurs environnementaux (comme l'exposition à des toxiques ou des radiations ionisantes) et/ou infectieux (HHV8, VIH).

Les facteurs favorisants la NCM sont : Débit de CL (protéines de Bence Jones) > 2 g / 24h, hypercalcémie, déshydratation, infection, produits de contraste iodés, médicaments (diurétiques, Aminosides, AINS, IEC, ARAII...), phytothérapie traditionnelle.

Les atteintes glomérulaires sont la conséquence des propriétés (physico-chimique, mutation) des Ig monoclonales favorisant leurs dépôts.

4. Traitement

4.1. Buts

Les objectifs de la prise en charge sera de réduire au maximum la masse tumorale pour limiter la production des CL, lutter contre les facteurs de précipitation des CL, ralentir et stopper l'insuffisance rénale, prévenir et traiter les complications.

4.2. Moyens

4.2.1. Les mesures hygiéno-diététiques

Ces mesures comprennent :

- ✓ Le maintien d'une diurèse abondante et d'un état d'hydratation correcte par apport d'eau adapté aux pertes
- ✓ Limiter les médicaments modifiant l'hémodynamique intra-rénale, tels que les AINS, les IEC, ARAII, et les diurétiques
- ✓ Eviction des néphrotoxiques comme les produits d'injections iodées et la phytothérapie traditionnelle

4.2.2. Les moyens symptomatiques

Ces moyens sont :

- ✓ L'alcalinisation des urines pour obtenir un pH urinaire supérieur ou égale à 7 par l'eau de Vichy ou par du bicarbonate de sodium par voie orale ou intraveineux (IV)

- ✓ Les moyens de correction de l'hypercalcémie :
 - Hyperhydratation par du sérum salé isotonique
 - Diurétiques de l'anse : furosémide
 - Calcitonine en injectable à la dose de 100UI/jour en deux prise
 - Biphosphonates : Pamidronate (AREDIA°), acide zoledronique (ZOMETA°),
- ✓ La colchicine qui réduit l'agrégation de la protéine Tamm-Horsffal
- ✓ Carbonates de calcium, Vitamine D3,
- ✓ Les néphroprotecteurs et les anti-HTA : IEC, ARAII
- ✓ Erythropoïétine recombinante (EPO)
- ✓ L'épuration des CL qui peut se faire soit par échanges plasmatiques (plasmaphérèse) soit par hémodialyse grâce à des membranes de très haute perméabilité. Des membranes de très large perméabilité aux protéines (Gambro HCO1100) réduiraient de façon efficace les CL libres circulantes. Des dialyses quotidiennes à l'aide de membranes dotées de capacités d'adsorption, telles que le BK-F 2.1 de Toray, ou par technique d'hémodiafiltration seraient également efficaces dans l'épuration des CL.

4.2.3. Le traitement de Fond

4.2.3.1. La chimiothérapie conventionnelle

Elle est essentiellement basée sur la corticothérapie et les agents alkylants.

❖ Les corticoïdes

La prednisone ou la dexaméthasone sont utilisées à forte dose, jusqu'à 80mg par jour pour la prednisone et 40 mg par jour pour la dexamethasone. La corticothérapie a un effet pro-apoptotique sur les plasmocytes tumoraux favorisant une reduction de la synthèse des Ig monoclonales. Elle a en plus une action anti-inflammatoire sur les lesions tubulo-interstitielles de la NCM.

❖ Les alkylants

Le Melphalan (ALKERAN°) empêche la prolifération plasmocytaire. Il est administré à la posologie de 0,25 mg/kg et par jour sur quatre jours chaque mois. Il est recommandé de diminuer de 25 % la posologie de Melphalan chez les patients insuffisants rénaux (Clcr < 30 ml/min). Ces principaux effets secondaires sont les troubles digestifs en rapport avec une mucite et une toxicité hématologique.

Le Cyclophosphamide (Endoxan°) contrairement au Melphalan ne nécessite pas d'adaptation posologique si la clairance est supérieure à 10ml/min. Sa toxicité est principalement hématologique et vésicale.

Pendant plus de 40 ans l'association Melphalan-Prednisone (protocole d'Alexanian ou MP) était le traitement classique du MM [2]. Le Cyclophosphamide et la Dexaméthasone ont montré leur efficacité dans le traitement des MM réfractaires ou résistant au MP [22].

❖ Autres

D'autres produits tel que la Vincristine, le BCNU (CARMUSTINE°), l'Adriamycine ont été utilisées dans des protocoles de ploychimiothérapie dans le MM. Tout de même ils n'ont pas démontré de supériorité en terme de survie par rapport au MP [76, 88].

4.2.3.2. Les nouvelles molécules

L'introduction de nouvelles thérapies a révolutionné la prise en charge du myélome multiple. Ils sont actuellement considérés comme la chimiothérapie de première ligne dans la thérapie d'induction ou de maintenance du myélome multiple. Il s'agit des inhibiteurs du protéasome et des immunomodulateurs ou « imides ».

❖ Les inhibiteurs du protéasome

Le Bortezomib (VELCADE°) est un inhibiteur du protéasome inhibant la voie NF-kb impliquée dans la production d'IL-6, cytokine nécessaire à la croissance des plasmocytes tumoraux. La pharmacocinétique du bortezomib est indépendante de la FR : il n'y a donc pas d'adaptation de dose nécessaire en situation d'insuffisance rénale. L'efficacité du Bortezomib en cas d'insuffisance rénale a été établie par des études [62, 24, 82, 45]. Il s'administre par voie sous cutanée à la dose de 1,3mg/m². Ses principaux effets secondaires sont une toxicité neurologique de type sensitif (douleurs, paresthésies, sensations de brûlures, surtout aux pieds) et hématologique avec une thrombopénie quasi-constante.

Un inhibiteur de deuxième génération du protéasome, le Carfilzomib apparaît moins neurotoxique et peut être plus efficace. Il s'administre par voie veineuse [90].

❖ Les immunomodulateurs ou les « imides »

Il s'agit du Thalidomide, du Lenalidomide (REVLIMID°) et du Pomalidomide. Ils un mécanisme d'action assez proche : effet anti-tumoral direct, interaction avec le microenvironnement médullaire, anti-inflammatoire et anti-angiogénique.

Le Thalidomide a été le premier à être développé. Le Pomalidomide ne nécessite pas d'adaptation à la fonction rénale contrairement aux deux autres molécules [21, 36].

❖ **Anticorps monoclonal (Daratunumab)**

Le Daratumumab (DARZALEX °) est un anticorps monoclonal qui a été conçu pour reconnaître et se fixer sur la protéine CD38, qui se trouve en grandes quantités sur les cellules de myélome multiple. En se fixant sur la protéine CD38 présente sur les cellules de myélome multiple, le Daratumumab active le système immunitaire afin de détruire les cellules cancéreuses. Le Daratumumab s'est révélé efficace dans le traitement du MM chez les patients dont la maladie avait progressé ou réfractaire malgré au moins deux traitements antérieurs [28].

4.2.3.3. Greffe des cellules souches hématopoïétiques (GSH)

Elle constitue le traitement de référence du MM chez le sujet jeune. Elle est précédée d'une chimiothérapie intensive. La plupart des études randomisées ayant établi la supériorité des traitements intensifs suivie de GSH par rapport aux chimiothérapies classiques, ont exclu les malades avec IR persistante avérée (créatininémie le plus souvent inférieure à 150 µmol/L). La faisabilité des traitements intensifs avec autogreffe est cependant bien démontrée en cas d'IR, y compris chez les malades hémodialysés [5, 50].

L'existence d'une IR n'affecte pas la qualité du recueil des cellules souches, la durée d'aplasie post-greffe, le taux de réponse hématologique ou encore la survie sans rechute après traitement intensif [71, 93]. Il a été suggéré que le traitement intensif pourrait permettre d'obtenir un taux de réponse rénale plus élevé que les protocoles de chimiothérapie conventionnelle [20, 80].

4.2.4. Autres moyens

Les autres moyens qui peuvent être utilisés dans le cadre de la prise en charge sont :

- ✓ La transplantation rénale, la greffe cardiaque dans certains cas
- ✓ Le CPHPC qui est un chélateur du composant amyloïde P (SAP), protéine constamment associée aux dépôts amyloïdes, qu'elle stabilise et rend résistants à la protéolyse tissulaire.

4.3. Indications

4.3.1. La NCM ou tubulopathie myélomateuse

La prise en charge symptomatique visera à réduire la précipitation des CL au niveau des tubules rénaux et de limiter leur interaction avec la protéine de Tamm-Horsfall. Il faudra ainsi supprimer tous les facteurs favorisants et maintenir une bonne hydratation avec une diurèse abondante et alcaline. Il faudra corriger l'hypercalcémie par la réhydratation et les biphosphonates, et d'éviter dans la mesure du possible l'utilisation des diurétiques de l'anse. L'autre volet du traitement de la NCM consiste à diminuer voire stopper la production des CL par une chimiothérapie et une épuration des CL. L'introduction récente des nouveaux agents a profondément modifié le traitement initial du MM avec IR. En effet l'IMWG a proposé des recommandations pour la prise en charge du MM avec IR [30].

L'association d'une chimiothérapie, dont les schémas thérapeutiques sont à base de Bortézomib, à une épuration des CL par une hémodialyse de haute perméabilité (grade B) ou par plasmaphérèse (grade C) est recommandé comme le suggèrent certaines études [40, 42, 95, 97].

Un traitement intensif suivi d'une GSH pourrait permettre une récupération rénale [20, 80]. Tout de même au stade de l'IR nécessitant la dialyse, la procédure n'induit la récupération de la fonction rénale antérieure que dans 5 à 24 % des cas selon les séries. La principale limite du traitement intensif chez l'insuffisant rénal étant sa toxicité, il s'accompagne d'une morbidité et d'une mortalité accrue [5, 50, 62].

4.3.2. Le syndrome de Fanconi

Le traitement du SF est symptomatique, visant à corriger l'ostéomalacie par une supplémentation en phosphate, en calcium et vitamine D. La correction de l'acidose métabolique améliore les manifestations osseuses et musculaires. La progression de l'IR est lente, moins de 20 % des patients développant une IR terminale (IRT) plus de sept ans après le diagnostic, et elle semble peu influencée par les chimiothérapies classiques de type melphalan-prednisone. L'impact et la tolérance des nouveaux agents (Bortézomib, thalidomide et dérivés) restent à évaluer dans cette maladie [63].

4.3.3. L’Amylose AL

Deux stratégies thérapeutiques sont actuellement envisageables dans le traitement de l’amylose AL : la chimiothérapie intensive avec autogreffe de cellules souches périphériques, et la chimiothérapie conventionnelle incluant de fortes doses de Dexaméthasone en associant au Melphalan. Ils visent à supprimer la production de la CL libre amyloïdogène. Cependant le traitement intensif avec GSH est limité par une morbidité et une mortalité importantes. La chimiothérapie conventionnelle à base de Melphalan et Dexaméthasone utilisée à des fortes doses serait autant efficace que le traitement intensif suivie de GSH avec une moindre toxicité et une survie médiane de 5 ans. Une voie prometteuse était d’utiliser les nouvelles molécules (Thalidomide, Lenalidomide, Bortezomib) disponibles pour le traitement du myélome [27, 37, 43, 44, 91, 98]. L’obtention d’une réponse hématologique conditionne le délai de survenue de l’IRT et la survie en dialyse [27, 38]. Quant à la transplantation rénale au cours de l’amylose AL très peu des données existent, car généralement considéré comme contre-indiquée compte tenu de la sévérité du pronostic (surtout si une atteinte cardiaque existe) et du risque potentiel de récidive sur greffon.

Cependant une série londonienne [83] indique que le pronostic de la greffe rénale chez les patients atteints d’amylose AL est favorable, sous réserve de manifestations extrarénales limitées et d’une prolifération plasmocytaire contrôlée par la chimiothérapie pré-greffe [27]. L’injection de CPHPC chez des patients avec une amylose AL entraîne une déplétion rapide complète du SAP sérique, mais n’a pas d’effet notable sur la régression des dépôts amyloïdes. [13, 15].

À côté du traitement de fond une prise en charge symptomatique est nécessaire. Les traitements habituels de l’insuffisance cardiaque (inhibiteurs cal-ciques, β -bloquants, inhibiteurs de l’enzyme de conversion) sont peu utiles ou dangereux dans les cardiopathies amyloïdes. Les digitaliques sont à utiliser avec prudence, uniquement en cas d’arythmie rapide.

Les médicaments utiles sont les diurétiques de l’anse souvent à forte dose et l’amiodarone dans les troubles du rythme ventriculaire. L’implantation d’un pacemaker peut être utile lorsqu’il existe une bradycardie ou des troubles de conduction symptomatiques. Enfin, la transplantation cardiaque peut être envisagée dans certains cas très spécifiques. Le traitement par diurétique de l’anse est aussi utilisé lorsqu’il existe un syndrome néphrotique.

4.3.4. La MDIM de type Randall

Il est proposé que les patients atteints de MDIM avec un DFGe > 30 mL/min/1,73m² soient traités par schéma à base de Bortézomib. Chez les patients de moins de 65 ans, en bon état général, le traitement intensif avec autogreffe pourra se concevoir en cas de réponse hématologique insuffisante. Les patients avec un DFGe < 30 mL/min/1,73 m² doivent être traités s'il existe une atteinte extra-rénale et/ou un projet de transplantation rénale. Le traitement des patients âgés comorbides avec DFGe < 30 mL/min/1,73 m² doit faire l'objet d'une discussion pluridisciplinaire [26].

La récidive du MDIM sur greffon est assez fréquente pouvant aboutir à sa perte. L'obtention d'une réponse hématologique avant la transplantation rénale soit la condition d'une survie prolongée du greffon en limitant la récidive de la maladie [26, 56].

Les mesures habituelles, visant au contrôle de la pression artérielle et de la protéinurie, à base d'IEC ou ARA2 doivent être mises en place précocement.

Si les différentes techniques peuvent être envisagées, l'indication d'une dialyse péritonéale est à évaluer soigneusement lorsqu'une chimiothérapie est envisagée, en raison du risque infectieux et de dénutrition [26, 35].

4.3.5. Les autres atteintes

Pour les autres atteintes glomérulaires un traitement symptomatique antiproteinurique est indiqué. Un traitement spécifique permettant de réduire la production du clone plasmocytaire améliore l'atteinte rénale, pouvant la faire disparaître dans certains cas [18]

DEUXIEME PARTIE : NOTRE ETUDE

1. Cadre d'étude

L'étude s'est déroulée au niveau des services de Néphrologie, Hémodialyse et Transplantation rénale et de Médecine Interne (unité d'hématologie clinique) du centre hospitalo-universitaire Aristide Le Dantec et du service d'anatomie et de cytologie pathologique de l'hôpital général de grand Yoff. Ces services sont des services universitaires de référence avec une triple mission : de soins, de formation et de recherche scientifique. Ces services sont dirigés par des professeurs titulaires et agrégés de l'Université Cheikh Anta Diop de Dakar.

2. Méthode et population d'étude

2.1. Type d'étude

Il s'agissait d'une étude rétrospective descriptive et analytique qui s'était déroulée sur une période de sept ans allant de Janvier 2010 à Décembre 2016

2.2. Population d'étude

2.2.1. Critères d'inclusions

Nous avions inclus dans cette étude tout(e) patient(e) :

- ✓ Hospitalisé (e) ou reçu(e) en consultation dans les services de Médecine Interne et/ou de Néphrologie
- ✓ chez qui le diagnostic de MM a été porté selon les critères de l'IMWG de 2009 et/ou de 2014 [30, 60, 77]
- ✓ qui présentait une atteinte rénale en rapport avec son myélome, révélé par une insuffisance rénale et/ou une protéinurie avec ou sans hématurie ou leucocyturie.

2.2.2. Critères de non inclusions

Nous avions exclu de l'étude les patients :

- ✓ Dont l'atteinte rénale n'était pas en rapport avec le myélome
- ✓ Avec un MM sans atteinte rénale
- ✓ Dont les dossiers étaient inexploitables

2.3. Paramètres étudiés

2.3.1. Méthode de recueil des données

Le recueil des données s'était effectué à l'aide de fiches pré-imprimées (annexe) à partir des dossiers et registres d'hospitalisation et de consultation mais aussi du registre des ponctions biopsies rénales du service d'anatomie et de cytologie pathologique.

2.3.2. Description des paramètres étudiés

Pour chaque patient nous avions étudié :

- ✓ Les paramètres socio-épidémiologiques : l'âge, le sexe, le lieu de résidence, l'origine géographique, la situation matrimoniale, la profession et le niveau socio-économique
- ✓ Les antécédents et comorbidités : notamment l'existence d'un antécédent médical, chirurgical ou familial, l'existence d'une comorbidité (HTA, diabète, cardiopathie, néphropathie..), la prise de médicaments et produits néphrotoxiques (AINS, phytothérapie, injection de produits de contraste)
- ✓ Les aspects diagnostiques :
 - Cliniques : signes rénaux (circonstances de découverte, constantes, diurèse, œdèmes des membres inférieurs, manifestations d'hypercalcémie tel que les signes digestifs, la polyurie ou la déshydratation, la bandelette urinaire, l'examen des fosses lombaires, signes d'amylose tel que macroglossie, érythème périorbitaire, insuffisance cardiaque, neuropathie périphérique), signes extra-rénaux (l'état général apprécié par le score de l'OMS et l'existence d'une asthénie, amaigrissement et anorexie non sélective , un syndrome anémique, des douleurs osseuses, des fractures pathologiques, des signes neurologiques tel que compression médullaire et sciatalgies, des signes neurosensoriels comme les céphalées , les bourdonnements d'oreilles ou les floues visuels témoignant d'un syndrome d'hyperviscosité)
 - Biologiques : dans le sang (NFS, VS, CRP, TP, TCA, électrophorèse des protéines sériques, immunofixation, dosage pondéral des Ig, rapport κ/λ , la calcémie, la calcémie corrigé, la phosphorémie, l'urée, La créatininémie, La clairance de la créatinine selon MDRD, l'ionogramme sanguin, bicarbonatémie, la bêta2microglobuline, LDH) dans les urines (La protéinurie de 24h, l'électrophorèse des protéines urinaires , immunofixation des PU, HLM, ECBU, sédiment urinaire)
 - Radiologiques : radiographie standard (crane, bassin, thorax, rachis, os long), échographie abdominale TDM, IRM,
 - Anatomo-pathologiques : médurogramme, et ponction biopsie rénale.

En conclusion des aspects diagnostiques le type d'atteinte rénale retenu en définitif était noté.

- ✓ Les aspects pronostiques appréciés par la classification de Salmon et Durie et l'ISS
- ✓ Les aspects thérapeutiques : notamment les mesures symptomatiques (réhydratation, alcalinisation, correction de l'hypercalcémie, biphosphonates, arrêt des néphrotoxiques, hémodialyse) et le traitement de fond (chimiothérapie conventionnelle à base du protocole

Alexanian ou autres)

- ✓ Les aspects évolutifs à trois mois, six mois et un an appréciant la réponse hématologique et la réponse rénale, la survenue de décès, ou la perte de vue.

2.3.3. Définitions des variables opérationnelles

Les variables opérationnelles utilisées dans cette étude étaient définies comme suit :

- ✓ Le niveau socio-économique était jugée élevé si le patient avait une profession stable avec possibilité de prise en charge, moyen si le patient était pris en charge par sa famille et/ou avait une profession de façon irrégulière, bas si le patient était sans profession et impossibilité pour la famille d'assurer une prise en charge.
- ✓ HTA : a été définie par une pression artérielle systolique ≥ 140 mm Hg et/ou une pression artérielle diastolique ≥ 90 mm Hg ou par la prise d'un traitement antihypertenseur.
- ✓ Diabète sucré : Toute personne connue diabétique (sous régime diabétique ou antidiabétiques oraux ou insuline) ou toute autre personne avec la glycémie à jeun, à deux reprises, \geq à 1,26 g/l ou une hémoglobine glyquée \geq à 6,5%.
- ✓ Anurie : diurèse $<$ à 300ml/jour ; oligurie : diurèse entre 300 et 500ml/jour, polyurie : diurèse \geq à 3l/jour
- ✓ Hématurie : la présence de plus de 10.000 hématuries /ml ou 10hematies/mm³
- ✓ Leucocyturie : la présence de plus de 10.000 leucocytes/ml ou 10/mm³
- ✓ La protéinurie était définie par 0,5g/24heures, le syndrome néphrotique par une protéinurie supérieure à 3g/24h à prédominance d'albumine et une albuminémie inférieure à 30g/24heures, la protéinurie était dite tubulaire si elle était faite que des chaînes légères à l'électrophorèse des protéines urinaires ou s'il y'avait une dissociation entre la BU (qui revenait négative) et le dosage pondéral.
- ✓ L'anémie a été définie par un taux sanguin d'hémoglobine inférieur à 12 g/dl chez la femme et inférieur à 13 g/dl chez l'homme.
- ✓ Protéine monoclonale sanguine \geq 30g/l et/ou urinaire \geq à 0,5g/24h
- ✓ Les taux de la calcémie a été ajusté selon l'albuminémie suivant la formule suivante :
$$\text{Calcémie corrigée (mmol/l)} = \text{Calcémie dosée} + [(40 - \text{Albuminémie (g/l)}) \times 0,025]$$

Les valeurs normales se situent entre 88 et 105mg/l.
- ✓ L'atteinte rénale était retenue si elle était liée au myélome et était défini par une créatininémie $>$ 20mg/l (177 μ mol/l) ou une clairance de la créatinine inférieure à 40ml/min et/ou une PU/24h \geq 0,5g/24h avec ou sans hématurie et leucocyturie. La clairance de la créatinine a été calculée à partir de la formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease).

- ✓ Les différents tableaux d'atteintes rénales du myélome étaient retenus devant les arguments, cliniques, biologiques, échographiques et anatomo-pathologiques en accord avec les critères diagnostiques nécessaires pour chaque tableau.

Ainsi La NCM était retenu devant une altération de la fonction rénale, une protéinurie \geq à 0,5g/24h faite de CL, et/ou des cylindres myélomateux dans la lumière des tubules avec une réaction macrophagique tout autour à la PBR.

L'IRA fonctionnelle était définie par l'absence d'altération antérieure de la fonction rénale associée à des signes d'hémoconcentration et d'hypovolémie (pli de déshydratation, hyperportidémie, urée plasmatique / créatininémie plasmatique \geq 100, Osmolarité urinaire (mosm/kg) \geq 500) et une récupération de la fonction rénale après correction de l'hypovolémie.

Les atteintes glomérulaires étaient définis devant un tableau de syndrome de néphropathie glomérulaire (œdème de type rénale, HTA, PU /24h \geq à 2g faite essentiellement d'albumine). Le type d'atteinte glomérulaire était retenu devant les données de la PBR.

- ✓ Maladie rénale chronique : Etait définie par une clairance de la créatinine $<$ 60 ml/min et/ou une protéinurie ($>$ 2+) et/ou une leucocyturie et/ou une hématurie et/ou une anomalie morphologique des reins (réduction de la taille $<$ 80cm de long ou mauvaise différentiation cortico-médullaire ou la présence d'au moins 2 kystes dans chaque rein). Les niveaux d'insuffisance rénale (IR) identifiés étaient classés selon 5 stades en fonction de la clairance de la créatinine :

- Stade I : Clairance \geq 90 ml/min
 - Stade II : Clairance entre 89 et 60 ml/min = IR débutante
 - Stade III : Clairance entre 59 et 30 ml/min = IR modérée
 - Stade IV : Clairance entre 29 et 15 ml/min = IR sévère
 - Stade V : Clairance $<$ 15 ml/min = IR terminale
- ✓ Le pronostic du MM était apprécié par la classification de Salmon et Durie, l'ISS,
 - ✓ La réponse hématologique et rénale au traitement était évaluée selon les critères de l'IMWG (Tableau IV et Tableau V) [30, 77].

2.3.4. Analyse statistique des données

Les données recueillies ont été saisies avec le logiciel SPHINX PLUS² dans sa version 5(V5) à partir d'un masque de données élaboré avec ce même logiciel. L'analyse des données a été faite grâce au logiciel SPSS (Statistical Package for Science Social) version 18.

Les résultats descriptifs ont été exprimés en pourcentage et proportion pour ce qui est de la fréquence des variables qualitatifs. Les variables quantitatifs ont été présentés en moyenne et écart-type.

Les moyennes et les pourcentages ont été comparés à l'aide du test de Student et du test du Khi deux, et du test exact de Fischer, suivant leurs conditions d'applicabilité. Toute différence inférieure à 0,05 a été considérée comme statistiquement significative.

Tableau V : Critères IMWG de réponse hématologique

Réponse complète (RC)	<ul style="list-style-type: none"> IF du sérum et des urines négative ou ratio CLL normal si absence de composant monoclonal détectable et Disparition de tout plasmocytome des tissus mous et Plasmocytose médullaire < 5%
Réponse Complète stricte	<ul style="list-style-type: none"> Critères de RC et Ration CLL normal et Absence de plasmocytes clonaux au myélogramme par immunohistochimie ou immunofluorescence
Très bonne Réponse partielle (TBRP)	<ul style="list-style-type: none"> Ig monoclonale détectable dans le sang et les urines en immunofixation mais non détectable par électrophorèse ou Réduction de $\geq 90\%$ de l'Ig monoclonale sérique (ou de la CL sérique) et l'Ig monoclonale dans les urines < 100 mg/j
Réponse partielle (RP)	<ul style="list-style-type: none"> Réduction $\geq 50\%$ de l'Ig monoclonale sérique et Réduction $\geq 90\%$ de l'Ig monoclonale dans les urines ou < 200 mg/j. Si l'Ig monoclonale n'est pas mesurable, une réduction $\geq 50\%$ de CLL sériques. Si l'Ig monoclonale et les CLL ne sont pas mesurables, une réduction $\geq 50\%$ de plasmocytose médullaire, si initialement $\geq 30\%$. En plus des critères ci-dessus, une réduction de la taille des plasmocytomes des tissus mous de $\geq 50\%$ est nécessaire, si présents avant traitement.
Maladie stable (MS)	Ne répond pas aux critères des RCS, RC, TBRP, RP ou MP
Maladie en Progression(MP)	<ul style="list-style-type: none"> Augmentation de 25%, par rapport à la meilleure réponse obtenue: <ul style="list-style-type: none"> - De l'Ig monoclonale sérique (l'augmentation absolue doit être $\geq 0,5\text{g/dl}$) et/ou - De l'Ig monoclonale dans les urines (l'augmentation absolue doit être $\geq 200\text{mg/j}$) et/ou - De CLL si l'Ig monoclonale n'est pas mesurable (l'augmentation absolue doit être $> 100\text{ mg/l}$) et/ou - De plasmocytose médullaire (le % absolu doit être $\geq 10\%$) Apparition de nouvelles lésions osseuses ou de plasmocytomes ou augmentation de taille des lésions osseuses ou des plasmocytomes préexistants. Apparition d'une hypercalcémie $> 115\text{ mg/l}$ attribuable à la prolifération plasmocytaire.

3. Résultats

3.1. Résultats descriptifs

3.1.1. Prévalence et incidence

Durant la période d'étude, 125 patients ont été suivis ou hospitalisés dans le service de médecine interne et/ou de néphrologie pour un MM. Soixante-sept patients présentaient une atteinte rénale soit 53,6% des patients. L'incidence annuelle de patients avec une atteinte rénale du MM était en moyenne de 9,57 nouveaux patients/ an (Fig 6)

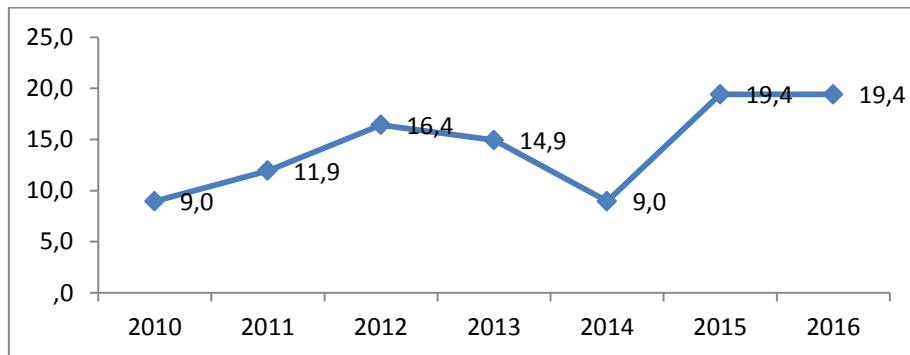


Figure 6 : Incidence des patients avec atteinte rénale du MM

3.1.2. Aspects sociodémographiques

3.1.2.1. L'âge

L'âge moyen des patients était de $57,4 \pm 9,3$ ans avec des extrêmes de 30 et de 80 ans. La tranche d'âge la plus représentée était celle entre 60 et 69 ans (Fig 7).

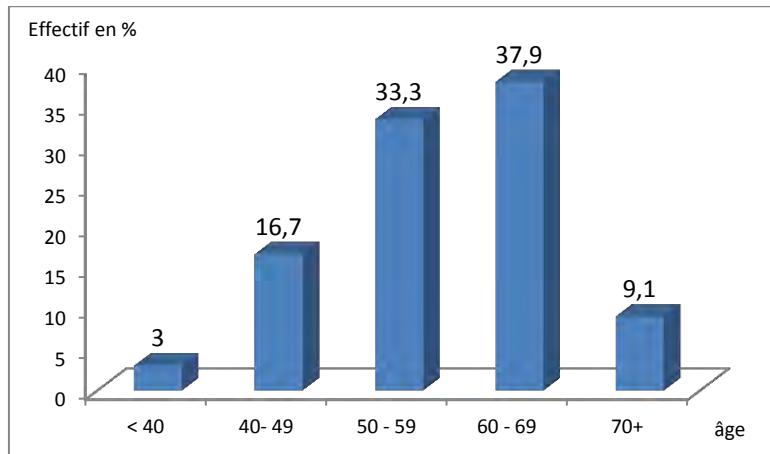


Figure 7 : Répartition des patients selon l'âge

3.1.2.2. Le genre

Il y avait 40 hommes (59,7%) et 27 femmes (40,3%). Le sex ratio (H/F) était de 1,48. La figure 8 représente la répartition des patients selon le genre.

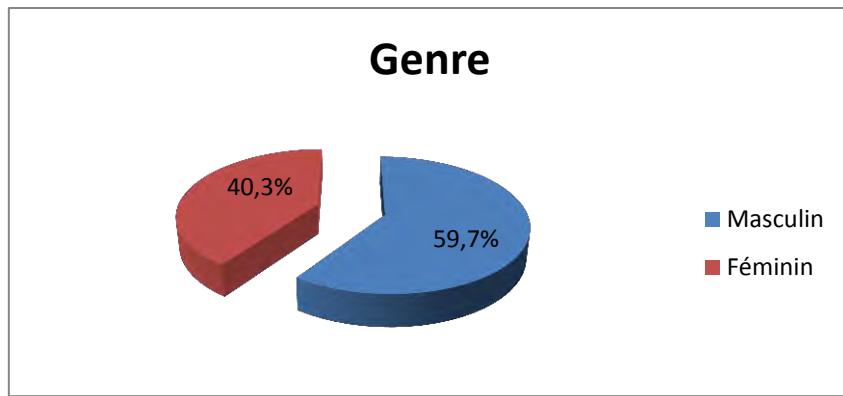


Figure 8 : Répartition des patients selon le genre

3.1.2.3. Situation matrimoniale

Trente et un patients (46,3%) étaient mariés. Il y avait deux célibataires.

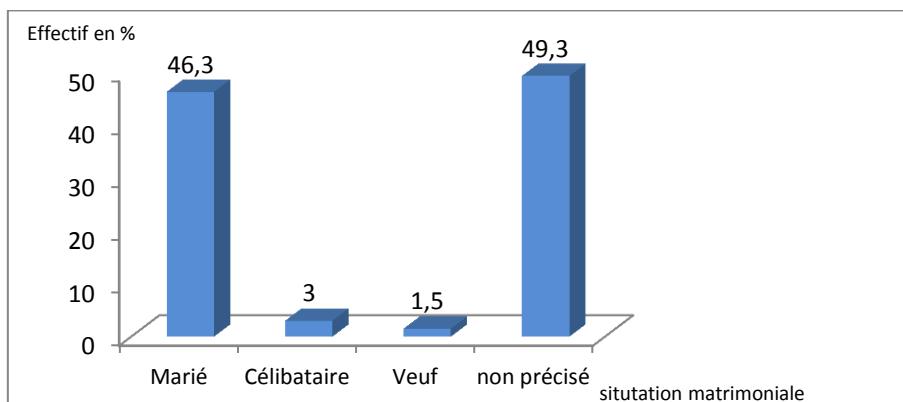


Figure 9 : Répartition de patients selon la situation matrimoniale

3.1.2.4. Profession et niveau socio-économique

Près de la moitié des patients (15) dont la profession était reportée étaient sans emploi. Il s'agissait essentiellement des femmes. Le niveau socio-économique était jugé bas dans 26,9% des cas et moyen dans 22,4% des cas. La profession et le NSE n'étaient pas précisé respectivement chez 34 et 31 patients (Fig 10 et 11)

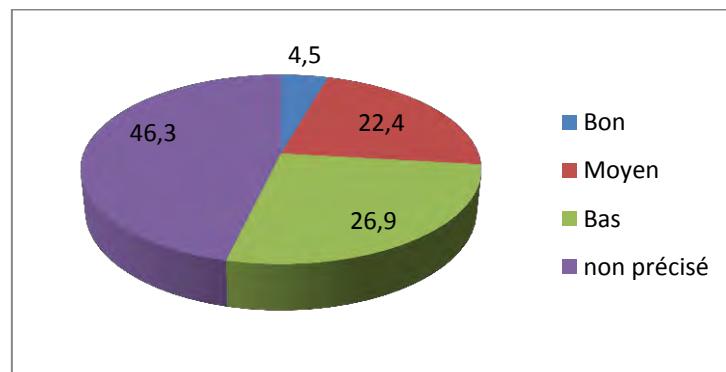


Figure 10 : Répartition des patients selon le NSE

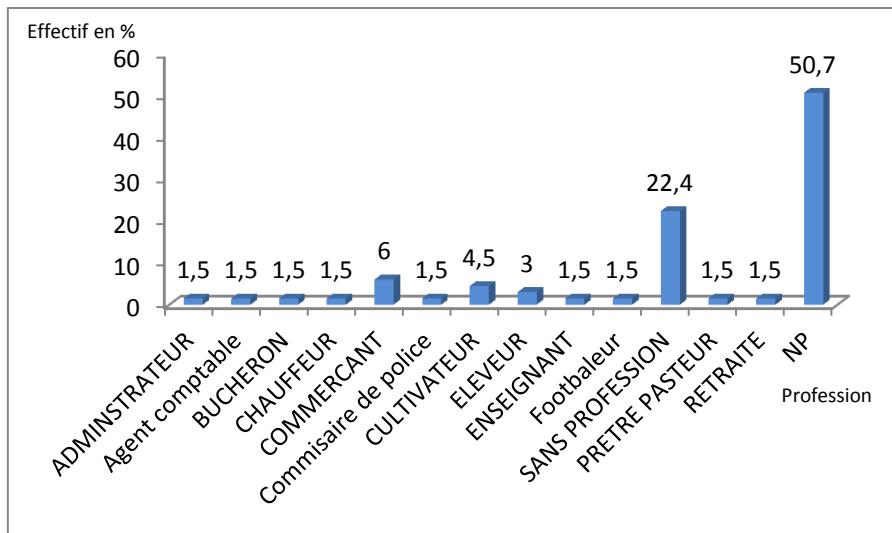


Figure 11 : Répartition des patients selon la profession

3.1.2.5. Origine géographique

La majeure partie des patients (41,8%) étaient originaires de la région de Dakar et de sa banlieue. Cinq (12%) patients résidaient en zone rurale et 39% en zone urbaine (Tableau VI et Fig 12).

Tableau VI : Répartition des patients selon l'origine géographique

	Effectifs	Pourcentage
Dakar	28	41,8
Diourbel	2	3,0
Fatick	2	3,0
Kaolack	2	3,0
Mauritanie	2	3,0
Saint louis	4	6,0
Thiès	2	3,0
Ziguinchor	1	1,5
NP	24	35,8
Total	67	100,0

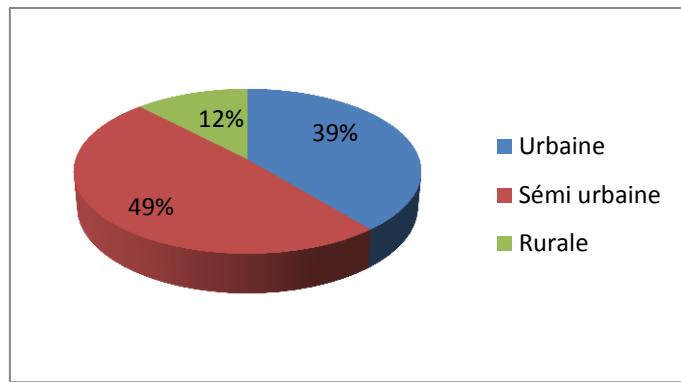


Figure 12 : Répartition des patients selon la zone de résidence

3.1.3. Aspects cliniques

3.1.3.1. Antécédents et comorbidités

Vingt-sept patients (40,3%) présentaient une comorbidité. L'HTA était trouvée chez tous les patients. Trois patients présentaient également un diabète (Fig 13 et Tableau VII).

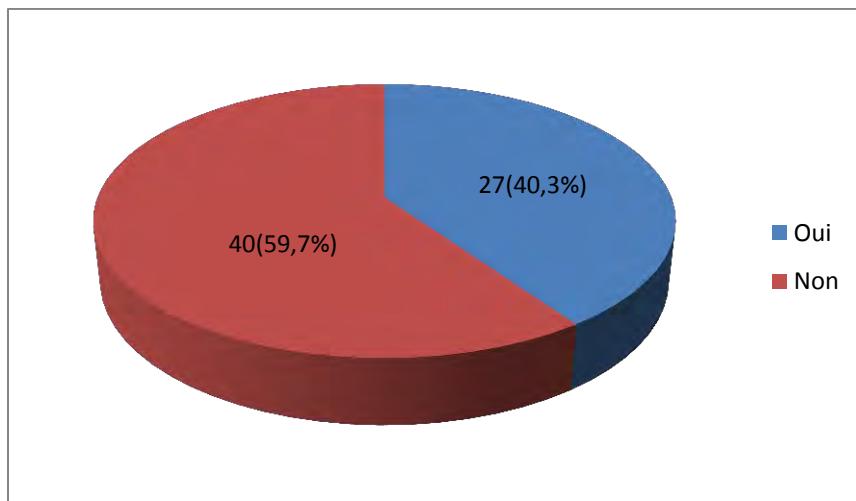


Figure 13 : Répartition des patients selon comorbidités

Tableau VII : Différentes comorbidités

	Effectifs	Pourcentage
HTA	27	40,3
Diabète	3	4,5
cardiopathie	1	1,5
Autres	2	3

3.1.3.2. Prise de produits néphrotoxiques

La prise d'AINS et de phytothérapie traditionnelle était respectivement présente chez 16 et 9 patients (Tableau VIII).

Tableau VIII : Répartition des patients selon la prise des produits néphrotoxiques

	Effectifs	Pourcentage
AINS	16	23,8
Phytothérapie	9	13,4
Injection produit de contraste	3	4,5

La consommation du tabac était trouvée chez 6 (9%) patients avec en moyenne 22 paquets /années et une notion d'éthylisme chez 2(3%) patients. L'exposition à des produits potentiellement toxiques (herbicides, pesticides) était trouvée chez 3 (4,5%) patients.

3.1.3.3. Signes rénaux

❖ Circonstance de découverte

L'atteinte rénale constituait une des circonstances diagnostiques du MM chez 49 (73,1%) patients. Elle était découverte dans le suivi du MM dans 26,9% des cas.

❖ Manifestations cliniques

✓ La pression artérielle :

La pression artérielle systolique moyenne était de $126,88 \pm 22,2$ mmHg avec des extrêmes de 90 et de 180mmHg, la pression artérielle diastolique moyenne était de $77,81 \pm 12,37$ mmHg avec des extrêmes de 50 et de 100mmHg. Douze patients avaient une HTA.

✓ La fréquence cardiaque et la température

En moyenne elles étaient de 96,45 battements cardiaques par minute pour la fréquence et de 37,37 degrés pour la température.

✓ La diurèse

La diurèse était recueillie chez 25 (32,8%) patients. Elle était normale dans 88% des cas, un patient présentait une anurie, et 2 (8%) patients une polyurie.

✓ Des œdèmes des membres inférieurs de type rénal étaient trouvés chez 6 (9%) patients.

✓ **Les manifestations d'hypercalcémies**

Elles étaient présentes chez 25 (37,3%) patients. Il s'agissait dans 19,4% des cas des signes digestifs (vomissement) et d'une déshydratation dans 34,3% des cas. Cette dernière était sévère chez 5 patients et modérée chez 18 patients (Tableau IX).

Tableau IX : Principales manifestations

	Effectifs	Pourcentage
OMI de type rénale	6	8,9
Manifestations d'hypercalcémie	25	37,3
Signes digestifs	13	19,4
Déshydratation	23	34,3

• **La BU**

Elle était réalisée chez 13(19,4%) patients. Elle était positive chez 10 patients. Le tableau X montre les résultats de la BU.

Tableau X : Résultats de la BU.

	Effectifs	Pourcentage
Leucocyturie	6	46,1
Hématurie	4	30,8
Protéinurie	6	46,1

3.1.3.4.Signes extra-rénaux

❖ **Signes généraux**

Les manifestations générales étaient fréquemment trouvées. Une altération de l'état général (asthénie, amaigrissement, anorexie non sélective) était présente chez 89,5% (60) des patients et un syndrome anémique dans 80% des cas. Près de 70% des patients présentaient un score de performance de l'OMS supérieur ou égal à trois (Fig 14 et Tableau XI)

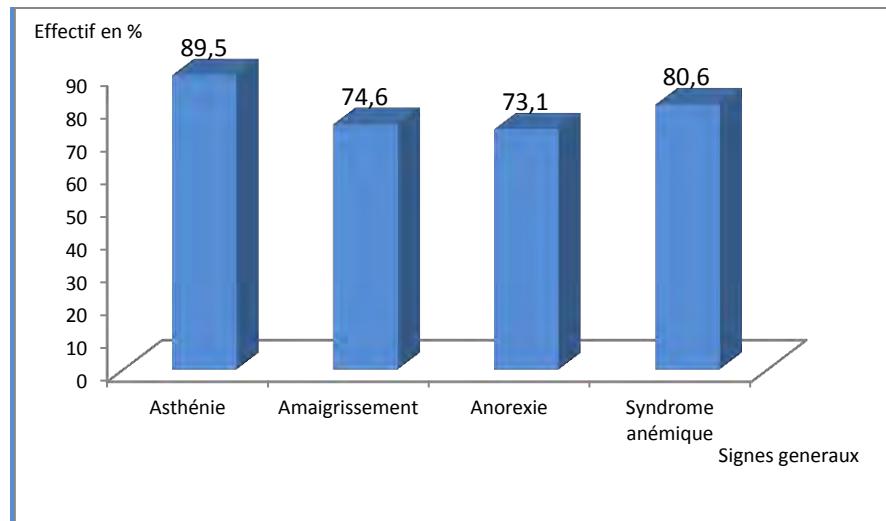


Figure 14 : Fréquence des signes généraux chez les patients

Tableau XI : Répartition des patients selon le score de l'OMS de l'état général

	Effectifs	Pourcentage
1	1	1,8
2	16	28,1
3	34	59,6
4	6	10,5
Total	57	100,0

❖ Signes osseux

Des douleurs osseuses étaient trouvées chez 51 patients, soit une prévalence de 76,1%. Les localisations de ces douleurs sont représentées par la figure 15.

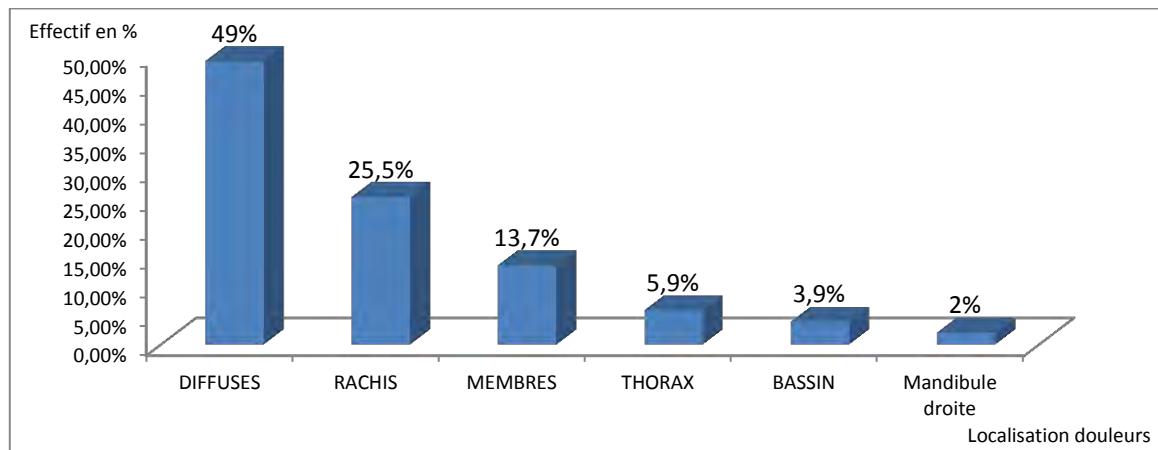


Figure 15 : Localisation des douleurs osseuses

Chez sept (10,4%) patients une fracture pathologique était trouvée. Elle intéressait le col fémoral (3 patients), les bras (3 patients) et les côtes (un patient).

❖ **Signes neurologiques**

Des manifestations neurologiques étaient trouvées chez 17 (25,4%) patients. Il s'agissait dans tous les cas d'une compression médullaire lente.

3.1.4. Aspects paracliniques

3.1.4.1. Biologie

3.1.4.1.1. Dans le sang

• La numération formule sanguine

Le taux moyen d'hémoglobine était de $7,45 \pm 2,4$ g/dl avec des extrêmes de 3,1 et de 13,1 g/dl.

Une anémie était observée dans 92,5% (62 patients) des cas. Elle était normochrome normocytaire chez 55 (88,7%) patients, microcytaire chez 4 patients et macrocytaire chez 3 patients. La figure 16 montre la répartition des patients selon le taux d'hémoglobine.

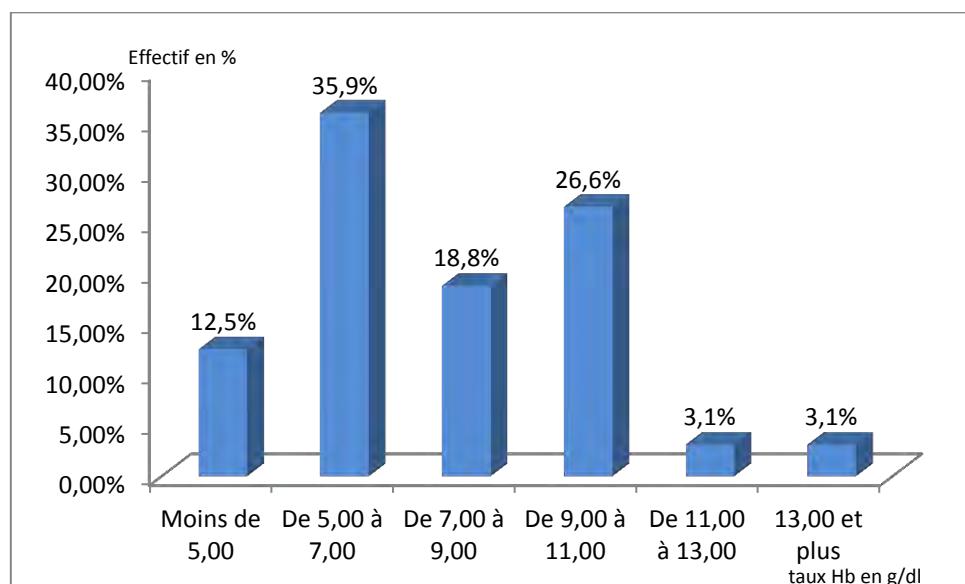


Figure 16 : Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine.

Le taux moyen des globules blancs était de $7,31 \pm 3,81 \cdot 10^3 / \text{mm}^3$ avec des extrêmes de 1,8 et de $20,90 \cdot 10^3 / \text{mm}^3$. Dans 76,9% des cas ce taux était dans les normes (entre 4000 et 10000).

Le taux moyen des plaquettes était de 230830 ± 126944 avec des extrêmes de 18800 et de 583000. Une thrombopénie était observée chez 31,7% des patients.

- **La vitesse de sédimentation et la CRP**

La VS moyenne était de $115 \pm 35,9$ avec des extrêmes de 10 à 160000. En moyenne la CRP était de $47,55 \pm 53,41$ mg/l avec des extrêmes de 3,45 et de 192 mg/l.

- **L'urée et la créatininémie**

Le taux moyen de l'urée était de $1,15 \pm 0,81$ g/l avec des extrêmes de 0,81 et de 4,47 g/l. La créatininémie moyenne était de $60,02 \pm 63,12$ mg/l avec des extrêmes de 3,25 et de 318 mg/l. Près de la moitié des patients (46,9%) avaient un taux compris entre 13 et 50 mg/l (Fig 17).

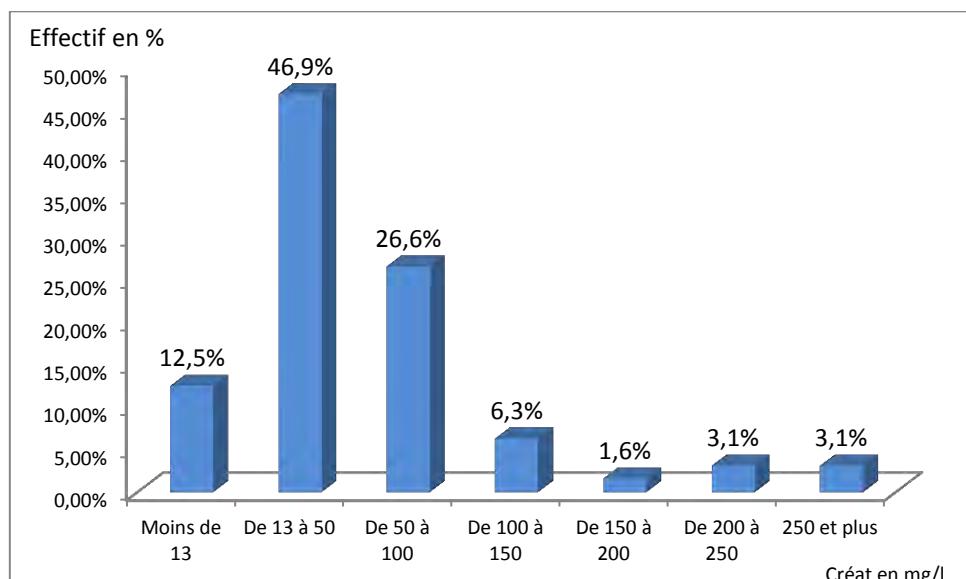


Figure 17 : Répartition des patients selon le taux de la créatinine

- **La Clairance de la créatinine**

En moyenne le DFG (ml/min/1,73m²) était de $23,15 \pm 25,02$ avec des extrêmes de 2 et de 160 ml/min/1,73m². Quarante-deux patients (62,68%) présentaient un DFG inférieur à 30 ml/min/1,73m². La figure 18 représente la répartition des patients en différents stades de la MRC selon le DFG.

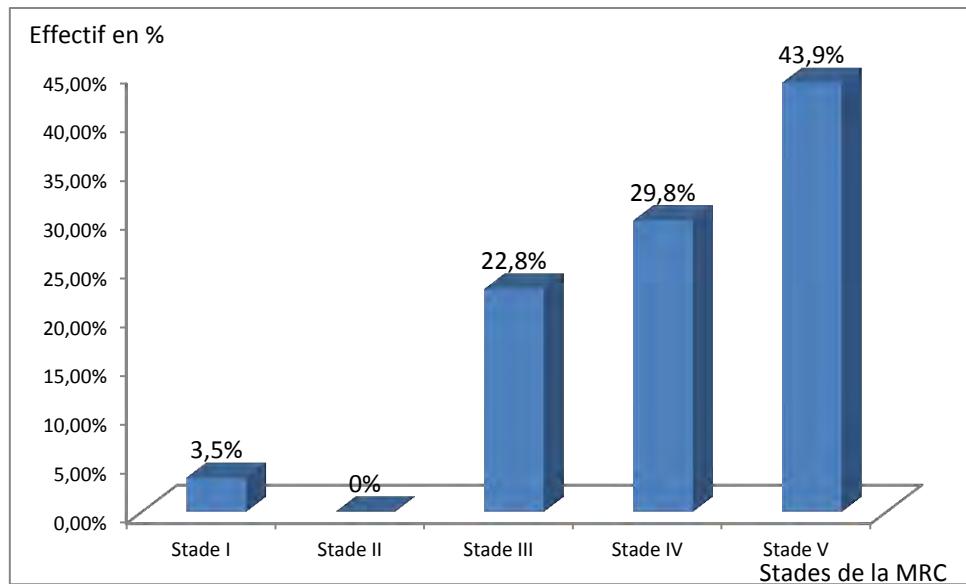


Figure 18 : Répartition des patients selon le DFG.

- **La Calcémie**

La calcémie corrigée était précisée chez 58 patients. En moyenne elle était de $121,63 \pm 26,3$ avec des extrêmes de 65 et de 178,8mg/l. Une hypercalcémie sévère était notée chez 15 (25,9%) patients, alors qu'elle était grave et menaçante dans 27,6% des cas (Tableau XII).

Tableau XII : Répartition des patients selon la calcémie

	Effectifs	Pourcentage
Hypocalcémie (Moins de 88)	5	8,6
Normal	15	25,9
Hypercalcémie Modérée (De 105 à 120)	7	12,1
Hypercalcémie sévère (De 120 à 140)	15	25,9
Hypercalcémie grave (140 et plus)	16	27,6
Total	58	100

- **L'ionogramme sanguin**

L'ionogramme sanguin était réalisé chez 31 patients. En moyenne la natrémie était de $135,41 \pm 5,69$ mmol/l avec des extrêmes de 120 et de 145 mmol/l. Une hyponatrémie était observée dans 38,7% des cas. La valeur moyenne de la kaliémie était $4,23 \pm 1,22$ mmol/l avec des extrêmes de 2,4 et de 6,9 mmol/l. Huit patients (25,8%) présentaient une hypokaliémie (Fig 19).

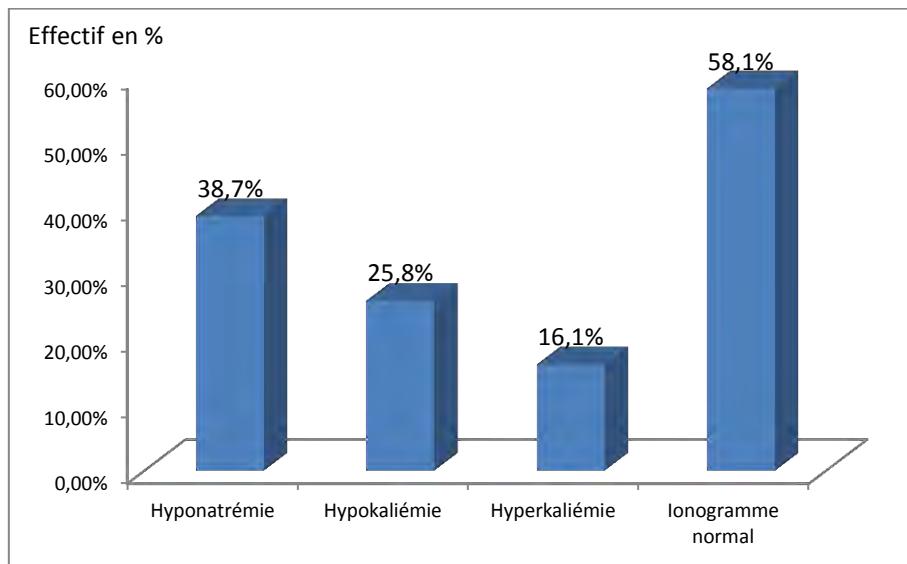


Figure 19 : Répartition des patients selon l'ionogramme sanguin

- **L'électrophorèse des protéines sériques (EPS)**

- **Les protides**

La protidémie moyenne était de $85,82 \pm 21,42$ g/l avec des extrêmes de 47,1 et de 131 g/l. Une hyperprotidémie supérieure à 80 g/l était observée chez 25 (37, 3%) patients.

- **L'albumine**

Le taux moyen d'albumine était de $28,61 \pm 8,34$ avec des extrêmes de 9,1 et de 46,3 g/l. Une hypoalbuminémie était présente chez 34 (50,7%) patients.

- **Les alpha-globulines**

Le taux moyen des $\alpha 1$ -globulines était de $5,44 \pm 4,9$ g/l (extrêmes de 1,2 et de 26,9) celui des $\alpha 2$ -globulines $8,84 \pm 3,37$ g/l avec des extrêmes de 1 et de 15,5 g/l. Une hyper $\alpha 1$ -globulinémie et une hyper $\alpha 2$ -globulinémie étaient trouvées respectivement chez 31% et 29,9% des patients.

- **Les bêta-globulines**

Le taux moyen des β -globulines était de $13,76 \pm 15,23 \text{ g/l}$ avec des extrêmes de 2,4 et de 61,7 g/l. Une hyper bêta-globulinémie était observé chez 19 (28,4%) patients dont 5 avaient un pic monoclonale dans la zone des β -globulines.

- **Les gammaglobulines**

La gammaglobulinémie moyenne était de $35,19 \pm 28,61 \text{ g/l}$ avec des extrêmes de 3 et de 104 g/l. Une hypergammaglobulinémie supérieure à 15 g/l était observé chez 34 patients (50,7%) avec un pic d'allure monoclonale dans la zone des gammaglobulines. Une hypogammaglobulinémie était présente chez 13 (19,4%) patients.

Le tableaux XIII montre la répartition des patients selon l'IEPS.

Tableau XIII : Répartition des patients selon les résultats l'IEPS

	Effectifs	Pourcentage
Hyperprotidémie	25	56,8%
Hypoprotidémie	4	9,1%
Hypoalbuminémie	34	50,7%
Hyperbetaglobulinémie	19	28,4%
Hypogammaglobulinémie	13	19,4%
Hypergammaglobulinémie	34	50,7%

- **L'immunofixation ou l'immunoélectrophorèse des protéines sériques (IEPS)**

Pour déterminer le type d'Ig monoclonales en cause, l'IEPS a été effectué chez 43 (65,1%) patients. Une Ig monoclonale complète était retrouvé chez 33 (76,7%) patients. Il s'agissait d'une IgG dans 28 cas et d'une IgA dans 5 cas. L'IgG était de type Kappa chez 14 patients et Lambda chez les 14 autres.

Une chaîne légère était retrouvée chez 11 patients. Elle était de type Kappa chez 6 patients et Lambda chez 5 patients. Le Tableau XIV montre la répartition des patients selon le type d'Ig monoclonale.

- **La bêta2microglobuline**

Le dosage de la β_2 -microglobuline a été réalisé chez 9 patients. Elle était en moyenne de $18,21 \pm 18,66$ avec des extrêmes de 1,23 à 55,3 mg/l. Elle était élevée chez 8 patients.

Tableau XIV : Répartition des patients selon le type d'Ig monoclonale

Type d'Ig monoclonale		Nombre de malades	Pourcentage
IgG	Kappa	14	20,9%
	Lambda	14	20,9%
IgA	Kappa	4	5,9%
	Lambda	1	1,5%
Chaine légère	Kappa	6	8,9%
	Lambda	5	7,4%
IgD	Lambda	0	0%
IgM	Kappa	0	0%

3.1.4.1.2. Dans les urines

- **Protéinurie de 24heures**

Le dosage pondéral de la protéinurie de 24heures était réalisé chez 59 (88%) patients. Elle était en moyenne de $3,57 \pm 2,81$ g/24h (extrêmes 0 à 11,08g/24h). Plus de 80% des patients avaient une PU/24h \geq à 0,5g/24h. Vingt-neuf (43,3%) patients présentaient une PU/24h \geq à 3 grammes (Fig 20).

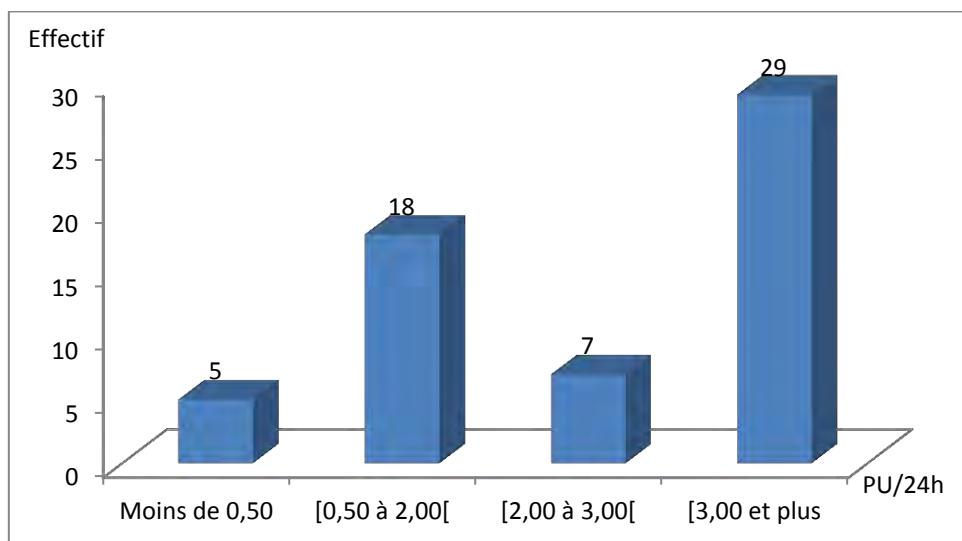


Figure 20 : Répartition des patients selon les données de la PU/24h

La recherche d'une protéinurie de BENCE-JONES était effectuée chez 11 patients. Elle était positive dans tous les cas.

- **Electrophorèse des protéines urinaires (EPU)**

L'EPU était réalisée chez 13 patients. Elle mettait en évidence un profil tubulaire avec un pic gamma chez 9 patients, un profil glomérulaire chez un patient, et un profil mixte (tubulaire et glomérulaire) chez deux patients.

- **L'immunofixation des PU ou IEPU**

L'IEPU a été effectuée chez 7 patients. Elle retrouvait des CL de type Kappa chez 3 patients et Lambda chez 4 patients. Le dosage pondéral des CL urinaires n'était réalisé chez aucun patient.

- **Le compte d'Addis (HLM)**

La recherche d'une hématurie et d'une Leucocyturie était réalisée chez 28 patients. Une hématurie était observée chez 11 (39,28%) patients. Le taux moyen était de 58471 hématies/ml avec des extrêmes de 10481 et de 365625 hématies/ml.

Une Leucocyturie était présente chez 16 (57,14%) patients. En moyenne, elle était de 81335 leucocytes/ml avec des extrêmes de 12000 et de 527300 leucocytes/ml.

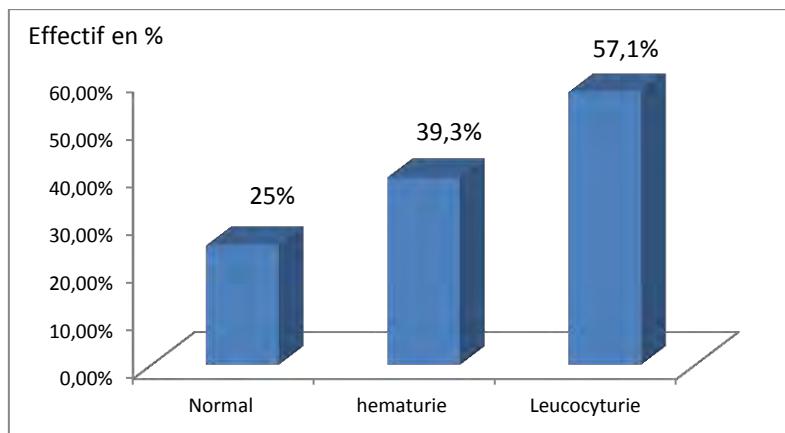


Figure 21 : Répartition des patients selon l'HLM

- **Examen cytobactériologique des urines (ECBU)**

L'ECBU était réalisé chez 24 (35,8%) patients. Dans 87,5% des cas (21 patients) il était stérile. Un germe était isolé chez 3 patients. Il s'agissait d'*Eschérichia Coli* dans deux cas et de *Providentia Stuartii* dans un cas.

3.1.4.2. Imagerie

3.1.4.2.1. Radiologie conventionnelle

Un bilan radiologique comportant une radiographie du crâne, du rachis, du bassin, des os longs et du thorax était réalisé dans respectivement 74,6%, 38,8%, 67,16%, 11,9% et 100% des cas.

Les atteintes observées sont représentées par la Figure 22.

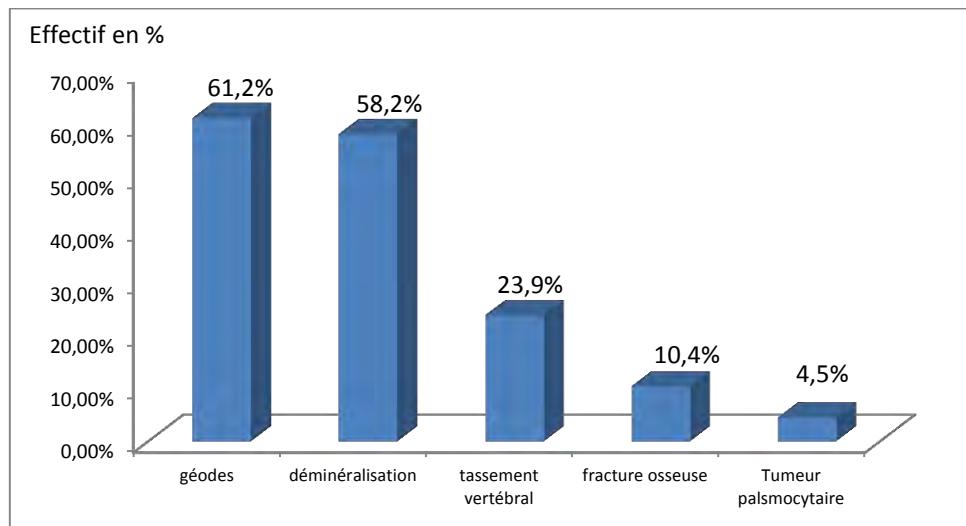


Figure 22 : Répartition des patients selon les lésions osseuses observés

3.1.4.2.2. L'échographie abdominale

Les données de l"échographie abdominale étaient précisées chez 33 (49,3%) patients. Des reins de taille réduite étaient trouvés chez 2 patients. Une mauvaise différenciation corticomédullaire était notée chez 10 patients. Une hépatomégalie était trouvée chez un patient.

3.1.4.2.3. Tomodensitométrie (TDM) et imagerie par résonnance magnétique (IRM)

Une TDM était effectué chez 9 patients et une IRM chez 8 patients. L'IRM trouvait chez 7 patients une compression médullaire et chez un patient une compression de la queue de cheval.

Un nodule hépatique était retrouvé chez un patient et une tumeur gastrique sténosante chez un autre à la TDM.

3.1.4.3. Cytologie et anatomopathologie

3.1.4.3.1. Médullogramme

Une ponction médullaire sternale était effectuée chez 53(79,1%) patients. La plasmocytose médullaire moyenne était de $35,88 \pm 26,88$ avec des extrêmes de 2% et de 96%. Il s"agissait des plasmocytes dysmorphiques.

Quatorze (28%) patients présentaient une infiltration plasmocytaire supérieure à 60%. La figure 23 montre la répartition des patients selon le taux de plasmocytose médullaire.

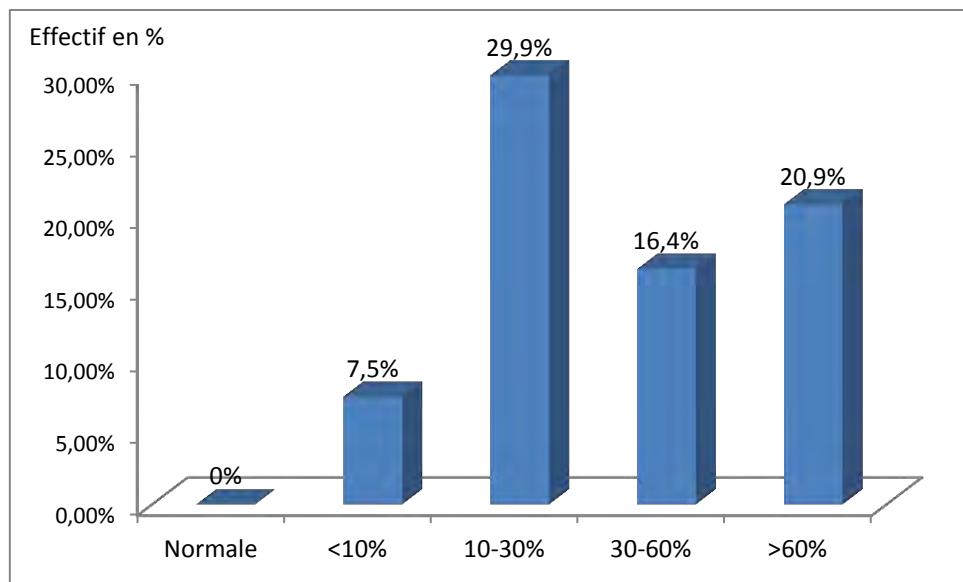


Figure 23 : Répartition des patients selon le taux de plasmacytose médullaire

3.1.4.3.2. Biopsie ostéo-médullaire (BOM)

Une BOM était pratiquée chez 2 patients concluant à une infiltration médullaire. L'indication était un myéogramme non contributif dans les deux cas.

3.1.4.3.3. La ponction biopsie rénale (PBR)

Une PBR a été réalisée chez 15 (22,38%) patients. Les principales lésions rénales retrouvées sont regroupées dans le Tableau XV.

Tableau XV : Lésions rénales à la PBR

	Nombre de patients
Amylose	1
Tubulopathie	13
myéломateuse	
MDIM (Randall)	3
Nécrose tubulaire aigue	1
Glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM)	1
MAT glomérulaire	1
Normal	1

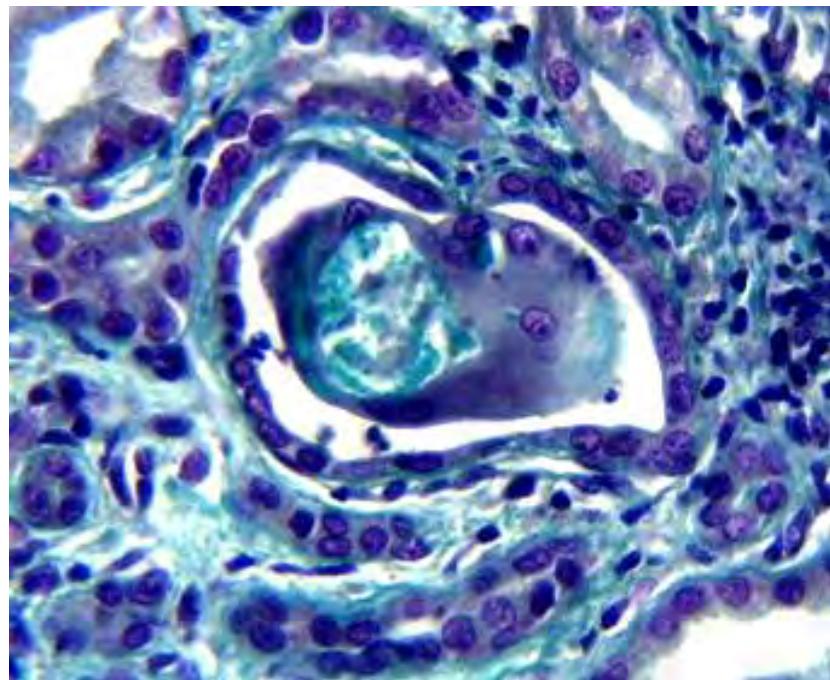


Figure 24 : Biopsie rénale montrant une NCM chez un patient.

Cellule multinucléée (macrophage) englobant un cylindre myélomateux dans un tubule.
Trichrome de Masson x 250 (Avec l'autorisation du Pr C.Dial)

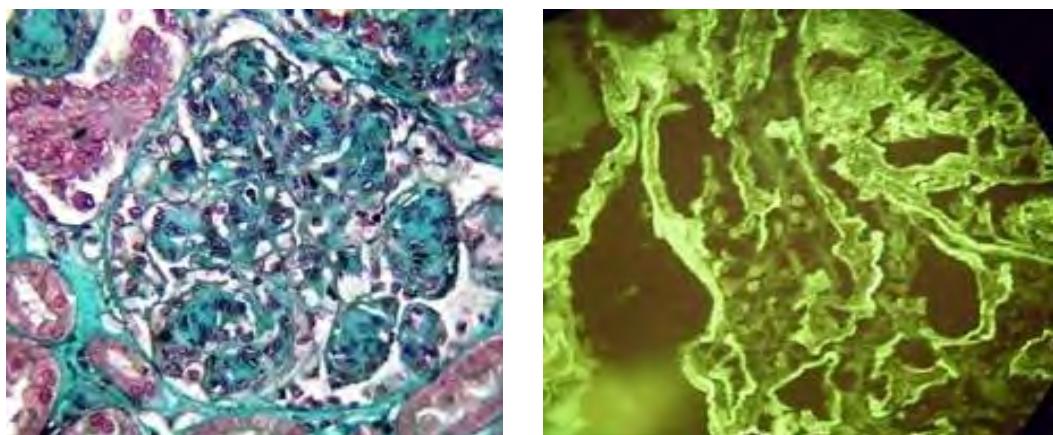


Figure 25 : Biopsie rénale montrant une MDIM chez un patient

A: glomeruloscroze nodulaire ,Trichrome de Masson x400
B: IF : Dépôt de CL κ au niveau glomérulaire et au niveau de la membrane basale tubulaire
(Avec l'autorisation du Pr C.Dial)

Les figures 24 et 25 montrent les lésions histologiques retrouvées chez deux patients.

La tubulopathie myélomateuse était associée à une MDIM (Randall) chez 2 patients, à une MAT glomérulaire chez un patient et à une nécrose tubulaire aigue d'origine toxique (phytothérapie traditionnelle) chez une patiente.

3.1.5. En conclusion : Les différents tableaux d'atteintes rénales

Les atteintes rénales observées étaient une IRA fonctionnelle chez 21(31,34%) patients, une NCM ou tubulopathie myélomateuse chez 53 (79,1%) patients, une NTA chez un patient, une MDIM de CL chez 3 (4,4%) patients, une amylose chez un patient , une MAT glomérulaire chez un patient, une GEM chez un patient et une IRC chez 6 (8,95%) patients.

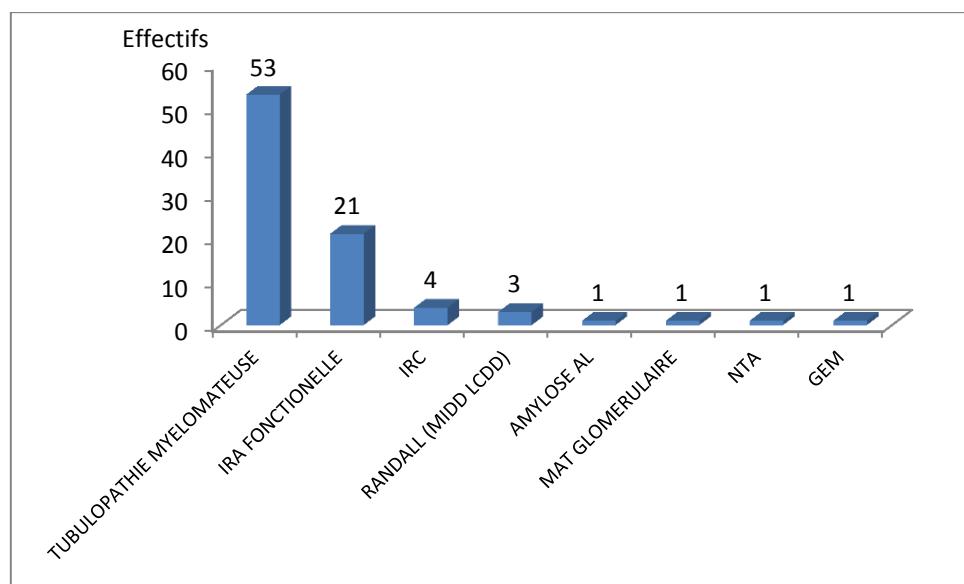


Figure 26 : Différents tableaux d'atteintes rénales

Plusieurs atteintes associées étaient trouvées chez certains patients. Ainsi chez 11 (16,4%) patients l'IRA fonctionnelle était associé à un tableau de tubulopathie myélomateuse. Chez une patiente on trouvait à la PBR une tubulopathie myélomateuse et une NTA toxique.

Une MDIM de type Randall, une GEM et une tubulopathie myélomateuse étaient notées en même temps chez un patient. L'association de MDIM de type Randall et d'une tubulopathie myélomateuse était retrouvée chez un autre patient. La tubulopathie myélomateuse était également associée à un MAT glomérulaire chez un patient et à un tableau d'IRC stade V chez 4 patients (Tableau XVI).

Tableau XVI : Répartition des patients selon les différents tableaux d'atteintes rénales

	Effectifs	Pourcentage
Tubulopathie myelomateuse	34	53,7%
Tubulopathie myelomateuse + NTA	1	1,5%
IRA fonctionnelle	10	14,9%
Tubulopathie myelomateuse + IRA fonctionnelle	11	16,4%
IRC	2	3,0%
Tubulopathie myelomateuse + IRC	4	5,6%
Tubulopathie myelomateuse + Randall (MIDD LCDD) + GEM	1	4,5%
Tubulopathie myelomateuse + Randall (MDIM LCDD)	1	1,5%
Tubulopathie myelomateuse + MAT glomérulaire	1	1,5%
Amylose	1	1,5%
Randall (MIDM LCDD)	1	1,5%
Total	67	100%

3.1.6. Aspects pronostiques

Les patients ont été classés sur le plan pronostique selon la classification de Salmon et Durie et aussi selon l'index pronostique international ou ISS. Cinquante-huit patients (86,56%) ont été classés selon Salmon et Durie ; 91,4% d'entre eux était au stade III et 8,6% au stade II (Fig 25).

Neuf patients ont pu être classés selon l'ISS ; 6 patients étaient au stade III, 2 patients au stade II et un patient au stade I.

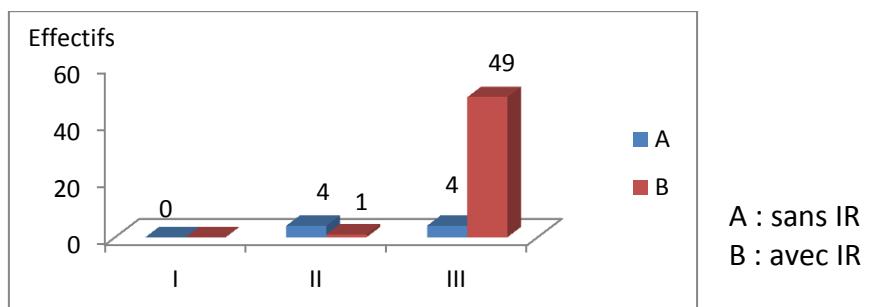


Figure 27 : Répartition des patients en fonction des stades pronostiques de Salmon et Durie

3.1.7. Aspects thérapeutiques

3.1.7.1. Traitement symptomatique

- La réhydratation**

Vingt-neuf (43,3%) patient avaient bénéficié d'une réhydratation. Elle était effectuée par voie parentérale à base de sérum salé isotonique (SSI).

- Alcalinisation**

Elle était réalisée chez 10 (14,9%) patients, soit avec du bicarbonate de sodium par voie orale soit avec de l'eau de Vichy.

- Traitement de la douleur**

Un traitement antalgique était prescrit chez 30 (44,8%) patients. Il s'agissait essentiellement des antalgiques de palier II ou palier III de l'OMS.

- Correction de l'hypercalcémie**

Des mesures de correction de la calcémie étaient entreprises chez tous les patients présentant une hypercalcémie. Une hyperhydratation était faite chez 21 (55,26%) patients, la prescription des biphosphonates en aigu chez 35 (92,1%) patients et le recours à la calcitonine chez 6 (15,78%) patients. L'utilisation des diurétiques de l'anse (Furosémide) n'était trouvée que chez 3 patients (Tableau XVIII).

- Traitement de l'anémie.**

La transfusion d'au moins un culot globulaire était réalisée chez tous les patients avec un taux d'hémoglobine inférieur à 6g/dl. L'utilisation d'EPO n'était trouvée chez aucun patient.

- Biphosphonates**

La prescription de biphosphonates au long cours était trouvée chez 44 patients.

- Hémodialyse**

Le recours à une épuration extra-rénale en particulier l'hémodialyse a été notée chez 8 patients.

- Mesures adjuvantes**

L'arrêt des AINS, d'injection de PDC, d'IEC était noté chez respectivement 12 (17,9%), 15 (22,38%) et 9 (13,43%) patients.

Le tableau XVII et XIX montrent les différentes prises en charge symptomatiques effectuées chez les patients.

Tableau XVII : Types de traitements symptomatiques réalisés

	Effectifs	Pourcentage
Réhydratation IV	29	43,3
Alcanisation des urines	10	14,4
Antalgiques efficace	30	44,8
Correction d'hypercalcémie	38	56,7

Tableau XVIII : Mesures utilisées pour la correction de l'hypercalcémie

	Effectifs	Pourcentage
Biphosphonates	35	87,5
réhydratation	21	52,5
Calcitonine	6	15
Furosémide	3	7,5

Tableau XIX : Autres mesures symptomatiques utilisées

	Effectifs	Pourcentage
Biphosphonates	44	65,6
Arrêt PCI	15	22,4
Arrêt des AINS	12	17,9
ATB	11	16,4
Arrêt IEC	9	13,4
Hémodialyse	8	12

3.1.7.2. Traitement de fond

Un traitement de fond (chimiothérapie et/ou greffe de CSH) a été effectué chez 51 (76,11%) patients :

- Une chimiothérapie à base du protocole d'Alexanian (Melphalan-Prednisone) a été instituée chez 45 patients.
- Le protocole VD (Velcade-Dexaméthasone) a été administré chez un patient
- Deux patients avaient reçu le protocole MPT (Melphalan-Prednisone-Thalidomide)
- le protocole VTD (Velcade-Thalidomide-Dexaméthasone) chez un patient. Ce dernier avait bénéficié par la suite d'une greffe de CSH en France.

- Une greffe de CSH a été également réalisée en France chez deux patients. Les données sur leur chimiothérapie initiale n'ont pas été trouvées (Fig 26).

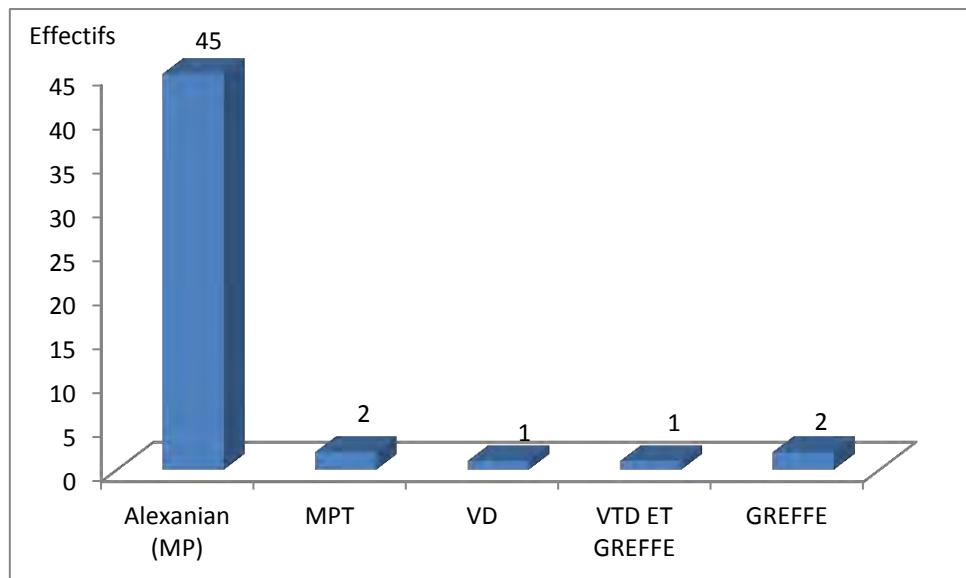


Figure 28 : Répartition des patients selon le protocole reçu

3.1.8. Aspects évolutifs

3.1.8.1. Après 3 mois

- **Sur le plan hématologique :**

Une évaluation hématologique était réalisé chez 14 (20, 89%) patients. Le taux moyen d'hémoglobine était de $8,1 \pm 2,3$ avec des extrêmes de 5,5 à 12g/dl. L'évolution était jugée favorable chez deux patients ; une rémission hématologique complète chez un patient et partielle chez l'autre. Les autres patients présentaient une progression.

- **Sur le plan rénal :**

La fonction rénale a été évaluée chez 16 (23,88%) patients. La créatininémie moyenne était de $25,07 \pm 19,53$ avec des extrêmes de 6,4 et de 61 mg/l. Le DFG moyen était de $58,71 \pm 35,52$ ml/min/1,73m²(extrêmes 11,79 et de 115ml/min/1,73m²).

Une récupération complète était trouvée chez 8 patients, elle était partielle chez 4 patients et une évolution vers l'IRC était notée chez 4 patients.

- **Perdues de vue et décès**

Le taux de décès était 13,4% soit 9 patients dans les trois premiers mois de suivi. Les patients perdues de vue étaient au nombre de 24 soit 35,8%.

3.1.8.2. Après 6 mois

- **Sur le plan hématologique**

La réponse hématologique à 6 mois a été évaluée chez 5 patients. Aucun patient n'a présenté une rémission

- **Sur le plan rénal.**

Cinq patients avaient bénéficié d'un contrôle de la fonction rénale. Seul un patient avait présenté une rémission complète. Une évolution vers l'IRC était notée chez les autres patients. Le DFG moyen était de $37,31 \pm 45,09$ avec des extrêmes de 4,22 et de $115 \text{ ml/min}/1,73\text{m}^2$.

- **Perdues de vue et décès**

Le décès de 2 autres patients était enregistré soit un taux de décès à 16,41% après 6 mois. Le taux de perdue de vue était de 38,8%.

3.1.8.3. Après 1 an

- **Sur le plan hématologique**

La réponse hématologique était évaluée chez 5 patients. Une rémission partielle était notée chez un patient.

- **Sur le plan rénal**

L'évaluation de la fonction rénale était réalisée chez 7 patients. Une récupération complète a été observée chez un patient. Les autres avaient évolué vers une IRC avec mise en hémodialyse chez deux patients.

- **Perdues de vue et décès**

Trente patients (44,8%) étaient perdus de vue après une année de suivi. Le taux de décès était à 16,41% (11 patients).

3.2. Résultats analytiques

Nous avions réalisé un croisement entre les différents paramètres cliniques, paracliniques, évolutifs, pronostiques et la sévérité de l'IR selon le DFG. Le genre masculin, les douleurs osseuses, la déshydratation et l'association de la tubulopathie myélomateuse à une IRC préexistante était statistiquement corrélés à la sévérité de l'insuffisance rénale (Tableau XX).

Tableau XX : Facteurs corrélés à la sévérité de l'IR

		Sévérité de l'IR selon le DFG (Stade IV et/ou V de la MRC)		P
		Oui	Non	
Sexe	Masculin	12 (92,3%)	26(59,1%)	0,026
	Féminin	1(7,7%)	18(40,9%)	
Déshydratation		10 (58,8%)	7(41,2%)	0,025
Douleurs osseuses		15 (60%)	10 (40%)	0,017
Tubulopathie		4 (16%)	21	0,019
myelomateuse + IRC				

Afin de déterminer les facteurs associés à une récupération rénale nous avions comparé les patients qui ont eu une récupération complète ou partielle à ceux dont l'évolution sur le plan rénal n'était pas favorable.

Aucun facteur clinique n'était corrélé à une récupération de la fonction rénale de façon statistiquement significative (Tableau XXI).

Tableau XXI : Facteurs cliniques associés ou non à une récupération rénale

	Récupération	Pas de récupération	p
Age	58,054± 9,7	58,22±9,22	0,244
Masculin	54,50%	60,70%	0,703
Tabac	0%	10,70%	0,255
AINS	80%	63,20%	0,477
Facture pathologique	18,20%	8,90%	0,359
Signes neurologique	36,40%	23,20%	0,36
Syndrome anémique	90,90%	78,60%	0,344
Sd infectieux	28,60%	16,70%	0,539
AEG	100%	87,50%	0,215

Sur le plan biologique l'anémie et l'hyperprotidémie étaient statistiquement corrélées de façon significative à une récupération de la réponse rénale (tableau XXII). Il n'existe pas de différence en ce qui concerne la calcémie, la protéinurie ou encore la créatininémie.

Tableau XXII : Facteurs biologiques associés ou non à une récupération de la fonction rénale

	Récupération	Pas de Récupération	p
Anémie (Hb < 11 g/dl)	63,60%	12,50%	0,0001
Plaquette	237818,18±162284,2	226610,8±123242	0,798
GB	9,01±5,04	6,72±3,2	0,103
CRP	50,11±61,89	46,99±52,22	0,876
Plaquette<150000/mm³	36,40%	30,60%	0,711
Protidémie	98,55±20,51	81,58±20,27	0,021
Albumine	29,99±8,96	28,35±8,29	0,576
moyenne(g/l)			
Albumine<35 g/l	80%	72,50%	0,624
Calcémie corrigée	117,99±33,04	122,49±24,87	0,615
moyenne (mg/l)			
Hypercalcémie	62,50%	50%	0,536
Pu de 24H (g/24h)	2,37±1,87	3,85±2,94	0,116
Créatininémie	69,27±65,77	58,11±63,03	0,598
moyenne (mg/l)			
créatininémie>20 mg/l	18,20%	20,80%	0,847
Clairance de la créatinine	19,02±15,41	23,93±26,49	0,594
ml/min/1,74m²)			
K+>5,5mmol/l	90%	81%	0,522

L'association de la tubulopathie myélomateuse à une IRA fonctionnelle ou à une infection urinaire était de façon statistiquement significative corrélée à une bonne évolution de la fonction rénale (Tableau XXIII).

Tableau XXIII : Atteintes rénales associées ou non à une récupération de la fonction rénale

	Récupération	Pas de récupération	p
Amylose	0%	1,80%	0,655
Tubulopathie myélomateuse + Infection urinaire	9,10%	0%	0,023
Tubulopathie myélomateuse (isolée)	27,30%	55,40%	0,089
Tubulopathie myélomateuse + IRA fonctionnelle	54,50%	8,90%	0,0001
IRA fonctionnelle	18,20%	14,30%	0,74
IRC	0%	10,70%	0,255

La survenue d'un décès était corrélée de façon statistiquement significative aux fractures pathologiques et l'âge. En moyenne les patients décédés étaient âgés de $60,64 \pm 9,49$ ans contre $53,4 \pm 9,71$ pour les autres patients (Tableau XXIV).

Tableau XXIV : Facteurs liées à la survenue d'un décès

	Décès	Non Décès	p
Masculin	45,50%	68,20%	0,208
AINS	100%	60%	0,206
AEG	100%	81,80%	0,131
Fractures pathologique	18,20%	0%	0,039
Syndrome néphrotique	72,70%	81,80%	0,547
Syndrome anémique	90,90%	59,10%	0,061
Signes neurologiques	18,20%	13,60%	0,731
PU>1g/24h	0%	19%	0,139
Tubulopathie myélomateuse	54,50%	45,50%	0,622
Amylose	0%	4,50%	0,473
IRA	18,20%	27,30%	0,566
HB<8,5 g/dl	54,50%	45%	0,611
Albumine<35 g/l	72,70%	72,20%	0,976
K+>5,5mmol/l	100%	77,80%	0,182
Age	60,64±9,49	53,4±9,71	0,051
Clairance de la créatinine (ml/min/1,73m²)	20,33±11,81	21,81±24,11	0,87
Albumine (g/l)	28,26±7,54	30,49±6,97	0,424
CRP (mg/l)	40,46±29,95	32,48±32,16	0,578

4. Discussion

4.1. Limites de notre étude

Il s'agissait d'une étude rétrospective sur 7 ans. La principale limite rencontrée était que certains paramètres de notre enquête n'étaient pas précisés dans les dossiers médicaux des patients. L'absence de ME utile pour le diagnostic de certaines atteintes était aussi une limite.

4.2. Aspects épidémiologiques et sociodémographiques

Le MM est une hémopathie maligne dont les atteintes rénales sont fréquentes. Près des 50% des patients atteints de MM développent une atteinte rénale [12, 62, 63]. La prévalence du MM avec atteinte rénale était de 53,6% dans notre étude. L'incidence annuelle du MM avec atteinte rénale était en moyenne de 9,57 nouveaux patients/ an. Elle était supérieure à celle trouvée par Gorsane en Tunisie [39] (5 cas par an) et par Winearls en Angleterre [94] (7 cas par an). Cette incidence élevée dans notre étude s'expliquerait par un biais de recrutement. En effet les services de référence pour la prise en charge du MM et de ses complications sont situés au CHU Aristide Le Dantec. Le recrutement de nos patients s'était effectué dans lesdits services.

L'âge moyen de nos patients était de $57,4 \pm 9,3$ ans avec des extrêmes de 30 et de 80 ans. La tranche d'âge la plus représentée était celle entre 60 et 69 ans. Les patients de notre étude étaient plus jeunes que ceux des études des pays du nord comme l'Allemagne ou encore la France où respectivement l'âge moyen était de 66 ans et 69 ans [31, 48]. L'espérance de vie élevée dans les pays du nord et la prise en charge médicale optimisée expliquerait cette différence. L'âge de nos patients est à rapprocher de celui des patients des pays en voie de développement comme la Chine [58], l'Inde [79], l'Iran [89] les pays du Maghreb [4, 8, 9, 39] ou encore de l'Afrique subsaharienne [51, 52].

Nous notions une prédominance masculine (59,7%) avec un sex ratio (H/F) de 1,48 comme décrit dans plusieurs études aussi bien dans les pays du nord que dans les pays en voie de développement (Tableau XXV) [4, 8, 9, 31, 48, 52].

Tableau XXV : Age moyen et pourcentages d'hommes dans les différentes séries

	Pays	Age moyen	% hommes
Kleber (2012) [48]	Allemagne	66	73%
Ecotière (2016)[31]	France	69	57%
Shi (2014) [58]	Chine	58.5 ± 10.9	74,4%
Shakuja (2009) [79]	Inde	58.4 ± 11.4	58,2%
Azrouf (2016) [4]	Maroc(Fès	59,8	51,6
Notre étude (2016)	Sénégal	$57,4 \pm 9,32$	(59,7%)

Le niveau socio-économique était jugé bas dans 26,9% des cas et moyen dans 22,4% des cas. Les patients étaient essentiellement (41,8%) originaire de la région de Dakar et près de la moitié d'entre eux (49%) résidaient en zone semi-urbaine. La forte concentration de la population à Dakar et dans sa banlieue expliquerait que la majeure partie des patients proviennent de cette région.

4.3. Aspects cliniques

4.3.1. Antécédents et comorbidités

Vingt-sept patients (40,3%) présentaient une comorbidité. L'HTA était trouvée dans tous les cas. Ces résultats sont à rapprocher de ceux rapportés par Azrouf au Maroc [4], et par Bejaoui [7] en Tunisie où l'HTA était la principale comorbidité trouvée. La prévalence élevée de l'HTA dans la population sénégalaise [85] expliquerait que cette dernière soit la première comorbidité rencontrée chez nos patients. La proportion des patients ayant un diabète (11,11%) dans notre série était inférieure à celle trouvée par certains auteurs [4, 7, 9].

4.3.2. Prise de produits néphrotoxiques et exposition à des toxiques

La prise des certains médicaments modifiant l'hémodynamique intra-rénale comme les AINS ou l'injection des produits de contraste iodé peuvent favoriser la survenue d'une IR au cours du myélome [62]. La prise d'AINS et l'injection des produits de contraste iodée étaient trouvées respectivement dans 23,88% (16 patients) et 4,48% (3 patients) des cas dans notre série contrairement à Azrouf [4] et Bejaoui [7] qui eux notaient respectivement chez 9 (9,5%) patients et un (2%) patient. D'autre part nous notions la prise d'une phytothérapie traditionnelle chez 9 (13,4%) de nos patients. Cette dernière peut entraîner une IR par une toxicité directe sur les tubules rénaux.

L'exposition à certains toxiques comme les pesticides ou herbicides dans certaines professions agricoles sont incriminées dans la survenue du myélome sans que l'on puisse tout de même aboutir à des conclusions définitives [33]. Dans notre étude une exposition à des herbicides ou pesticides était observés chez 3 patients agriculteurs de profession. Au Maroc il était trouvé une exposition à des pesticides ou herbicides dans 19% des cas essentiellement chez les agriculteurs [4]. Il est à souligner que dans notre étude la profession n'était pas précisée dans 50,7% des cas expliquant en partie cette différence. D'autre part une proportion non négligeable de nos patients était sans emploi.

4.3.3. Signes rénaux

L'atteinte rénale était présente au moment du diagnostic dans 79,1% des cas où elle constituait une des circonstances révélant le MM chez nos patients. Ce résultat est globalement similaire à celui d'Azrouf [4] à Fès au Maroc qui trouvait une atteinte rénale concomitante au diagnostic du MM dans 76,8% des cas. Cependant il était largement supérieur au taux observés par Knudsen [49] en Danemark et par Eleutherakis-Papaiakovou [32] en Grèce qui notaient une atteinte rénale au moment du diagnostic du myélome dans respectivement 29% et 31% des cas.

Les signes cliniques sont non spécifique et les différents tableaux cliniques rénaux dépendent du type d'atteinte rénale [15, 57, 63]. Dans notre série une oligo-anurie était notée chez un patient. Dans une étude réalisée en Inde l'oligo-anurie était observée dans 23,6% des cas [79]. Cette différence est probablement liée au fait que la diurèse n'était pas précisée chez la majeure partie de nos patients. Dans sa série, Gorsane [39] trouvait une déshydratation dans 23,4% des cas. Nous notions une proportion plus élevée (34,33%) dans notre étude. La déshydratation est un facteur favorisant la survenue d'une IR fonctionnelle ou d'une tubulopathie myélomateuse. Elle est souvent secondaire à certaines manifestations liées à une hypercalcémie (vomissement, polyurie) [15, 62, 63]. Ces manifestations cliniques étaient retrouvées chez 25 patients dans notre série expliquant la proportion élevée de déshydratation. Une protéinurie, une hématurie et/ou une leucocyturie était retrouvée chez respectivement 6 (8,9%), 4 (5,9%), et 6 (8,9%) patients. Ces résultats sont inférieurs à ceux de Bejaoui [7] qui trouvait une protéinurie dans 73% des cas (27 patients) et une hématurie dans 59% (22 patients) des cas. Cette différence s'expliquerait par le taux de réalisation de la BU qui était de 100% dans sa série. Ce taux était de 13% chez nos patients.

4.3.4. Signes extra-rénaux

Les manifestations extra-rénales sont fréquentes et font partie du tableau clinique du MM [33]. Une altération de l'état général (asthénie, amaigrissement, anorexie) était observée dans 89,5% des cas dans notre série. Ce résultat est corroboré par les données de la littérature. En effet plusieurs auteurs retrouvent l'altération de l'état général à des taux allant de 61,7% à 98% des cas [30, 32, 79]. La proportion des patients qui présentaient des douleurs osseuses étaient de 76,1%. Elles étaient diffuses dans près de la moitié des cas. Ces résultats sont à rapprocher de ceux d'Azrouf [4] et d'Eleutherakis-Papaiakovou [32] qui retrouvait respectivement les douleurs osseuses dans 76,8% et 73,2% des cas. Ces douleurs osseuses sont secondaires aux lésions lytiques liées à la prolifération plasmocytaire au cours du MM [10]. Ces lyses osseuses sont sources de fractures pathologiques.

Lorsque ces dernières siègent au niveau du rachis elles peuvent entraîner des compressions médullaires ou radiculaires. Dans notre série nous notions 17 cas (25,4%) de compressions médullaires.

4.4. Aspects paracliniques

4.4.1. Biologie

4.4.1.1. Dans le sang

❖ La NFS

Une anémie était observée dans 92,5% des cas dans notre série. Elle était normochrome normocytaire chez la plupart des patients. Le taux moyen d'hémoglobine était de $7,45 \pm 2,4$ g/dl avec des extrêmes de 3,1 et de 13,1 g/dl. Ce taux était inférieur à 9 g/dl dans 67,2% des cas. La présence d'une anémie est fréquemment retrouvée dans les études. Elle était constatée dans 85,5% des cas dans la série Sakhija [79], dans 90,5% des cas dans la série d'Azrouf [4], et dans 72,5% dans celle d'Eleutherakis-Papaiakovou [32]. Dans le contexte de MM avec atteinte rénale l'anémie serait d'origine multifactorielle. Elle résulte d'une part de l'infiltration médullaire et l'inflammation systémique induit par le MM et d'autre part par le déficit en EPO secondaire aux atteintes rénales chroniques liées au MM.

Une thrombopénie était trouvée dans 31,7% des cas. Cette proportion est supérieure à celle qui était rapportée par d'Eleutherakis-Papaiakovou [32] en Grèce et qui était de 20,5%. Notre résultat est à rapprocher de celui d'Azrouf [4] au Maroc qui observait une thrombopénie dans 38% des cas.

❖ La fonction rénale

La créatininémie moyenne était de $60,02 \pm 63,12$ mg/l avec des extrêmes de 3,25 et de 318mg/l. Nôtre résultat était assez proche de celui observé par Shi et al [86] qui retrouvait une créatininémie moyenne à $67 \pm 42,21$ mg/l, mais inférieur à celui de Bejaoui [7] où la créatininémie moyenne était à 80,54 mg/l.

Le DFG moyen était de $23,15 \pm 25,02$ avec des extrêmes de 2 et de 160 ml/min/1,73m². Quarante-deux patients (62,68%) présentaient un DFG inférieur à 30ml/min/1,73m². Une étude faite en Allemagne [48] retrouvait des résultats supérieurs au nôtre avec un DFG moyen de 83ml/min/1,73m² et 4% des patients avaient un DFG inférieur à 30ml/min/1,73m².

Au Maroc Azrouf [4] retrouvait un DFG inférieur à 30 ml/min/1,73m² dans 82% des cas et un DFG moyen de $12,5 \pm 11$ ml/min/m², ce qui était inférieur à notre constat. En 2016, l'IMWG a réactualisé les recommandations portant sur le diagnostic et la prise en charge du MM avec atteinte rénale. Cette dernière est définie par une créatinémie supérieure à 20mg/l (177μmol/l) ou une baisse du DFG en dessous de 40ml/min/1,73m² selon MDRD [30]. Nous notions une corrélation significative entre la sévérité de l'IR apprécié en fonction du DFG et le genre masculin ($p=0,026$), la déshydratation ($p= 0,025$), les douleurs osseuses ($p=0,017$), l'association de la NCM à une IRC ($p= 0,019$). Cette corrélation n'a pas été recherché dans les études [4, 32, 39, 79, 89].

❖ La calcémie

La calcémie moyenne était de $121,63 \pm 26,3$ avec des extrêmes de 65 et de 178,8mg/l. La proportion des patients avec une hypercalcémie était supérieure à ce qui est rapportée dans la littérature. Elle était trouvée dans 65,6% des cas. Plusieurs auteurs observaient une hypercalcémie dans des proportions allant de 27,8% à 53,7% [4, 12, 39, 49, 79]. Une hypercalcémie sévère et menaçante supérieure à 140 mg/l (3,5mmol/l) était trouvée chez 16 patients (27,6%). Des taux de calcémie aussi élevées n"étaient pas observés dans les différents études [4, 12, 39, 49, 79]. L"hypercalcémie est la conséquence de l"ostéolyse induite par les cellules myélomateuses. . En effet, ces dernières stimulent la sécrétion de cytokines activatrices des ostéoclastes, telles que l"IL-6, l"IL-1, TNF-β, ou encore les Macrophage Protein Inflammatoire (MIP-1a, MIP-1b) aboutissant à une augmentation de la résorption osseuse avec ostéolyse diffuse ou multifocale. De plus, il existe une dérégulation du système RANK-RANKL-ostéoprotégérine (système essentiel dans l"activation et la différenciation des ostéoclastes) [10].

Cette hypercalcémie peut entraîner des troubles neurologiques, cardiaques mais également digestifs à type de vomissement et rénaux pouvant engendrer une déshydratation et une IR [33].

❖ L'ionogramme sanguin

En moyenne la natrémie était de $135,41 \pm 5,69$ mmol/l (extrêmes de 120 et de 145 mmol/l) et la kaliémie de $4,23 \pm 1,22$ mmol/l (extrêmes de 2,4 et de 6,9 mmol/l). Une hypokaliémie était constatée dans 25,8% des cas, une hyperkaliémie dans 16,1%, et une hyponatrémie dans 38,7%. Ces résultats étaient similaires à ceux trouvés par Bejaoui [7] avec une natrémie moyenne de $136,5 \pm 4$ mmol/l et une kaliémie moyenne $4,5 \pm 0,7$ mmol/l. L'hyponatrémie était retrouvée dans 31% des cas dans sa série. Ces troubles ioniques sont la conséquence de l'atteinte rénale responsable d'une perte de la régulation du milieu intérieur.

❖ L'EPS et l'immunofixation

L'EPS est un examen essentiel. Il met en évidence un pic monoclonal migrant dans la zone des gammaglobulines dans la majeure partie, parfois dans la zone des betaglobulines [61].

En accord avec les données de la littérature la plupart des patients (50,7%) dans notre série avaient un pic monoclonal dans la zone de gammaglobulines et 7,4% dans la zone des betaglobulines.

Dans notre étude une hyperprotidémie était trouvée dans 56,8% des cas, une hypoalbuminémie dans 50,7%, une hyperbetaglobulinémie dans 28,4% et une hypergammaglobulinémie dans 50,7% des cas. Le même constat a été fait dans d'autres études [7, 9].

L'immunofixation ou IEPS permet de préciser le type d'Ig monoclonale. Au cours du MM le composant monoclonal le plus fréquemment mis en évidence est l'IgG (50 à 60%), suivi de l'IgA (15 à 20%), puis de des CL (15%). Les myélomes à IgE et IgD sont très rares [6, 61, 68]. Nous trouvions une IgG dans 65,11% des cas et une IgA dans 11,62%. Une CL seule était retrouvée dans 25,58% (11 patients) des cas. Elle était de type Kappa chez 6 patients et de type Lambda chez 5 patients. Nos résultats sont concordants avec les données rapportés par plusieurs auteurs [12, 48, 86]. Tout de même certains auteurs observaient une fréquence des IgA plus élevée que celle des IgG [49]. Dans ces différentes études, comme dans notre série, la proportion des patients avec un myélome à CL était importante, le plus souvent supérieur à 20% des cas. En effet les MM à CL se compliquent d'avantage d'atteintes rénales expliquant cette proportion élevée.

4.4.1.2.Dans les urines

La PU/24h était en moyenne de $3,57 \pm 2,81$ g/24h (extrêmes 0 et de 11,08g/24h). Plus de 80% des patients avaient une PU/24h \geq à 0,5g/24h et dans 43,3% des cas elle était supérieure à 3g/24h. Notre résultat est à rapprocher de celui d'Eleutherakis-Papaiakovou [32] qui trouvait une PU/24h \geq à 0,5g/24h dans 70,6% des cas dont 41,9% avait une PU/24h $>$ à 2g/24h. Une protéinurie de Bence-Jones positive était trouvée dans 16,4% des cas chez nos patients. Ce résultat était inférieur au constat rapporté par plusieurs auteurs [4, 29, 86] qui observait une PBJ positive dans des proportions allant de 27 à 84% des cas. Cette différence s'expliquerait par la faible proportion des patients ayant bénéficié de la recherche d'une PBJ dans notre série.

L'IEPPU a été effectué chez 7 patients. Elle trouvait des CL de type Lambda chez 4 patients et de type Kappa chez 3 patients.

Une prédominance de l'isotype Lambda était également constatée par Blade et al [12] contrairement à Knudsen et al [49] qui notaient une prédominance de l'isotype Kappa. Le nombre faible des patients ayant bénéficié d'une IEPPU dans notre étude s'explique par les difficultés financières des patients.

4.4.2. Imagerie

Une imagerie conventionnelle comportant au moins une radiographie du crâne et/ou bassin et/ou rachis et/ou os longs et/ou thorax a été réalisée dans tous les cas. Elle mettait en évidence des lésions lytiques dans 61,20% des cas, une déminéralisation dans 58,20%, des tassements vertébraux dans 23,9%, une fracture pathologique dans 10,44% et une tumeur plasmocytaire dans 4,5% des cas. Ces résultats sont supérieurs à ceux observés par certains auteurs [79, 12] où les lyses osseuses étaient mises en évidence chez 20 à 24% des patients. Par ailleurs notre constat est superposable aux données d'autres études où l'atteinte osseuse était trouvée dans 60 à 70% des cas [4, 32]. Les lésions radiologiques font partie des critères diagnostiques et pronostiques du MM symptomatique [60, 77].

La TDM et l'IRM ne sont pas systématiques. Elles peuvent être indiquées devant certaines complications. Chez nos patients la TDM et l'IRM avaient été effectuées chez respectivement 9 (13,4%) et 8 patients (11,94%), essentiellement devant des tableaux de compressions médullaires ou de la queue de cheval. Azrouf [4] avait effectué une IRM ou TDM dans 23% des cas dans sa série, essentiellement devant une compression médullaire.

L'IMWG 2014 préconise la réalisation de l'IRM pour détecter très tôt les lésions osseuses à un stade où les radiographies conventionnelles peuvent être négatives à défaut [77].

4.4.3. Aspects cytologiques et anatomopathologiques

4.4.3.1. Médurogramme et BOM

La plasmocytose médullaire moyenne était de $35,88 \pm 26,88\%$ (extrêmes de 2% et de 96%). Elle était supérieure à 60% chez 14 (28%) patients. Notre résultat est similaire à celui observé dans certaines études [4, 48]. Cependant dans d'autres études [39, 65] il était observé une plasmocytose plus importante que celle de nos patients. Dans une étude coréenne une plasmocytose supérieure à 70% était trouvée chez 26% des patients [72].

Une BOM peut être indiquée lorsque le médurogramme n'est pas concluant. Chez nos patients elle a été réalisée dans 2 (2,98%) cas où le prélèvement de la moelle était dilué. Dans d'autres séries elle a été effectuée dans plus de 10% des cas [4, 7]. Cette différence s'expliquerait par le taux d'échec bas dans la réalisation du médurogramme dans notre étude. En effet ce dernier était effectué par les hématologues au niveau du laboratoire de cytologie et biologie hématologique.

4.4.3.2. La Ponction biopsie rénale

La PBR a été réalisée dans 22,38% (16 patients) des cas. La proportion observée dans notre étude était comparable à celle des études réalisée au Maghreb [4, 39]. Elle était cependant inférieure aux données rapportées en Inde par Sakhija [79], et en Chine par Shi [86].

La proportion des patients ayant eu une biopsie rénale dans ces études était respectivement de 50% et de 39,7% des cas [79, 86].

Les lésions observées étaient : une NCM (13 cas), une MDIM (3cas), une amylose (1 cas), une NTA (1 cas), une GEM (1 cas) et une MAT glomérulaire (1 cas). La biopsie était normale chez un patient. Ce constat est corroboré par les données de la littérature.

En effet la NCM est la première lésion rénale retrouvée à la biopsie rénale comme observée par plusieurs auteurs dans leurs séries [4, 65, 39, 79, 86,].

Dans notre série, plusieurs lésions rénales pouvaient être retrouvées en même temps chez un patient. L'association d'une NCM et NTA (1cas), NCM et MAT glomérulaire (1 cas), NCM et MDIM (1 cas). Une triple atteinte (NCM, MDIM, et GEM) était observée chez un patient. Dans l'étude de Nasr [65] portant sur une large série de la mayo clinic, l'association d'une NCM et d'une MDIM type Randall était décrite chez 5 patients. Il était également rapporté la présence d'une MDIM et d'une amylose de façon concomitante chez 2 patients.

La MDIM était trouvée chez 3 patients dans notre étude. Les CL déposées au niveau des glomérules étaient de type Kappa chez 2 patients et de type Lambda. Ce résultat est en accord avec les données de la série de la Mayo clinic.

Une MDIM était trouvée chez 41 (22%) des patients. Dans 70,7% (29 patients) le type de CL déposé était de type Kappa [65]. La prédominance de dépôt de CL de type Kappa dans la MDIM s'expliquerait par leurs propriétés physico-chimiques qui favoriseraient leurs dépôts [26].

4.5. Les différents tableaux d'atteintes rénales

Les différents atteintes rénales observées dans notre étude étaient une IRA fonctionnelle (21 (31,3%) patients), une NCM ou tubulopathie myélomateuse (53 (79,1%) patients), une NTA (un patient), une MDIM de CL (3 patients), une amylose (un patient), une MAT glomérulaire (un patient), une GEM (un patient) et une IRC (6 patients).

Ces différents tableaux étaient intriqués chez certains patients. Ainsi la NCM était associée à une IRA fonctionnelle dans 11 (16,4%) cas, une NTA dans 1 cas, une MAT glomérulaire dans un cas, une MDIM dans un cas, une MDIM et une GEM dans un cas, et une IRC dans 4cas. Nos résultats sont concordants avec les données de la littérature [32, 39, 62, 63, 65]. La principale atteinte rénale du MM est la tubulopathie myélomateuse.

Cette fréquence élevée pourrait être expliquée par la multitude des facteurs (déshydratation, PCI, AINS, IEC, MM à forte masse tumorale) pouvant favoriser sa survenue [62, 63]. Gorsane et al [39] trouvaient dans leur étude des atteintes assez comparables à celles de notre série.

Il est à souligner la faible fréquence de l'amylose AL dans notre étude. Ce résultat confirme les données de l'étude de Niaouro [67] à Dakar sur les amyloses rénales, qui ne trouvait aucun cas d'amylose AL. Cette faible proportion s'expliquerait par la faible fréquence de MM à CL lambda dans notre étude, ces dernières étant souvent impliquées dans les dépôts amyloïdes [44, 91].

Aucun cas de syndrome de Fanconi n'était trouvé chez nos patients. Dans la série de la mayo clinic cette rareté était également soulignée [65]. Le SF surviendrait plus souvent dans le MM de bas grade et dans les GMSI que dans le MM à forte masse tumorale dont les autres atteintes rénales sont plus fréquentes [15, 63].

Les autres atteintes glomérulaires (GOMMID, GN fibrillaire pseudo-amyloïde) n'étaient pas trouvées dans notre étude. La recherche de ces atteintes nécessite l'utilisation d'un ME en anatomopathologie rénale [15, 91]. Ce dernier n'est pas disponible dans notre contexte.

4.6. Aspects pronostiques

Selon la classification de Salmon et Durie 91,4% des patients étaient au stade III et 8,6% au stade II. L'essentiel des patients avaient ainsi un MM de forte masse tumorale [33], ce qui expliquerait la proportion élevée de l'anémie, des lésions osseuses, et de la NCM. Notre résultat est comparable à celui de Gorsane [39], de Blade [12] et d'Azrouf [4] qui retrouvaient un MM au stade III dans respectivement 83,4%, 87% et 91,6% des cas.

Dans plusieurs études [29, 32, 48, 72] la classification pronostique des patients s'était effectuée selon l'ISS. Dans notre étude 9 (13,4%) patients avaient pu être classé selon l'ISS. Compte tenu de l'accessibilité financière de nos patients, le dosage de la beta2microglobuline, indispensable pour effectuer la classification selon l'ISS, n'était pas effectué chez la majeure partie d'entre eux.

4.7. Aspects thérapeutiques

4.7.1. Traitement symptomatique

Le traitement symptomatique vise à corriger les facteurs favorisant la survenue de l'atteinte rénale. Dans notre étude 43,3%, des patients avaient bénéficié d'une réhydratation et 14,9% une alcalinisation des urines.

Nos résultats étaient inférieurs à ceux de Blade [12], de Gorsane [39] et de Bejaoui [7]. En effet les mesures symptomatiques doivent être systématiques. Une réhydratation et le maintien d'une diurèse alcaline limitent la précipitation des CL et leurs agrégations avec la protéine de Tham-Horsfall [62, 63].

Les moyens de correction de l'hypercalcémie utilisés dans notre étude étaient : une hyperhydratation (21 patients), les biphosphonates (35 patients), calcitonine (6 patients), furosémide (3 patients). Ces mêmes mesures étaient globalement utilisées dans différents études [4, 7, 9, 39, 79]. Cependant nous notions, contrairement à certains auteurs [7, 12, 39] que le recours aux biphosphonates était plus fréquent dans notre étude. Leur utilisation doit être cependant prudente en cas d'IR. En effet leurs élimination se fait essentiellement par voie rénale. Leur accumulation peut entraîner entre autre une néphrotoxicité mais aussi induire une ostéopathie adynamique chez les patients avec une IRC [69, 73].

Les douleurs osseuses étaient prises en charge avec des antalgique de palier II et/ou III selon l'OMS, comme effectué dans plusieurs études [4, 7, 39].

Une radiothérapie antalgique était effectuée dans certaines études à des proportions variables [7, 39]. Dans notre étude, aucun patient n'avait reçu une radiothérapie antalgique. La difficulté d'accès à cette thérapeutique dans notre contexte expliquerait cette différence.

Dans notre étude une hémodialyse était effectuée chez 8 (11,9%) patients. Notre résultat est à rapprocher du même constat observé dans d'autres études [39, 79]. En Iran la réalisation de l'hémodialyse était beaucoup plus fréquente, allant jusqu'à près de 50% des patients [89]. Le recours à la dialyse dépend de la gravité de l'IR et des complications métaboliques trouvées. Ces complications peuvent être différentes selon les études.

La correction de l'anémie était réalisée par la transfusion sanguine lorsque le taux d'hémoglobine était inférieur à 6 g/dl. Aucun de nos patients n'avait bénéficié d'EPO compte tenu de la cherté de ce produit dans notre contexte.

L'arrêt des médicaments modifiant l'hémodynamique intra-rénale (AINS, IEC) et l'évitement des produits néphrotoxiques sont recommandés [30]. Ces mesures ont été recommandées dans notre étude dans 13,4% à 22,4% des cas.

4.7.2. Traitement de fond

Dans notre étude, 51 (76,1%) patients avaient bénéficié d'un traitement de fond. La majeure partie d'entre eux soit 88,23% (45 patients) des cas avaient reçu le protocole Alexanian (MP). Le protocole VD a été administré chez un patient, MPT chez 2 patients, et VTD chez un patient. Une greffe de moelle a été réalisée chez 3 patients.

Le constat de notre étude était assez comparable aux données des études effectuées dans les pays en voie de développement. Le protocole MP ou M-Dex était le plus souvent utilisé dans plus de 50% des cas [39, 79, 86].

Dans les pays développés, les protocoles à base de Bortezomib et/ou d'immunodulateurs (Thalidomide, Lenalidomide, Pamalidomide) constituaient l'indication première des MM avec atteinte rénale [24, 29, 45, 62, 82, 96]. Cette différence est en rapport avec le coût de ces médicaments difficilement accessible à nos patients du fait de l'absence d'une couverture médicale. Cependant les recommandations de l'IMWG 2016 indiquent comme chimiothérapie de première intention les protocoles à base de Bortezomib dans les MM avec atteintes rénales. Il s'agit d'une recommandation de grade A [30]. Ces recommandations résultent d'une part de l'efficacité de ces nouvelles thérapeutiques à induire une réponse hématologique mais aussi rénale et de leurs moindres toxicités rénales ne nécessitant pas d'adaptation à la fonction rénale en ce qui concerne le Bortezomib, le Thalidomide et le Pamalidomide. D'autre part le Melphan nécessite une réduction de la dose de 25 à 50% lorsque le DFG est inférieur à 30ml/min/1,73m² pouvant réduire son efficacité [30, 36, 62, 89].

Ces recommandations suggèrent également que l'association d'un traitement antimyélomateux et des techniques d'épuration extra-rénale (hémodialyse de haute perméabilité ou plasmaphérèse) serait bénéfique au cours du MM avec atteinte rénale comme démontré par certaines études [42, 95, 96].

Dans notre étude 3 (4,4%) patients avaient bénéficié d'une greffe de moelle en France. Notre résultat est similaire à celui de Soleymanian [89] en Iran qui retrouvait une greffe de CSH dans 5% (3 patients) des cas. Cependant, la greffe de moelle chez les patients myélomateux avec atteinte rénale est limitée par la toxicité du traitement d'induction responsable d'une morbidité et mortalité élevée [5, 50, 62].

4.8. Aspects évolutifs

Nous avions évalué le suivi jusqu'à une année après le diagnostic.

Sur le plan hématologique, une rémission complète était notée chez un seul patient, une rémission partielle chez 2 (3%) patients. Nos résultats étaient inférieurs à ceux d'Azrouf [4] qui observait une rémission complète dans 7,7% et une rémission partielle dans 23,1% des cas.

Sur le plan rénal, une rémission complète a été observée chez 8 patients (11,94%) et une rémission partielle chez 5 (7,46%) patients. Notre résultat est comparable au constat de Gorsane [39] et de Sakhija [79] qui trouvaient une rémission rénale dans respectivement 11,11% et 12, 72% des cas. D'autres auteurs trouvaient cependant une réponse rénale (complète ou partielle) dans des proportions allant de 50% à 77% des cas [29, 72, 86]. L'utilisation des thérapeutiques à base de Bortezomib dans ces études pourrait expliquer la meilleure réponse rénale observée.

Nous avions comparé dans notre étude les patients chez qui nous notions une réponse rénale (complète ou partielle) et les autres. Une récupération rénale était statistiquement corrélée à un taux d'hémoglobine inférieur à 11g/dl ($p = 0,0001$), à une hyperprotidémie ($p= 0,021$), l'association de la tubulopathie à une infection urinaire ($p=0,023$) ou IRA fonctionnelle ($p=0,0001$). Aucun facteur corrélé statistiquement à l'absence d'une récupération rénale n'était trouvé. Dans l'étude d'Azrouf [4] l'existence d'une IRA était corrélée à une récupération confirmant nos résultats où l'association d'une IRA fonctionnelle à une NCM était associée à une meilleure récupération. Une rémission hématologique, des fortes doses de Dexaméthasone et l'utilisation du Bortezomib étaient associées à une récupération rénale dans la série de Dimopoulos et al [29] et dans celle de Park et al [72].

Le taux de décès était de 16,4% (11 patients) dans notre série. Ce taux est inférieur à celui observé par Sakhija en Inde [79] qui était de 40% et par Soleymanian [89] en Iran qui relevait un taux de décès de 45,6%. Ce taux relativement bas dans notre étude s'expliquerait par le délai d'évaluation. Dans l'étude de Soleymanian [89] le suivi était en moyenne de 32 mois. Il est à déplorer, que dans notre étude, le taux des patients perdus de vue était de 44,8% expliquant également ce faible taux de décès. En effet il est difficile de statuer sur ce qu'il en était advenu de ces patients. L'existence de fractures pathologiques ($p=0,039$) était statistiquement corrélée à la survenue de décès chez nos patients. Les patients décédés étaient également en moyenne plus âgées ($60,64\pm9,49$ an contre $53,4\pm9,71$ an) sans significativité nette ($p= 0,051$). Certains auteurs soulignent que l'âge avancé, l'altération de l'état général, les lésions lytiques osseuses, l'anémie, la sévérité de l'IR, le taux élevée de la $\beta2$ -microglobuline, l'hypercalcémie et la thrombopénie sont associées à une survie moindre [32]. La survenue d'une atteinte rénale constitue en elle-même un facteur de mauvais pronostique [12, 15, 62].

CONCLUSION

Les atteintes rénales au cours du myélome multiple peuvent être définies comme l'ensemble des manifestations cliniques et paracliniques secondaire à une atteinte rénale en rapport avec le myélome multiple. Le myélome multiple (MM) ou maladie de Kahler est une hémopathie maligne caractérisée par une prolifération clonale de plasmocytes tumoraux envahissant la moelle hématopoïétique. Ces plasmocytes malins entraînent la sécrétion d'une immunoglobuline (Ig) monoclonale ou d'un fragment d'immunoglobuline monoclonale (le plus souvent chaîne légère). Les atteintes rénales sont des complications assez fréquentes au cours du MM. Elle surviendrait dans plus de 50% des cas selon les études [15, 62, 63]. Le MM entraîne des atteintes tubulaires rénales dont la forme type est la néphropathie à cylindres myélomateuses ou tubulopathie myélomateuse, mais également un syndrome de Fanconi. Des atteintes glomérulaires à dépôts organisés (Amylose AL, glomérulonéphrite immunotactoïde ou microtubulaire, glomérulonéphrite fibrillaire pseudo-amyloïde, glomérulonéphrite des cryoglobulines) ou à dépôts non organisés (MDIM anciennement appelé syndrome de Randall, glomérulonéphrite proliférative à dépôt non organisé d'Ig monoclonale) sont également induites par les Ig monoclonales produites en excès au cours du MM [15, 63].

Plusieurs études ont été effectuées en Europe [12, 31, 48], en Amérique [64, 65], en Asie [79, 86, 89] ou encore dans les pays du Maghreb [4, 14, 39] pour décrire les différents aspects des atteintes rénales et d'en apprécier la fréquence.

Au Sénégal, des observations sur des atteintes rénales particulières du MM ont été rapportées [25]. Cependant, à notre connaissance aucune étude n'avait été effectuée sur les atteintes rénales du MM. Nous avons ainsi réalisé cette étude avec pour objectifs de décrire et d'analyser les aspects épidémiologiques, diagnostiques, pronostiques, thérapeutiques et évolutifs des atteintes rénales au cours du MM.

Il s'agissait d'une étude rétrospective, descriptive et analytique sur une période de 7 ans allant du 01 Janvier 2010 au 31 Décembre 2016. Cette étude s'était déroulée dans les services de Néphrologie-Hémodialyse-Transplantation rénale et Médecine Interne (unité d'hématologie clinique) du centre hospitalo-universitaire Aristide Le Dantec et du service d'anatomie et de cytologie pathologique de l'hôpital général de grand Yoff.

Nous avons inclus dans cette étude tout(e) patient(e) chez qui le diagnostic de MM a été porté en accord avec les critères de l'IMWG de 2009 et/ou de 2014 et qui présentait une atteinte rénale en rapport avec son myélome, révélé par une insuffisance rénale et/ou une protéinurie avec ou sans hématurie ou leucocyturie.

Au terme de notre étude nous avons obtenu les résultats suivants :

➤ **Sur le plan épidémiologique :**

Durant la période d"étude 125 patients ont été diagnostiquées pour un MM parmi lesquels 67 avaient une atteinte rénale soit une prévalence de 53,6% des patients. L"incidence annuelle de patients avec une atteinte rénale du MM était en moyenne de 9,57 nouveaux patients/ an. L"âge moyen de nos patients était 57,4 ans avec des extrêmes de 30 et 80 ans. Il existait une prédominance masculine (59,7%) avec un sex ratio (F/H) de 1,48. Le niveau socio-économique était jugée bas dans 26,9% des cas et moyen dans 22,4% des cas. La majeure partie des patients (41,8%) étaient originaires de la région de Dakar et de sa banlieue.

➤ **Sur le plan clinique**

Vingt-sept patients (40,3%) présentaient une comorbidité. L"HTA était trouvé chez tous les patients. Trois patients présentaient également un diabète et une patiente une cardiopathie. La prise d"AINS, de phytothérapie traditionnelle et d"injections de produits de contraste iodées était respectivement présente chez 16, 9 et 3 patients. L"exposition à des produits potentiellement toxiques (herbicides, pesticides) était trouvée chez 3 (4,5%) patients.

L"atteinte rénale constituait une des circonstances diagnostiques du MM chez 49 (73,1%) des patients. Elle était découverte dans le suivi du MM dans 26,9% des cas. La pression artérielle systolique moyenne était de $126,88\text{mmHg}\pm22,2$ et la pression artérielle diastolique moyenne de $77,81\pm12,37$. Douze patients avaient une HTA.

La diurèse était recueillie chez 25 (32,8%) patients. Elle était normale dans 88% des cas, un patient présentait une anurie, et 2 (8%) patients une polyurie.

Des œdèmes de type rénal étaient retrouvés chez 6 (9%) patients. Les manifestations d"hypercalcémie étaient présentes chez 25 (37,3%) patients. Il s"agissait dans 19,4% des cas des signes digestifs (vomissement) et d"une déshydratation dans 34,3% des cas. Cette dernière était sévère chez 5 patients et modérée chez 18 patients. La bandelette urinaire était réalisée chez 13(19,4%) patients. Elle était positive chez 10 patients, mettant en évidence une protéinurie dans 6 cas, une hématurie dans 4 cas et une Leucocyturie dans 6 cas.

Les manifestations extra-rénales étaient fréquemment retrouvées. Une altération de l"état général (asthénie, amaigrissement, anorexie non sélective) était présente chez 89, 5% (60) des patients et un syndrome anémique dans 80% des cas.

Les douleurs osseuses étaient retrouvées chez 51 patients, soit une prévalence de 76,1%. Chez sept (10,4%) patients, une fracture pathologique était retrouvée. Une atteinte neurologique à type de compression médullaire était retrouvée chez 17 (25,4%) patients.

➤ **Sur le plan paraclinique :**

Le taux moyen d'hémoglobine était de $7,45 \pm 2,4$ g/dl avec des extrêmes de 3,1 et de 13,1 g/dl. Une anémie était observée dans 92,5% (62 patients) des cas. Elle était normochrome normocytaire chez 55(88,7%) patients.

La créatininémie moyenne était de $60,02 \pm 63,12$ mg/l avec des extrêmes de 3,25 à 318mg/l. En moyenne le DFG (ml/min/1,73m²) était de $23,15 \pm 25,02$ avec des extrêmes de 2 à 160 ml/min/1,73m². Quarante-deux patients (62,68%) présentaient un DFG inférieur à 30ml/min/1,73m². Nous notions une corrélation significative entre la sévérité de l'IR appréciée en fonction du DFG et le genre masculin ($p=0,026$), la déshydratation ($p= 0,025$), les douleurs osseuses ($p=0,017$), l'association de la NCM à une IRC ($p= 0,019$).

La calcémie corrigée était de $121,63 \pm 26,3$ avec des extrêmes de 65 à 178,8mg/l. Une hypercalcémie sévère était notée chez 15 (25,9%) patients.

A l'électrophorèse des protéines sériques, la plupart des patients (50,7%) avaient un pic monoclonal dans la zone de gammaglobulines et 7,4% dans la zone des betaglobulines. La protidémie moyenne était de $85,82 \pm 21,42$ g/l avec des extrêmes de 47,1 à 131 g/l et l'albuminémie de $28,61 \pm 8,34$ avec des extrêmes de 9,1 à 46,3 g/l. Une hyperprotidémie était trouvée dans 56,8% des cas, une hypoalbuminémie dans 50,7%, une hyperbetaglobulinémie dans 28,4% et une hypergammaglobulinémie dans 50,7% des cas.

A l'immunofixation nous trouvions une IgG dans 65,11% des cas et une IgA dans 11,62%. Une CL seule était retrouvée dans 25,58% (11 patients) des cas. Elle était de type Kappa chez 6 patients et de type Lambda chez 5 patients.

La PU/24h était en moyenne de $3,57 \pm 2,81$ g/24h (extrêmes de 0 et de 11,08g/24h). Plus de 80% des patients avaient une PU/24h \geq à 0,5g/24h et dans 43,3% des cas elle était supérieure à 3g/24h. Une proteinurie de Bence-Jones positive était trouvée chez 11 patients.

L'IEPU a été effectué chez 7 patients. Elle retrouvait des CL de type Kappa chez 3 patients et Lambda chez 4 patients.

Une hématurie était observée chez 11 patients et une leucocyturie chez 16 patients. En moyenne il y'avait 58471 hématies/ml (extrêmes de 10481 et de 365625 hématies/ml) et 81335 leucocytes/ml (extrêmes de 12000 et de 527300 leucocytes/ml).

Le bilan radiologique mettait en évidence des lésions lytiques dans 61,20% des cas, une déminéralisation dans 58,20%, des tassements vertébraux dans 23,9%, une fracture pathologique dans 10,44% et une tumeur plasmocytaire dans 4,5% des cas.

L'échographie abdominale était précisée chez 33 (49,3%). Elle trouvait une atrophie rénale chez 2 patients et une mauvaise différenciation corticomédullaire chez 10 patients.

La plasmocytose médullaire moyenne était de $35,88 \pm 26,88$ avec des extrêmes de 2% et de 96%. Quatorze (28%) patients présentaient une infiltration plasmocytaire supérieur à 60%.

La PBR a été réalisé dans 22,38% (16 patients) des cas. Les lésions observées étaient : une NCM (13 cas), une MDIM (3cas), une amylose (1 cas), une NTA (1 cas), une GEM (1 cas) et une MAT glomérulaire (1 cas). Plusieurs lésions rénales pouvaient être trouvées en même temps chez un malade. L'association d'une NCM et NTA (1cas), NCM et MAT glomérulaire (1 cas), NCM et MDIM (1 cas). Une triple atteinte (NCM, MDIM, et GEM) était observée chez un patient.

➤ **Les différents tableaux d'atteintes rénales**

Les atteintes rénales observées étaient une IRA fonctionnelle (21 (31,3%) patients), une NCM ou tubulopathie myélomateuse (53 (79,1%) patients), une NTA (un patient), une MDIM de CL (3 patients), une amylose (un patient), une MAT glomérulaire (un patient), une GEM (un patient) et une IRC (6 patients). Ces différents tableaux étaient intriqués chez certains patients. Ainsi la NCM était associée à une IRA fonctionnelle dans 11 (16,4%) cas, une NTA dans 1 cas, une MAT glomérulaire dans un cas, une MDIM dans un cas, une MDIM et une GEM dans un cas, et une IRC dans 4cas.

➤ **Sur le plan pronostique**

Cinquante-huit patients (86,56%) ont été classés selon Salmon et Durie ; 91,4% d'entre eux était au stade III et 8,6% au stade II. Neuf patients avaient pu être classés selon l'ISS ; 6 patients étaient au stade III, 2 patients au stade II et un patient au stade I.

➤ **Sur le plan thérapeutique**

Environ 43,3% des patients avaient bénéficié d'une réhydratation et 14,9% une alcalinisation des urines. Un traitement antalgique était prescrit chez 30 (44,8%) patients. Les moyens de correction de l'hypercalcémie utilisés étaient : une hyperhydratation (21 patients), les biphosphonates (35 patients), calcitonine (6 patients), furosémide (3 patients).

Dans note étude une hémodialyse était effectuée chez 8 (11,9%) patients. L'arrêt des AINS, d'injection de PDC, d'IEC était retrouvé chez respectivement 12, 15 et 9 patients.

Un traitement de fond (chimiothérapie et/ou greffe de CSH) a été effectué chez 51 (76,11%) patients.

La majeure partie d'entre eux soit 88,23% (45 patients) des cas avaient reçu le protocole Alexanian (MP). Le protocole VD a été administré chez un patient, MPT chez 2 patients, et VTD chez un patient. Une greffe de moelle a été réalisée chez 3 patients.

➤ **Sur le plan évolutif**

Sur le plan hématologique, une rémission complète était notée chez un seul patient, une rémission partielle chez 2 (3%) patients.

Sur le plan rénal, une rémission complète a été observée chez 8 patients (11,94%) et une rémission partielle chez 5 (7,46%) patients. Une récupération rénale était statistiquement corrélée à un taux d'hémoglobine inférieur à 11g/dl ($p =0,0001$), à une hyperprotidémie ($p= 0,021$), l'association de la tubulopathie à une infection urinaire ($p=0,023$) ou IRA fonctionnelle ($p=0,0001$).

Le taux de décès était de 16,4% (11 patients). L'existence de fractures pathologiques ($p=0,039$) était statistiquement corrélées à la survenue de décès chez nos patients. Les patients décédés étaient également en moyenne plus âgés ($60,64\pm9,49$ an contre $53,4\pm9,71$ an) sans significativité nette ($p= 0,051$).

Trente patients soit 44,8% des cas étaient perdus de vue.

RECOMMANDATIONS

Pour améliorer la prise en charge des patients avec atteintes rénales du MM nous formulons les recommandations suivantes :

➤ **Aux autorités sanitaires et hospitalières**

- Rendre accessible et disponible les médicaments ayant prouvé leur efficacité de leur tolérance au cours du MM avec atteinte rénale
- Rendre possible la réalisation des examens paracliniques utiles pour le diagnostic (immunofixation, l'IF, le ME) et le suivi des patients
- Améliorer le système d'archivage des dossiers médicaux

➤ **Aux soignants**

- Remplir dûment les dossiers médicaux (consultation, hospitalisation)
- Réaliser systématiquement une BU à chaque consultation d'un patient avec un MM
- Effectuer régulièrement l'évaluation de la fonction rénale, une PU/24h ou un ratio protéinurie/créatinurie, et un sédiment urinaire
- Prescrire une alcalinisation des urines et une bonne hydratation
- Effectuer des staffs pluridisciplinaires (Hématologue, Interniste, Rhumatologue et Néphrologue) pour une prise en charge collégiale et efficiente
- Etablir des protocoles des soins et de chimiothérapie efficace et accessible pour les patients
- Informer et éduquer sur le risque de toxicité rénale des certaines classes médicamenteuses mais également de la phytothérapie
- Continuer la recherche clinique des atteintes rénales du MM avec des études prospectives

**REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES**

1. Adnouni A, Fadili C M W, Laouad I

Atteinte rénale au cours du myélome multiple : résultat d'une étude monocentrique au CHU Mohammed-VI de Marrakech

Nephrol Ther 2015 ;11 : 338–406

2. Alexanian R, Dimopoulos M.

The treatment of multiple myeloma

N Engl J Med 1994; 330:484–9.

3. Avet-Loiseau H, Facon T, Daviet A et al

14q32 translocations and monosomy 13 observed in monoclonal gammopathy of undetermined significance delineate a multistep process for the oncogenesis of multiple myeloma. Intergroupe Francophone du Myélome.

Cancer Res. 1999 ; 59 : 4546 – 4550

4. Azrouf I,

Atteintes rénales au cours du myélome multiple à propos de 95 cas

These méd, Fès, 2016 ; N°140

5. Badros A, Barlogie B, Siegel E et al.

Results of autologous stem cell transplant in multiple myeloma patients with renal failure.

Br J Haematol 2001;144:822–9.

6. Beaumont-Epinette M-P, Moreau C, Besnard S et al.

Heavy/light chain specific immunoglobulin ratios provides no additional information than serum proteins electrophoresis and immunofixation for the diagnosis and the followup of intact immunoglobulin multiple myeloma patients

Pathol. Biol, 2015; 63(4 -5):215 -221

7. Bejaoui S.

Atteintes rénales au cours du myélome multiple : résultats d'une étude comparative

These méd, Tunis 2014

8. Bennani-Guebessi N, C. Ahomadegbe C, et S. Zamiati S

Manifestations rénales au cours du myélome

J. Afr. Cancer, 2014; 6(3): 145 – 149

9. Ben-Tebba I.

Rein et myélome multiple: Prévalence, facteurs de risque et pronostic.

Thèse méd, Marrakech, 2013.

10. Berenson James R.

New Advances in the Biology and Treatment of Myeloma Bone Disease

Semin Hematol 2001 ; 38 : 15 – 20

11. Bergsagel P. L.

Translocations 14q32 : trace d'un événement oncogénique critique? : in va Workshop international sur le myélome multiple

Publications Med. Inter. 1995 : II

12. Blade J, Fernandez-Llama P, Bosch F, et al.

Renal failure in multiple myeloma: presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution.

Arch Intern Med 1998; 158:1889–93.

13. Bodin K, Ellmerich S, Kahan MC et al.

Antibodies to human serum amyloid P component eliminate visceral amyloid deposits.

Nature 2010; 468:93–7.

14. Bouataya S, Hizem Y, Ben Youssef F et al

Myélome multiple : aspect clinique, diagnostic biologique et pronostic

j.mmbio 2013 ; 28, 30-35

15. Bridoux F, Delbes S, Sirac C et al.

Atteintes rénales des dysglobulinémies : avancées diagnostiques et thérapeutiques

Presse Med. 2012; 41: 276–289

16. Bridoux F, Desport E, Frémeaux- Bacchi V et al.

Glomerulonephritis with isolated C3 deposits and monoclonal gammopathy: a fortuitous association?

Clin J Am Soc Nephrol 2011; 9:2165-74.

17. Bridoux F, et al.

Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance

Kidney Int 2015; 87(4): 698–711

18. Bridoux F, Hugue V, Coldefy O et al.

Fibrillary glomerulonephritis and immunotactoid (microtubular) glomerulopathy are associated with distinct immunological features.

Kidney Int 2002 ; 62 : 1764–75

19. Burmester GR, Pezzutto A

Développement et différenciation des lymphocytes B. In: Atlas de poche d'immunologie. Bases, analyses biologiques, pathologies. 2ème édition (2005).

Paris: Flammarion Médecine-Sciences. p.22-35

20. 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.

21. Casassus P.

Traitements du myélome multiple.

EMC- Paris (Elsevier- Masson-SAS) Hématologie 2013;8(1):1-16

22. Celesti O, Clavio M, Poggi A et al.

The association of cyclophosphamide and dexamethasone in advanced refractory multiple myeloma patients.

Haematologica 1997; 82:351-3

23. Centre de statistiques sur le cancer – American cancer society
Myeloma [consulté le 30/11/2016]
Disponible à partir de l'URL :
<https://cancerstatisticscenter.cancer.org/#/cancer-site/Myeloma>

24. Chanhan-Khan AA, Kaufman JL, Mehta J et al.
Activity and safety of bortezomib in multiple myeloma patients with advanced renal failure: a multicenter retrospective study.
Blood 2007;109:2604–6.

25. Cisse MM, Fall S, Lemrabott AT et al.
Light Chain Deposition Disease in Black African, Report of Three Cases from Senegal
Nephrol Therapeutic 2013, S1: 003

26. Cohen C et al.
Maladie de dépôts d'immunoglobulines monoclonales de type Randall : du diagnostic au traitement
Nephrol Ther 2016 ;12 : 131–139

27. Desport E, Moumas E, Abraham J, et al
Traitement actuel de l'amylose AL
Nephrol Ther 2011 ; 7 : 467–473

28. Dimopoulos M.A, Oriol A, Nahi H et al
Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma
N Engl J Med 2016;375:1319-31

29. Dimopoulos MA, Roussou M, Gkotzamanidou M et al.
The role of novel agents on the reversibility of renal impairment in newly diagnosed symptomatic patients with multiple myeloma
Leukemia 2013; 27: 423–429

30. Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N, Merlini G, Ludwig H, et al
International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment
J Clin Oncol 2016 ; 34 (13) :1544-1557

31. Ecotière L , Antoine Thierry A , Debiais-Delpech C et al.
Prognostic value of kidney biopsy in myeloma cast nephropathy: a retrospective study of 70 patients
Nephrol Dial Transplant 2016; 31: 64–72.

32. Eleutherakis-Papaiakovou V, Bamias A, Gika D et al
Renal failure in multiple myeloma: Incidence, correlations, and prognostic significance
Leuk Lymphoma 2007; 48(2): 337 – 341

33. Facon T, Yakoub-Agha I, Leleu X.
Myélome multiple.
EMC- Paris (Elsevier-Masson SAS) Hématologie, 13-014-E-10, 2003, 15 p

34. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al
Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012
Int. J. Cancer, 2015; 136: 359-386

35. Fermand JP, Bridoux F, Kyle RA, et al.
How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS).
Blood 2013; 122: 3583-3590.

36. Fouquet G et al.
Le pomalidomide dans le myélome multiple
Rev med inter 2015 ; 36 : 613-618

37. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH et al.
Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France.
Am J Hematol 2005;79:319-28.

38. Gertz MA, Leung N, Lacy MQ et al.
Clinical outcome of immunoglobulin light chain amyloidosis affecting the kidney.
Nephrol Dial Transplant 2009 ; 24 : 3132-7.

39. Gorsane I, Barbouch S, Mayara M et al.
Renal Impairment in Multiple Myeloma: A Single Center Experience
Saudi J Kidney Dis Transpl 2016; 27(3):480-485

40. Heyne N, Denecke B, Guthoff M, et al.
Extracorporeal light chain elimination: High cut-off (HCO) hemodialysis parallel to chemotherapy allows for a high proportion of renal recovery in multiple myeloma patients with dialysis-dependent acute kidney injury.
Ann Hematol 2012 ; 91:729-735

41. Hutchison CA, Heyne N, Airia P, et al.
Immunoglobulin free light chain levels and recovery from myeloma kidney on treatment with chemotherapy and high cut-off haemodialysis
Nephrol Dial Transplant 2012; 27: 3823-3828

42. Hutchison, C. A. et al.
The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma
Rev. Nephrol. 2012; 8: 43-5

43. Jaccard A, Moreau P, Leblond V et al.
High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis.
N Engl J Med. 2007; 357:1083-93.

44. Jaccard A, Desporta E, Mohtya D, Bridoux F
Amylose AL
Rev med intern 2015 ; 36 : 89-97

45. Jagannath S, Barlogie B, Berenson JR et al.

Bortezomib in recurrent and/or refractory multiple myeloma. Initial clinical experience in patients with impaired renal function
Cancer 2005;103:1195– 200.

46. Keeling J, Herrera GA.

An in vitro model of light chain deposition disease.
Kidney Int 2009; 75:634–45.

47. Keeling J, Herrera GA.

Matrix metalloproteinases and mesangial remodeling in light chain-related glomerular damage
Kidney Int 2005; 68:1590–603.

48. Kleber M, Ihorst G, Udi J, Bernd Koch B et al.

Prognostic Risk Factor Evaluation in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Receiving Lenalidomide Treatment: Analysis of Renal Function by eGFR and of Additional Comorbidities by Comorbidity Appraisal
Clin Lymphoma, Myeloma Leuk, 2012; 12 (1); 38-48

49. 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.

50. Knudsen LM, Nielsen B, Gimsing P et al

Autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: outcome in patients with renal failure.
Eur J Haematol 2005;75:27–33.

51. Kodjo K, Owonayo O, Prénam H et al.

Tagbor Komi 1, Fianyo Eyram , Mijiyawa Moustafa Profil du Myélome Multiple des os en consultation rhumatologique à Lomé (Togo)
Rev Mar Rhum 2014; 27: 48-53

52. Koffi KG, Sanogo I, Trazo D et al.

Caractéristiques du myélome multiple du noir africain. Expérience de la Côte d'Ivoire : Analyse rétrospective de 50 dossiers.
Med Afr Noire 2000 ; 47 (10) :430-35.

53. Kyle RA, Linos A, Beard CM et al.

Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmstead County, Minnesota, 1950 through 1989.
Blood 1992 ; 79 : 1817-22.

54. Latger-Canard V, Morlon L.

Intérêt de l'immunophénotypage plasmocytaire dans le myélome multiple.
These : Nancy : 2010

55. Leung N, Behrens J

Current Approach to Diagnosis and Management of Acute Renal Failure in Myeloma Patients
ACKD 2012; 19 (5): 297-302

56. Leung N, Lager DJ, Gertz MA, et al.

Long-term outcome of renal transplantation in light-chain deposition disease.
Am J Kidney Dis 2004;43:147–53.

57. Leung N, Nasr S H,

Myeloma-related Kidney Disease.
ACKD, 2014; 21(1): 36-47

58. Li N, Lv Y, Zeng H et al.

Renal impairment in multiple myeloma: Presenting features in different departments,
J. Huazhong Univ. Sci. Technolog. Med. Sci. 2012 ; 32 : 65–68

59. Lin J, Markowitz GS, Valeri AM et al.

Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease : The disease spectrum.
J Am Soc Nephrol, 2001; 12: 1482-1492.

60. Manier S, Leleu X

Myélome multiple : diagnostic clinique et perspective de traitement. Recommendations de l'International Myeloma Working Group (IMWG)
j.mmbio 2011 ; 26 : 125 -136

61. Misra, A, Mishra J, Chandramohan J. et al.

Old but Still Relevant: High Resolution Electrophoresis and Immunofixation in Multiple Myeloma
Indian J Hematol Blood Transfus 2016; 32: 10.

62. Moumas E, Hanf W , Desport E ,et al

Actualités dans le traitement du myélome avec insuffisance rénale
Néphrol et Ther 2011 ; 7 : 457–466

63. Moumas E, Sirac C, Delbès S et al.

Atteintes rénales au cours du myélome multiple et des gammopathies monoclonales.
Hematol 2011 ; 17 (5) : 342-56

64. Nasr S H, Satoskar A, Markowitz GS, et al.

Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits.
J Am Soc Nephrol 2009; 20: 2055-64

65. Nasr S H, Valeri A M, Sethi S et al.

Clinicopathologic Correlations in Multiple Myeloma: A Case Series of 190 Patients With Kidney Biopsies
Am J Kidney Dis. 2012;59(6):786-794

66. Ndiaye F.S.D, Pouye A, Fall S. et al

Présentation clinique du myélome multiple à Dakar (Sénégal): à propos de 71 observations
J Afr Cancer 2011; 3 (1): 8-11.

67. Niaouro Amadou Salamata ,
Amylose rénale à Dakar : à propos de 20 cas
Mémoire med : UCAD : 2015 ; 1063

68. Nowrouzian M R, Brandhorst D, Sammet C, et al.
Serum free light chain analysis and urine immunofixation electrophoresis in patients with multiple myeloma
Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res. 2005; 11(24): 8706-8714

69. Ott S M ,
Pharmacology of Bisphosphonates in Patients with Chronic Kidney Disease
Semin Dialysis 2015; 28(4): 363-369

70. Palumbo A, Anderson K
Medical Progress Multiple Myeloma
N Engl J Med 2011; 364:1046-60.

71. Parikh G C, Amjad A I, Saliba R M et al.
Autologous hematopoietic stem cell transplantation may reverse renal failure in patients with multiple myeloma.
Biol Blood Marrow Transplant 2009; 15:812-6.

72. Park S, Han B, Kim K,et al.
Renal Insufficiency in Newly-diagnosed Multiple Myeloma: Analysis According to International Myeloma Working Group Consensus Statement
Anticancer Res 2014 ; 34: 4299-4306

73. Perazella M A, Markowitz G.S
Bisphosphonate nephrotoxicity
Kidney Inter 2008; 74, 1385-1393

74. Pouilly N, Chemli N,
Immunoglobulines - Structure, isotypes et fonctions effectrices, [consulté le 30/11/2016]
Disponible via l'URL :
<http://www.aem2.org/wp-content/uploads/2011/05/Immoglobulines.pdf>

75. Pouye A, Ka MM, Dia D, et al
Diagnostic tardif du myélome multiple : à propos de 22 observations dans un service de médecine interne de Dakar.
Dakar Med 2004 ; 49(2):132-135

76. Radjkumar SV, Gertz MA, Kyle RA et al.
Current therapy for MM. Mayo
Clin Proc 2002; 77:813-22.

77. Rajkumar S V, Dimopoulos M A, Palumbo A et al
International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma
Lancet Oncol 2014; 15: e538-48

78. Ronco P M, Aucouturier P, Mougenot B.

Monoclonal gammapathies : multiple myeloma, amyloidosis, and related disorders. In: Schrier, Gottschalk eds.
New York : Little Brown, 1996

79. Sakhija V, Jha V, Varma S, Joshi K, Gupta K L, et al

Renal involvement in multiple myeloma: a 10-year study
Ren fail 2000; 22 (4): 465- 477

80. San Miguel JF, Lahuerta JJ, Garcia-Sanz R, et al.

Are myeloma patients with renal failure candidates for autologous stem cell transplantation?
Hematol J 2000; 1:28-36.

81. Sankale M, Frament V, Diouf S.

La maladie de KAHLER dans un service de médecine générale à Dakar
Med Afr Noire 1972 ; 12 : 679 - 684

82. San-Miguel JF, Richardson PG, Sonneveld P et al.

Efficacy and safety of bortezomib in patients with renal impairment: results from the APEX phase 3 study.
Leukemia 2008; 22:842-9.

83. Sattianayagam PT, Gibbs SD, Pinney JH et al.

Solid organ transplantation in AL amyloidosis.
Am J Transplant 2010; 10: 2124-31.

84. Schormann N, Murrell JR, Liepnieks JJ et al

Tertiary structure of an amyloid immunoglobulin light chain protein : a proposed model for amyloid fibril formation.
Proc Natl Acad Sci (USA) 1995; 92: 9490-9494

85. Seck Sm, Diop-Dia A, Dia DG et al.

Prévalence de l'hypertension artérielle et son impact sur la santé perçue des populations rurales : étude transversale dans la région nord du Sénégal.
Med et Santé Tropicales 2015 ; 25 : 160-164

86. Shi H , Zhang W , Li X et al.

Application of RIFLE criteria in patients with multiple myeloma with acute kidney injury: a 15-year retrospective, single center, cohort study
Leuk Lymphoma, 2014; 55(5): 1076-1082

87. Silvestris F, Cafforio P, Tucci M et al

Negative regulation of erythroblast maturation by Fas-L+/TRAIL+ highly malignant plasma cells: a major pathogenetic mechanism of anemia in multiple myeloma
Blood, 2002 ; 99(4) : 1305-1313

88. Smith ML, Newland AC.

Treatment of myeloma
QJ Med 1999; 92:12-14.

89. Soleymanian T, Soleimani A, Musavi A et al

Outcome of Patients with Multiple Myeloma and Renal Failure on Novel Regimens,
Saudi J Kidney Dis Transpl 2016; 27(2):335-340

90. Stewart AK et al.

Carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone for relapsed multiple myeloma.
N Engl J Med 2015; 372:142–50.

91. Touchard G , Bridoux F , Jean-Michel Goujon J-M

Glomérulopathies à dépôts organisés d'immunoglobulines
Nephrol Ther 2016 ; 12 : 57–65

92. Touchard G.

Ultrastructural pattern and classification of renal monoclonal immunoglobulin deposits. In : Monoclonal gammopathies and the kidney. Touchard G AP, Hermine O, Ronco P, *Dordrecht : Kluwer Academic Publishers 2003 : 95-117.*

93. Tricot G, Alberts DS, Johnson C et al

Safety of autotransplants with high-dose melphalan in renal failure: a pharmacokinetic and toxicity study.
Clin Cancer Res 1996; 2: 947–52.

94. Winearls CG.

Acute myeloma kidney.
Kidney Int. 1995; 48:1347-61.

95. Yu X, Gan L, Wang Z, et al.

Chemotherapy with or without plasmapheresis in acute renal failure due to multiple myeloma: A meta-analysis.
Int J Clin Pharmacol Ther 2015; 53: 391-397,

96. Zannetti BA, Zamagni E, Santostefano M, et al.

Bortezomib-based therapy combined with high cutoff hemodialysis is highly effective in newly diagnosed multiple myeloma patients with severe renal impairment.
Am J Hematol 90:647-652, 2015

97. Zannou DM, Sossou R, AzonKouanou A et al.

Myélome multiple des os : aspects cliniques, radiographiques et biologiques à propos de 05 cas observes au centre national hospitalier et universitaire de Cotonou.
Journal de la société de Biologie Clinique, 2011;15:18-22.

98. Zonder JA, Sanchorawala RM.

Melphalan and dexamethasone plus bortezo-mib induces hematologic and organ responses in AL-amyloidosis with tolerable neurotoxicity.
Blood, 2009; 114

ANNEXES

Fiche d'exploitation des atteintes rénales au cours du myélome multiple

I. Identification du malade

Sexe : Age :

Situation matrimoniale : Marié , Célibataire , Veuf , Divorcé,

Niveau socio-économique : Bon Moyen Bas

Profession :

Région (origine) :

Résidence : Urbaine Semi urbaine Rurale

II. Antécédents et comorbidités

Antécédent médical connue ? Oui Non lequel ?

Comorbidités ? : Oui Non lequel ? (HTA, Diabète ? cardiopathie ?

Néphropathie)

AINS : Oui Non

Phytothérapie : Oui Non

Injection produit de contraste : Oui Non délai ?

Antécédent chirurgical connue ? Oui Non lequel ?

Antécédent familial ? Oui Non Néphropathie héréditaire Autres :

3. Mode de vie

Tabagisme : Oui Non Nombre P/A :

Ethyisme : Oui Non

Activité physique : Oui Non

Exposition à des produits toxiques : Oui Non

III. Aspects diagnostiques

1. Aspects cliniques

❖ Signes rénaux

- ❖ Découverte de l'atteinte rénale : Circonstance de Diagnostic de MM
après diagnostic de MM

- ❖ Constantes : TA Pouls Temp Poids taille IMC
- ❖ Diurèse : Anurie oligurie normal polyurie
- ❖ OMI de type rénale : Oui Non
- ❖ Manifestations d'hypercalcémie : Oui Non
 - ❖ Signes digestifs Oui Non
 - ❖ Polyurie Oui Non Quantité
 - ❖ Déshydratation Oui Non Légère modérée sévère
- B U : Oui Non Leu Hu PU Nitrites Glu Ph DU
- Fosses lombaires : douleur ballotement rénale contact lombaire
- Signes d'amylose : OMI Macroglossie Insuffisance cardiaque Syndrome de canal carpien neuropathie périphérique

❖ Signes extra-rénaux

- Etat général : Asthénie Amaigrissement Anorexie
 - OMS 1 2 3 4
- Syndrome anémique : Oui Non Pâleur tachycardie vertiges
- Douleurs osseuses : Oui Non Siège
- Fractures pathologique : Oui Non Siège
- Signes neurologiques : Oui Non Compression médullaire sciatalgie
- Signes neurosensoriels : Oui Non Céphalées Bourdonnement d'oreilles

2. Aspects Paracliniques

❖ Biologie

➤ Dans le sang

- NFS : Hémoglobine.....g /dl ; VGM.....fl; CCMH...
TCMH.....pg ; GR.....élmcts/mm³ ; Hématocrite.....
GB.....élmcts/mm³ PNN.... PNEo PNB Lymphocytes
Monocytes
Plaquettes.....élmcts/mm³ ;
Taux de réticulocytes.....élmcts/mm³ ;

- VS • CRP • TP • TCA
- EPP : Protidémie Albumine Alpha1 Alpha2 Beta1 Beta2
Gamma
- Immunofixation : IgG IgA IgM IgE IgD kappa Lambda
- Dosage pondéral des Ig : IgA = Ig G=..... IgM= IgD=.....
Kappa : Lambda : Rapport k/l
- Calcémie Calcémie corrigée..... ; Phosphorémie:.....
- Urée : Crétatiniémie : Clairance de la créatinine (MDRD) :
- Na+ K+ Cl- Bicarbonates
- Beta2microglobuline : LDH : Uricémie
- Autres

➤ Dans les urines

- PU de 24h : Protéinurie de BENCE JONES :
- EPPU : Oui Non
- Immunofixation PU : Oui Non Kappa Lamba K/L
- HLM : Oui Non Hématie : Leucocytes :
- ECBU : Oui Non Germes :
- Sédiment urinaire : Oui Non

❖ **Radiologie**

➤ **Standard :**

- ✓ Rx : crane rachis bassin os long

Lesions osseuses : géodes déminéralisation tassemement vertébral

Tumeur palsmocytaire

- ✓ Rx thorax

➤ **Echographie abdominale : Oui Non**

Taille RG : Taille RD :

Différenciation : Bonne passable mauvaise

❖ **Autres : TDM IRM**

❖ **Medullogramme : Oui Non**

Plasmocytose médullaire : Normale <10% 10-30% 30-60% >60%

❖ **Ponction biopsie rénale : Oui Non**

MO :

IF :

Conclusion :

❖ **En conclusion type d'atteinte rénale**

- Circonstances de découverte du MM Oui Non

- IR Fonctionnelle : IRA fonctionnelle

- IR Organique : - Atteintes tubulaires : NCM Fanconi NTA

- Atteintes glomérulaires :

 À dépôts organisés :

 Amylose rénale AL

 GN fibrillaire non amyloïde

 GOMMID ou GN immunotacoïde

 GN de cryoglobulinémie de type I et II

 À dépôts non organisés

 GN à dépôt Ig monoclonales type Randall

- IR obstructive : lithiase post hypercalciurie chronique

- IR chronique : Oui Non DFG (ml/min) selon MDRD

IV. Pronostic

Classification de SALMON et DURIE : Stade I II III A B
International Staging System (ISS) : Stade I II III

V. Traitement

❖ Mesures symptomatiques

Réhydratation IV	:	Oui	Non
Alcanisation des urines	:	Oui	Non
Antalgiques efficace	:	Oui	Non
Correction d'hypercalcémie	:	Oui	Non réhydratation ? Furosémide ? Corticoïde ?
Calcitonine ? Biphosphonate ?			
Biphosphonates	:	Oui	Non
Arrêt des AINS	:	Oui	Non
Arrêt IEC	:	Oui	Non
Arrêt PCI	:	Oui	Non
ATB	:	Oui	Non
Hémodialyse	:	Oui	Non

❖ Traitement de fond

Protocole utilisé	:	Alexanian	Oui	Non	Autres	:	Oui	Non	lequel ?
Adaptation à la fonction rénale	:	Oui		Non					
Traitement d'entretien	:		Oui	Non			Type		

VI. Evolution à 3 mois, 6 mois, 1 an

❖ Réponse hématologique : Hb myélogramme :
Complete partielle pas de réponse aggravation

- | | | | | |
|------------------|------|-----|-------------|----------|
| ❖ Réponse Rénale | : FR | EPP | Protéinurie | Calcémie |
|------------------|------|-----|-------------|----------|
- IRA : Récupération complète récupération partielle évolution vers IRC
Complications
 - GNC : Stabilisation Aggravation
 - IRC : Stabilisation Aggravation
❖ Décès : Cause du décès :
❖ Perdues de vues

Résumé

Introduction :

Le Myélome multiple (MM) est une hémopathie maligne pouvant entraîner plusieurs tableaux d'atteintes rénales. Ces atteintes rénales surviendraient jusqu'à 50% des cas au cours du MM. Le but de notre travail était de déterminer et d'analyser le profil épidémiologique, diagnostique, pronostique, thérapeutique et évolutif des atteintes rénales du MM à Dakar (Sénégal).

Patient et méthodes :

Il s'agissait d'une étude rétrospective descriptive et analytique sur une période de 7 années allant de Janvier 2010 à Décembre 2016 au niveau des services de Néphrologie, de Médecine Interne et d'anatomopathologie de l'HALD et de HOGGY. Les différents paramètres sociodémographiques, diagnostiques (cliniques et paracliniques), pronostiques, thérapeutiques et évolutifs ont été étudiés et analysés. Un p inférieur à 0,05 était considéré comme statistiquement significatif.

Résultats :

Durant la période d'étude, 125 cas de MM ont été colligés dont 67 avaient une atteinte rénale, soit une prévalence 53,6%. L'âge moyen des patients était de $57,4 \pm 9,3$ (Extrêmes 30 et 80 ans). Le sex-ratio (H/F) était de 1,48. L'atteinte rénale constituait une des circonstances diagnostiques du MM chez 49 (73,1%) patients. Elle était découverte dans le suivi du MM dans 26,9% des cas. Les manifestations d'hypercalcémies étaient présentes chez 25 (37,3%) patients.

Le taux moyen d'hémoglobine était de $7,45 \pm 2,4$ g/dl. Une anémie était observée dans 92,5% (62 patients) des cas. La créatininémie moyenne était de $60,02 \pm 63,12$ mg/l avec des extrêmes de 3,25 et de 318 mg/l. En moyenne, le DFG (ml/min/1,73m²) était de $23,15 \pm 25,02$ ml/min/1,73m². Quarante-deux patients (62,68%) présentaient un DFG inférieur à 30 ml/min/1,73m². La protéinurie de 24 heures moyenne était de $3,57 \pm 2,81$ g/24h (extrêmes 0 à 11,08 g/24h). Plus de 80% des patients avaient une PU/24h \geq 0,5 g/24h. La plasmocytose médullaire moyenne était de $35,88 \pm 26,88$ %. Quatorze (28%) patients présentaient une infiltration plasmocytaire supérieure à 60%. Une PBR a été réalisée chez 15 (22,38%) patients. La NCM était la principale lésion histologique retrouvée (13 cas). Une MDIM était retrouvée dans 3 cas et une amylose AL chez un patient. Les différents tableaux d'atteintes rénales étaient : une NCM (53 cas), une IRA fonctionnelle (21 cas), MDIM (3 cas), IRC (6 cas), amylose (1 cas). Ces différents tableaux pouvaient être intriqués chez certains patients. La sévérité de l'IR était corrélée de façon significative avec le genre masculin ($p=0,026$), la déshydratation ($p=0,025$), les douleurs osseuses ($p=0,017$), l'association de la NCM à une IRC ($p=0,019$). Cinquante-huit patients (86,56%) ont été classés selon Salmon et Durie ; 91,4% d'entre eux était au stade III. Un traitement de fond (chimiothérapie et/ou greffe de CSH) a été effectué chez 51 (76,11%) patients. Il s'agissait essentiellement du protocole d'Alexanian. Trois patients ont eu une greffe de moelle. Sur le plan évolutif une récupération complète de la fonction rénale a été observée chez 8 patients (11,94%) et une rémission partielle chez 5 (7,46%) patients.

Après une année d'évolution le taux de décès était de 16,4% (11 patients). La survenue d'un décès était corrélée de façon significative aux fractures pathologiques et l'âge. Près de 44% des patients étaient cependant perdues de vue.

Discussion et Conclusion :

Notre étude montre la fréquence élevée des atteintes rénales au cours du MM dans notre contexte. Comme décrit dans la littérature, la principale atteinte retrouvée était la tubulopathie myélomateuse. La prévention de cette dernière passe par l'évitement des facteurs favorisants (déshydratation, AINS, IEC, phytothérapie traditionnelle) mais également par une chimiothérapie incluant les nouveaux traitements tels que le bortezomib souvent indisponible dans notre contexte.

Mots clés : Dakar, tubulopathie myélomateuse, Myélome multiple