

LA REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE
UNIVERSITE ABOU BAKR BELKAID
FACULTE DE MEDECINE -CHU DE TLEMCEM
SERVICE DE MEDECINE INTERNE

THEME DE FIN DU CURSUS

MYELOME MULTIPLE

MALADIE DE KAHLER

- PRESENTE PAR :
l' interne MENDAS.AF
- Encadré par le professeur :
KENDOUCI TANI

SESSSION octobre2010

Dr. M.S. KENDOUCI TANI
Medecin Interniste
C. H. U. T.

العمرکز (الإستشفة) الجامعی تلمسان
للطب
مصاحبة الطب داخلی

DEDICACE

Je dédie ce mémoire :

- ❖ **A mes très chers parents qui ont toujours été là pour moi, et qui m'ont donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance, j'espère qu'ils trouveront dans ce travail toute ma reconnaissance et tout mon amour.**
- ❖ **A MR. le professeur KENDOUCI TANI pour son soutien et son encadrement et tous les enseignants qui ont contribué à ma formation.**
- ❖ **A mes frères pour leur prières et soutiens ,sans aucune exception ;notamment Hamid,Boumedienne,Said et Kadiro pour leur soutien aux moments difficile de mon travail et surtout pour leur patience.**
- ❖ **A mes soeurs kheira et surtout, la petite Amina et la chère Amina .**
- ❖ **Je ne saurais terminer sans citer mon oncle Kadour et mes amis en particulier Sirat,Seklane et Mohammed**
- ❖ **Enfin je le dédie à tous mes amis que je n'ai pas cités et à tous ceux qui me connaissent,**

Qu'ils trouvent à travers ce travail ma sincère reconnaissance.

Remerciements :

Pour m'avoir permis ce que je suis devenu aujourd'hui, je voudrais remercier le SEIGNEUR ALLAH le tout puissant de m'avoir donné la foi et de m'avoir permis d'en arriver là. Pour la force qu'il me donne, et qu'il donne aux personnes qui m'ont aidées et soutenues.

J'exprime toute ma gratitude et ma reconnaissance à Monsieur le professeur KENDOUCI TANI, pour l'effort fourni, les conseils prodigués, sa patience et sa persévérance dans le suivi, merci mon maitre.

J'adresse également mes remerciement à tous les médecins de service de médecine interne dont la disponibilité, le savoir faire et le soutien ne m'ont jamais fait défaut.

Je remercie également tous les personnels du service de médecine interne pour leur générosité et leur esprit d'ouverture qu'ils m'ont manifesté durant nos contacts.

Mes remerciements vont également à mes parents, mes frères de tous les sacrifices qu'ils ont consentis pour me permettre de suivre mes études dans les meilleures conditions possibles et n'avoir jamais cessez de m'encourager tout au long de mes années d'étude.

Je remercie aussi tous ceux qui m'ont aidé à réaliser ce modeste travail.

LE PLAN

I. INTRODUCTION

II. HISTORIQUE

III. EPIDEMIOLOGIE

IV. PHYSIOPATHOLOGIE

V. PRESENTATION CLINIQUE

1. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

2. VARIANTES CLINIQUES

3. EXAMEN DE LA MOELLE OSSEUSE

4. CRITERES DIAGNOSTIQUES

VI. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

VII. PRONOSTIQUE

VIII. ATTITUDE THERAPEUTIQUE

I. INTRODUCTION

Le myélome multiple entre dans le cadre des hémopathies malignes lymphoïdes selon la classification OMS (2001).

Il s'agit d'une maladie qui touche en priorité le squelette et qui se manifeste classiquement par des douleurs osseuses. Cependant, le myélome multiple peut être asymptomatique ou débiter par des manifestations moins évidentes, telles qu'infections récurrentes, syndrome anémique, diathèse hémorragique, insuffisance rénale, symptômes neurologiques, fractures pathologiques ou encore amyloïdose.

La mise en évidence d'une immunoglobuline (Ig) monoclonale pose le diagnostic différentiel suivant: gammopathie monoclonale de signification indéterminée («monoclonal gammopathy of undetermined significance») ou (MGUS), «smoldering myeloma», myélome indolent ou myélome multiple.

Les critères diagnostiques du myélome multiple reposent essentiellement sur un examen médullaire en cytologie et en histologie (appréciation quantitative et qualitative de la plasmocytose), une immunofixation (identification de l'immunoglobuline monoclonale), un dosage des Ig, un bilan squelettique à la recherche de lésions lytiques et une évaluation de la fonction rénale.

Le myélome multiple reste une maladie incurable. Des rémissions de qualité et de durée non négligeables sont obtenues par chimiothérapie associée ou non à une greffe de moelle autologue. L'allogreffe non totalement myéloablative offre des perspectives intéressantes.

Les myélomes multiples en rechute ou réfractaires bénéficient de thérapies nouvelles (Thalidomide et Bortezomib).

Qu'est-ce qu'un myélome multiple ?

A propos ; le dictionnaire des termes techniques de médecine de Garnier et Delamare (17^e éd., 1958), nous apprend que la maladie de Kahler (ou myélomes multiples), décrite en 1889, est une «affection caractérisée par le développement simultané dans la moelle osseuse de très nombreuses tumeurs malignes formées aux dépens du tissu hématopoïétique.

Elle frappe surtout le rachis et les os plats et provoque des douleurs osseuses, des fractures spontanées, souvent de l'albumosurie et une anémie modérée. Elle altère rapidement l'état général et aboutit à la mort en deux ou trois ans». Plus de 100 ans après la description princeps, cette affection reste un défi redoutable pour le clinicien et son patient.

Définition

Le myélome multiple ou myélome plasmocytaire fait partie d'un groupe nosologique qui porte la dénomination de néoplasies plasmocytaires dans la classification OMS des hémopathies malignes lymphoïdes. Ce groupe d'affections comprend également les plasmocytomes solitaires, osseux et extraosseux, les maladies avec dépôts d'immunoglobuline (Ig) monoclonale, dont l'amyloïdose primaire (amyloïdose AL), et les maladies des chaînes lourdes. Le myélome multiple est une affection caractérisée par l'expansion d'un clone lymphocytaire B à un stade terminal de la différenciation avec production d'une immunoglobuline monoclonale. Le myélome multiple comprend classiquement des lésions osseuses lytiques (fig. 1), une infiltration plasmocytaire de la moelle osseuse (fig. 2) et la présence d'une immunoglobuline monoclonale (paraprotéine), habituellement décelée dans le sang et/ou dans les urines (fig. 3 et 4).

II. HISTORIQUE

Depuis la découverte par le Dr Henry Bence Jones d'une protéine anormale dans les urines d'un patient présentant un myélome, de très nombreuses étapes ont été successivement

franchies dans l'histoire de la maladie. La découverte du Dr Bence Jones fut de remarquer un sédiment urinaire capable de dissolution à chaud et de re-précipitation à froid. Nous allons revoir les principales étapes qui ont marqué la recherche et le traitement du myélome et des maladies apparentées.

1844–1850 Première description du myélome, nommé alors “mollities and fragilitas ossium” (os mous et fragiles). Le premier patient, Thomas Alexander McBean, fut diagnostiqué en 1845 par le Dr William Macintyre, un médecin londonien. L'anomalie urinaire qu'il découvrit

fut complètement étudiée par le Dr Henry Bence Jones, qui publia ses résultats en 1848. En 1846, un chirurgien, John Dalrymple, remarque et publie que les os des malades contiennent des cellules particulières, qui seront ultérieurement identifiées comme des plasmocytes. Ce cas de myélome à chaînes légères fut publié en détails par le Dr Macintyre en 1850. Le premier cas de myélome (Sarah Newbury) semble toutefois avoir été publié par le Dr Samuel Solly en 1844, mais sans les études urinaires détaillées.

1873 Rustizky introduit le terme « myélome multiple » pour désigner la présence de multiples lésions plasmocytaires dans les os.

1889 Otto Kahler publie une description clinique détaillée du myélome multiple,

La « maladie de Kahler ».

1890 Ramon y Cajal rapporte la première description microscopique des plasmocytes.

1900 Wright montre que les cellules myélomateuses sont des plasmocytes.

1903 Weber rapporte que les lésions osseuses (lytiques) peuvent être identifiées

sur les radiographies.

1909 Weber émet l'hypothèse que les plasmocytes de la moelle osseuse pourraient être responsables des lésions osseuses.

1930 Le diagnostic de routine du myélome reste difficile jusque dans les années 1930, date à laquelle les aspirations médullaires deviennent plus courantes. Le développement de l'ultracentrifugation et de l'électrophorèse des protéines sanguines et urinaires améliorent le

Dépistage et le diagnostic.

1953 l'immuno-électrophorèse est introduite pour l'identification exacte des protéines monoclonales. L'immunofixation a depuis été introduite comme une méthode plus sensible.

1956 Korngold et Lipari montrent que les protéines de Bence Jones (BJ) ont un lien avec les gamma-globulines sériques normales et les protéines sériques anormales. En leur honneur, les protéines de Bence Jones sont appelées kappa (κ) et lambda (λ ou L).

1958 Découverte de la sarcolysine en URSS qui permettra la synthèse du melphalan (Alkeran). Pour la première fois, un traitement était disponible.

1961 Waldenström met en exergue l'importance de différencier les gammopathies monoclonales et polyclonales. Il associe les protéines monoclonales de type igm avec la macroglobulinémie, une maladie distincte du myélome.

1962 Premier cas de traitement efficace avec le melphalan (Alkeran) rapporté par Bergsagel.

1964 Premier cas de traitement efficace avec le cyclophosphamide (Endoxan) par Korst. Les résultats obtenus avec le cyclophosphamide sont similaires à ceux obtenus avec le melphalan.

1969 Alexanian rapporte que la combinaison melphalan-prednisone donne de meilleurs résultats que le melphalan seul.

1975 Le système de stade est introduit par Durie/Salmon. Les patients qui justifient d'un traitement sont classés en stades (I, II, III, A ou B).

1976-1992 Plusieurs protocoles de polychimiothérapie sont testés, dont le VBMPC, le VMCP-VBAP et l'abcm, certains semblants supérieurs au MP. Cependant, en 1992, une meta-analyse comparative (Gregory) montre une équivalence de résultats pour toutes les combinaisons.

1979-1980 Introduction du Labeling index (analyse de la fraction proliférante) dans l'exploration du myélome et des maladies apparentées. Des stabilisations de la maladie, ou phases de plateau sont décrites. Ces phases sont généralement caractérisées par un LI de 0% dans les cellules plasmocytaires résiduelles.

1982 Fefer et Osserman réalisent la première greffe de moelle syngénique dans le myélome.

1983 Première utilisation des taux sériques de β 2-microglobuline comme marqueur pronostique (Bataille, Child et Durie).

1984 Barlogie et Alexanian introduisent le protocole VAD.

1984-1986 Premières descriptions des greffes allogéniques dans le myélome par plusieurs auteurs.

1986-1996 Plusieurs études à grande échelle montrent l'efficacité des traitements intensifs avec greffe de moelle ou de cellules souches périphériques. Introduction de schémas thérapeutiques comportant une (mcelwain) ou deux (Barlogie) procédures de traitement intensif.

1996 • Première étude randomisée démontrant la supériorité des traitements intensifs avec greffe de moelle par rapport au traitement conventionnel (Attal).

• Une étude randomisée montre la supériorité du bisphosphonate pamidronate (Arédia®) par rapport à un placebo dans la prévention des lésions osseuses.

1997 Premières indications de la possible implication de virus dans la pathogénie du myélome. Le myélome est plus fréquent chez les individus infectés par l'hépatite C. Le virus-8 (HHV-8) découvert dans les cellules dentitriques de la moelle osseuse.

1998 • De nombreuses études sont rapportées testant le rôle des intensifications thérapeutiques avec auto ou allogreffe. Cependant, l'intensité du bénéfice attendu, de même que les populations susceptibles d'en profiter restent incertaines. La place de la greffe dans le traitement d'induction ou à la rechute reste une question en suspens.

- Démonstration du rôle pronostique défavorable de la délétion du chromosome 13, tant en contexte chimiothérapeutique ou de greffe.
- Une nouvelle étude confirme l'utilité de la prednisone comme traitement d'entretien. De même, l'interféron alpha semble entraîner une prolongation de la rémission, au moins chez certains patients.

1999 • Démonstration de l'efficacité de la thalidomide chez les patients présentant une maladie résistante ou réfractaire.

- Introduction des « Mini allogreffes » comme traitement moins toxique pour obtenir un effet « greffe contre myélome ».
- Une étude française randomisée montre un effet bénéfique d'une double procédure d'autogreffe par rapport à une seule.
- l'actualisation de l'étude Arédia® montre que sa poursuite pendant 2 ans est utile.

2000 Pour la première fois, de nouvelles approches médicamenteuses semblent efficaces dans le myélome. De nouveaux essais cliniques testent des analogues de la thalidomide (Revlimid®), des analogues à longue durée de vie de l'Adriamycine (doxorubicine pégylée ou Doxil®), le trioxyde d'arsenic (Trisenox®), certains anti-agents anti-angiogéniques

(tels que les inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase du VEGF), des molécules bloquant l'adhésion cellulaire, ou les inhibiteurs du protéasome (VELCADE®).

2001 • Proposition d'un nouveau système de classification du myélome et des maladies apparentées (voir le Tableau 1 ci-dessous).

- De nouvelles classifications pronostiques sont proposées :
- Le SWOG (Southwest Oncology Group) propose un système en 4 groupes basé sur les taux sériques de β 2- microglobuline et d'albumine.
- L'IFM (Intergroupe Français du Myélome) propose un système en 3 groupes basé sur les taux sériques de β 2- microglobuline et la présence ou non d'anomalies du chromosome 13 détectée par FISH.

2002 • Démonstration de l'efficacité de nouveaux agents sans le cadre d'essais cliniques, dont le VELCADE® (Phase III, Millennium) et le Revlimid® (Phase III, Celgene).

- La Thalidomide associée à la dexaméthasone montre son efficacité en traitement de première intention avec des taux de réponse d'environ 70%.

- Le groupe MRC du R-U rapporte lors de l'assemblée générale annuelle de l'ash (American Society of Hematology) la supériorité générale, plus particulièrement pour les patients présentant un taux sérique de β 2-microglobuline élevé ($> 7,5$ mg/l).

2003 • Le VELCADE® (bortezomib; PS-341) est approuvé par la FDA des États-Unis dans le traitement du myélome en rechute après au moins 2 lignes de traitement.

- Le groupe MRC publie la supériorité de l'autogreffe par rapport à la chimiothérapie conventionnelle.

- Le groupe IFM publie la supériorité de 2 autogreffes par rapport à une seule. Cependant, ceci ne semble pas se confirmer pour les patients déjà en rémission complète après la première greffe. D'autres questions sur le rôle de la double autogreffe restent en suspens.

- Le groupe Little Rock (Shaughnessy/Barlogie) montre que les lésions osseuses du myélome sont en partie liées à la production d'une protéine particulière appelée DKK-1.

2004 • Le groupe ECOG présente les résultats de l'étude thalidomide-dexaméthasone

Par rapport à la dexaméthasone seule chez des patients n'ayant suivi aucun traitement antérieur : le taux de réponse est de 59% pour la combinaison contre 41% pour la dexaméthasone seule (critères ECOG).

- Les résultats de l'étude internationale randomisée montre la supériorité de la combinaison VELCADE® - dexaméthasone par rapport au VELCADE® (détails ci-dessous).

- Résultats préliminaires du VELCADE® en première intention, montrant d'excellents taux de réponse : 83% pour la combinaison VELCADE®-dexaméthasone et 94% pour la combinaison VELCADE®/ Adriamycine/dexaméthasone avec la possibilité de recueillir des cellules souches hématopoïétiques au décours.

- Présentation d'une nouvelle classification pronostique, l'i.S.S. (International Staging System).

2005 • Deux études de phase III montrent la supériorité de la combinaison Revlimid® (lenalidomide)-dexaméthasone par rapport à la dexaméthasone seule pour le myélome en rechute (le délai de progression >15 mois contre 5 auparavant). L'approbation de la FDA est prévue pour 2006.

- VELCADE® obtient l'approbation de la FDA pour le traitement des patients après une thérapie d'au moins un an.

- L'International Staging System (ISS) développé par l'International Myeloma Working Group de l'International Myeloma Foundation (IMF) est publié (voir page 15). Un nouveau critère d'évaluation pour l'évaluation des traitements est développé et publié début 2006.

- Développement de nombreux nouveaux agents. La protéine de choc thermique Hsp90 en essais de phase I et II.

- Démonstration de la supériorité de la thalidomide associée à la combinaison melphalan-prednisone. Plusieurs études sont en cours

2006 • Le Revlimid® obtient l'approbation de la FDA pour le traitement du myélome en combinaison avec la dexaméthasone pour le traitement des patients après une thérapie d'au moins un an.

- De nombreux nouveaux agents sont en cours de développement.

2007 • La FDA accorde un AMM supplémentaire pour la combinaison VELCADE®-Doxil® dans le traitement du myélome en rechute ou réfractaire après une thérapie d'au moins un an. La combinaison thalidomide-dexaméthasone et Doxil® comparée à la combinaison thalidomide-dexaméthasone est en essai de phase III pour le myélome récemment diagnostiqué.

- Les nouveaux agents en cours de développement comprennent : la protéine de choc thermique Hsp90, les nouveaux inhibiteurs protéasomiques et les nouvelles préparations à base d'arsenic. De nouvelles thérapies semblent venir à bout de certains facteurs de risque.

III. Epidémiologie

Son incidence est de 4 pour 100000 habitants par an. Dans la majorité des cas, il se manifeste après 40 ans, avec un pic dans la septième décennie.

Le sex ratio est d'environ 1:1.

A. Aspect épidémiologie du myélome multiple en Algérie

Il s'agit d'une étude qui a été fait en collaboration entre les CHU au niveau du territoire national ,c'est étude épidémiologique analytique retrospective sur 12ans

Le Myélome multiple(MM) représente:

- └ 1% de l'ensemble des cancers,12% des cancers hématopoïétiques
- └ Épidémiologie analytique controversée

- └ Étude rétrospective sur 12 ans (1992-2003)

- └ Enquête menée dans 9 services hospitaliers spécialisés en hématologie

- └ Diagnostic établi selon les critères du SWOG

Expositions environnementales

- L'exposition aux radiations ionisantes est le seul facteur de risque établi.

- Ce facteur de risque a été relevé une seule fois dans l'enquête:1 cas de MM chez un radiothérapeute
La relation entre le faible niveau socio-économique et le MM évoquée dans la littérature n'a pas pu être évaluée objectivement

- L'analyse des facteurs de risques professionnels a révélé que parmi toutes les professions l'agriculture est le secteur où l'association avec le MM s'est révélée la plus constante
Les causes de l'augmentation de l'incidence du MM ne sont pas parfaitement connues.

- La proportion considérable de sujets jeunes devrait faire envisager une enquête épidémiologique particulière.
- Le stade clinique avancé de nos patients impose un diagnostic précoce.
- La surincidence de MM dans le secteur agricole:
 - responsabilité des pesticides
 - responsabilité des virus animaux

IV. Physiopathologie

L'étiologie du myélome multiple n'est pas connue. Il existe de rares cas familiaux et conjugaux, et une fréquence plus élevée chez les Afro-américains.

Des facteurs environnementaux comme une exposition à des toxiques (pesticides, herbicides, engrais, colorants, pétrole et dérivés du pétrole) ou à des radiations ionisantes constituent des facteurs de risque. Un lien avec l'herpès virus HHV-8 est possible. Certains cas de myélomes multiples sont précédés d'une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS). La gammopathie monoclonale de signification indéterminée, asymptomatique, se définit par la présence d'un clone stable de plasmocytes produisant une immunoglobuline monoclonale dont le taux reste bas et stable [2]. Ce clone plasmocytaire est issu de la lignée lymphoïde B, et présente les caractéristiques des cellules B issues du centre germinatif (post germinal center B cells). Des anomalies génétiques, comme une monosomie 13 ou une translocation dite «primaire» impliquant le locus d'une chaîne d'immunoglobuline (en général IgH en 14q32) et un oncogène (cycline D1 en 11q13, cycline D3 en 6p21, FGFR3/MMSET en 4p16, c-maf en 16q23), sont souvent déjà présentes dans les gammopathies monoclonales de signification indéterminée. Chaque année, un peu moins de 2% des gammopathies monoclonales de signification indéterminée évoluent en myélome multiple. Suite à l'apparition d'anomalies génétiques supplémentaires (délétions, mutations) conduisant à la perte de gènes suppresseurs de tumeur (Rb en 13q14) et à l'activation d'oncogènes (N-ras et K-ras), le clone stable de la gammopathie monoclonale de signification indéterminée devient, dans le myélome multiple, un clone doté d'une cinétique de croissance expansive, avec un temps de doublement toutefois très long. Certains myélomes multiples restent de faible masse tumorale pendant des années (myélomes indolents), tandis que d'autres progressent et sont rapidement symptomatiques.

La progression du myélome multiple, caractérisée par une augmentation de sa cinétique et donc de la masse tumorale, s'accompagne de l'apparition d'autres anomalies génétiques, qui viennent s'ajouter aux anomalies déjà présentes («multistep disease»): translocations secondaires ayant pour effet la surexpression d'oncogènes (c-myc et autres) et l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeur (p53, p16, p18, PTEN).

L'interleukine-6 (IL-6), synthétisée en partie par les plasmocytes clonaux eux-mêmes (sécrétion autocrine), en partie par les cellules de leur microenvironnement (sécrétion paracrine), est le facteur de croissance essentiel du myélome multiple.

L'interleukine-6 est de plus l'un des facteurs stimulant l'activité des ostéoclastes, résultant en une augmentation de la résorption osseuse responsable des manifestations osseuses du myélome multiple et de l'hypercalcémie.

On observe également une angiogenèse accrue dans les moelles osseuses infiltrées par un myélome multiple.

Des facteurs angiogéniques comme le VEGF (vascular endothelial growthfactor), sécrétés par les plasmocytes monoclonaux, sont responsables de cette néovascularisation,

dont l'importance corrèle avec la cinétique de croissance du myélome multiple.

Figure 1 .Lésions osseuses lytiques du crane

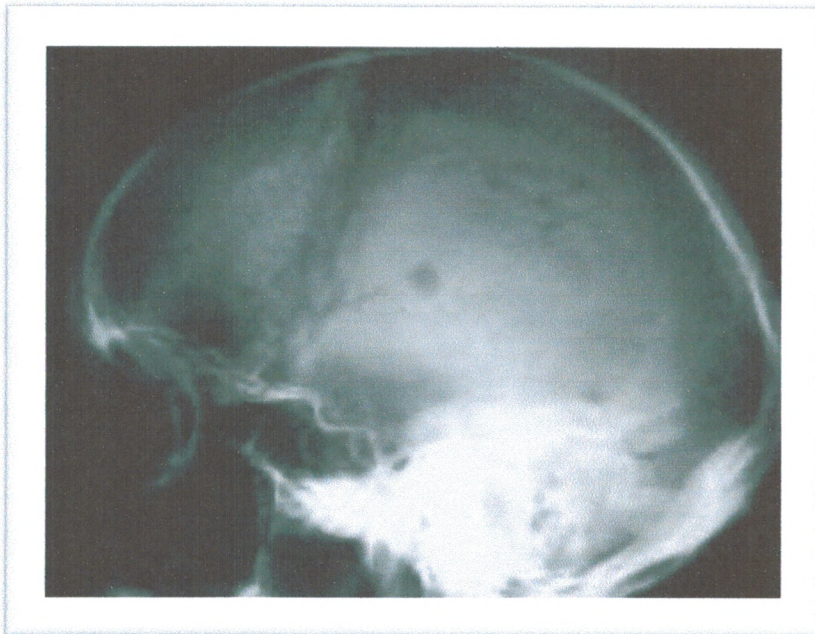


Figure.2 :infiltration plasmocytaire de la moelle hématopoitique en cytologie

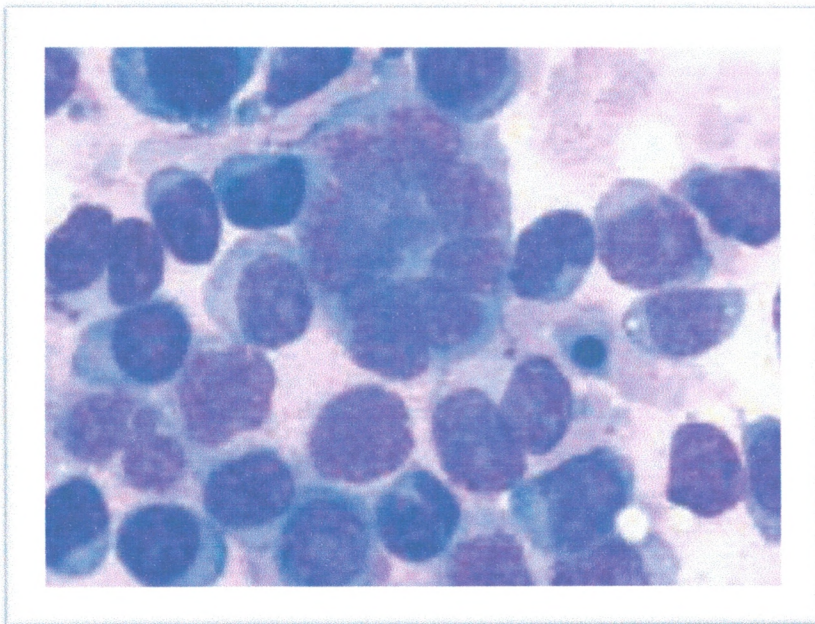
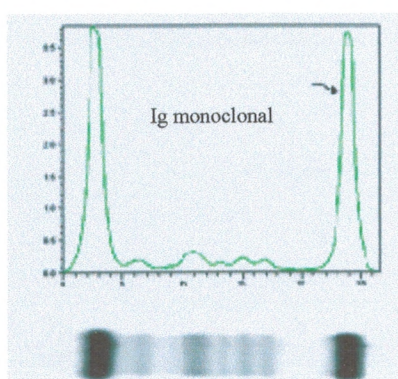


Figure 3.Le pic monoclonal à l'électrophorèse des protéines sériques



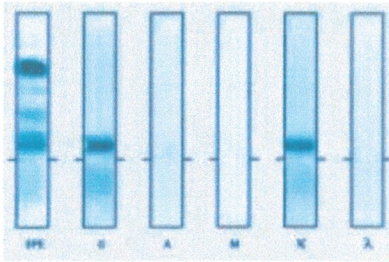


Figure.4 :Identification d'une immunoglobuline monoclonale par immunofixation

V. Présentation clinique

Si les douleurs squelettiques constituent un symptôme d'appel classique du myélome multiple, d'autres manifestations cliniques, moins évidentes, méritent d'attirer l'attention du clinicien:

- nausées, état de déshydratation en relation avec une hypercalcémie;
- infections récurrentes liées à un déficit de production d'anticorps et/ou à une neutropénie;
- manifestations hémorragiques par troubles de l'hémostase primaire (thrombopénie et/ou altérations des fonctions plaquettaires);
- symptômes et signes d'anémie;
- fractures pathologiques;
- signes d'insuffisance rénale (néphropathies à chaînes légères, calcique, urique, amyloïdose);
- tassements vertébraux avec signes de compression médullaire (paraplégie);
- amyloïdose (cardiomyopathie, macroglossie, syndrome du tunnel carpien);
- syndrome d'hyperviscosité (troubles visuels, neurologiques, signes de défaillance cardiovasculaire);
- découverte fortuite d'une immunoglobuline monoclonale chez un patient asymptomatique.

Les cytopénies (anémie, neutropénie, thrombopénie) résultent d'une insuffisance de production secondaire à l'infiltration plasmocytaire de la moelle hématopoïétique. L'anémie est souvent en relation avec le degré d'insuffisance rénale (défaut d'érythropoïétine). Elle est rarement d'origine immune. En revanche, on note fréquemment la présence d'une fausse anémie par expansion du volume plasmatique dont l'intensité est en rapport direct avec des taux élevés d'immunoglobulines circulantes.

🚩 Critères diagnostiques

On distingue des critères majeurs et des critères mineurs (tab. 1 p). Ils reposent notamment sur le degré d'infiltration plasmocytaire de la moelle hématopoïétique, le taux de l'immunoglobuline monoclonale sérique ou urinaire, la présence de lésions lytiques du squelette (fig. 1) et la diminution des immunoglobulines physiologiques: par exemple l'IgA et/ou l'IgM dans un myélome à IgG.

Le diagnostic de myélome multiple requiert, chez un patient symptomatique avec maladie progressive, un critère majeur et un critère mineur ou 3 critères mineurs, dont B1 et B2.

L'immunoglobuline monoclonale (fig. 3 et 4) est détectée dans 99% des cas de myélome multiple:

IgG 50–60%, IgA environ 20%, chaînes légères 15%, IgD 2%, gammopathie biclonale 1%. Une protéinurie de Bence-Jones (chaînes légères) est présente dans 75% des cas. 1% des myélomes multiples est non sécrétant. Les myélomes multiples à IgE sont exceptionnels.

Démarche diagnostique

Lors de suspicion de myélome multiple, un certain nombre d'examen paracliniques sont indispensables pour confirmer et étayer le diagnostic (tab. 2). On distingue trois stades à valeur pronostique en fonction du taux de l'immunoglobuline monoclonale sérique ou urinaire, le nombre de lésions osseuses squelettiques et les valeurs de l'hémoglobine, du calcium et de la créatinine (tab. 3).

Tableau 1. Critères diagnostiques du myelome multiple

<p>➤ critères majeurs</p> <ul style="list-style-type: none">▪ infiltration plasmocytaire de la moelle osseuse supérieure à 30%▪ plasmocytome en biopsie▪ présence d'une immunoglobuline monoclonale<ul style="list-style-type: none">○ Sérum : IgG sup à 35g/l IgA sup à 20g/l○ Urines : protéinurie de Bence Jones (chaînes légères kappa ou lambda sup à 1g/l)
<p>➤ Critères mineurs</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Infiltration plasmocytaire de la moelle osseuse comprise entre 10 et 30%▪ Présence d'une immunoglobuline monoclonale à un taux inférieur à A3▪ Lésions lytiques du squelette▪ Diminution des immunoglobulines (inf à 50% des intervalles de références)<ul style="list-style-type: none">○ IgG inf à 6g/l○ IgA inf à 1g/l○ IgM inf à 0,5g/l

Tableau 2. Bilan diagnostiques du myelome multiple

Formule sanguine complète Myelogramme et biopsie de la moelle osseuse Bilan radiologique du squelette (lorsque le patient est asymptomatique, au minimum un crâne, une colonne dorsolombaire profil, un bassin de face) Protéines totales Electrophorées des protéines Immunofixation ou immunosoustraction (identification de l'immunoglobuline monoclonale) Dosage des IgG, IgA, IgM Créatinine sérique Calcémie Recherche d'une protéinurie de Bence Jones (chaînes légères) Rapport kappa/lambda urinaire

Variantes cliniques

✓ **Myélome non sécrétant**

L'absence d'immunoglobuline monoclonale est rare (1% des cas de myélome multiple). Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une immunoglobuline monotypique dans le cytoplasme des plasmocytes.

- ✓ **«Smoldering myeloma» et myélome indolent** Ces entités caractérisent des patients asymptomatiques, présentant durant une longue durée une affection peu évolutive bien que les critères diagnostiques du myélome multiple soient réunis (tableau. 4).

✓ **Leucémie à plasmocytes**

Une plasmocytose dans le sang périphérique (>2 G/l ou >20% de la différenciation leucocytaire) peut être observée lors du diagnostic initial ou plus souvent au stade terminal d'un myélome multiple. La leucémie à plasmocytes serait plus fréquente dans les myélomes multiples à chaînes légères, à IgD ou IgE.

✓ **Plasmocytome osseux solitaire**

Comme son nom l'indique, on se trouve en présence d'une lésion squelettique isolée, touchant par ordre de fréquence une vertèbre, une côte, la boîte crânienne, le bassin, un fémur, une clavicule ou une omoplate. Environ la moitié des cas évoluent en myélome multiple.

✓ **Plasmocytome extra-osseux**

Dans 80% des cas, la lésion touche les voies respiratoires supérieures: pharynx, sinus et larynx. Les atteintes des systèmes digestif, urinaire ou nerveux, des seins, des testicules, des parotides, des ganglions lymphatiques et de la peau sont plus rares.

✓ **Myélome multiple avec amyloïdose**

Une amyloïdose primaire (amyloïde AL) complique 10–15% des myélomes multiples.

✓ **Myélome ostéosclérosant (POEMS Syndrome)**

Cette entité, par ailleurs exceptionnelle, n'est qu'un élément d'un syndrome: POEMS = Polyneuropathie, Organomégalie (hépatosplénomégalie, adénopathies), Endocrinopathie (diabète, gynecomastie, atrophie des testicules, impuissance, modification cutanée ; hyperpigmentation, hypertrichose)

Tableau 3. Stades cliniques du myélome multiple.

<p>Stade I (<0,6 x 10¹² cellules/m²): présence de tous les critères</p> <ul style="list-style-type: none">– Immunoglobuline monoclonale– IgG <50 g/l– IgA <30 g/l– Chaînes légères <4 g / 24 h– au max 1 lésion osseuse lytique– Hémoglobine >100 g/l– Calcium <3 mmol/l
<p>Stade II (intermédiaire entre I et III: 0,6–1,2 x 10¹² cellules/m²)</p>
<p>Stade III (>1,2 x 10¹² cellules/m²): présence d'un ou plusieurs critères</p> <ul style="list-style-type: none">– Immunoglobuline monoclonale– IgG >70 g/l– IgA >50 g/l– Chaînes légères >12 g / 24 h– >3 lésions osseuses lytiques– Hémoglobine <85 g/l– Calcium >3 mmol/lA Créatinine <160 mmol/lB Créatinine >160 mmol/l

Tableau 4. Diagnostic différentiel entre gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS), «smoldering myeloma» et myélome indolent.

	MGUS	«Smoldering myeloma»	Myélome indolent
Plasmocytes(moelle osseuse)		inf à 10%	10à30%
Ig monoclonale sérique	IgG	inf à 35g/l	sup à 35g/l
	IgA	inf à 20g/l	sup à 20g/l
Lésions osseuses		0	0
Symptômes /infections		0	0

Pour ces trois entités, les valeurs de l'hémoglobine, de la créatinine et du calcium se situent dans les intervalles de référence.

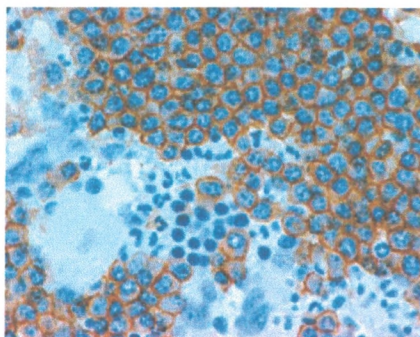
✚ Examen de la moelle osseuse

L'évaluation quantitative et qualitative de la plasmocytose médullaire représente une étape décisive de la démarche diagnostique d'un myélome multiple [3]. Il est toutefois indispensable de confronter les résultats de l'examen médullaire avec les données des autres investigations cliniques et paracliniques (tab. 2).

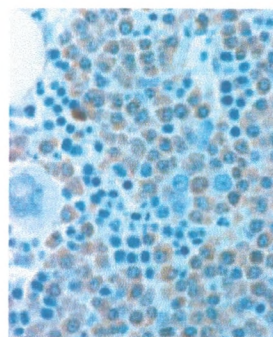
La moelle est prélevée de préférence à la crête iliaque, ce qui permet d'obtenir dans un même temps du matériel d'aspiration pour frottis (examen cytologique) et un cylindre de biopsie (examen histologique). Ces deux techniques, aspiration et biopsie, sont complémentaires, car la distribution de la plasmocytose dans la moelle osseuse est souvent hétérogène [4]. La biopsie est indispensable lors de myélome multiple à moelle fibreuse et notamment lors de myélome multiple ostéosclérosant; dans ces situations, l'aspiration de moelle est le plus souvent insuffisante. Une plasmocytose comprise entre 10 et 30% de la cellularité médullaire correspond à un critère mineur de diagnostic de myélome multiple, supérieure à 30% à un critère majeur (tab. 1). Différents modes d'infiltration sont reconnus en histologie: interstitiel, nodulaire et massif («packed marrow»). Les envahissements en grands foyers, et surtout massifs, ont une signification péjorative, selon certains auteurs. La morphologie des plasmocytes tumoraux est très variable: les plasmocytes néoplasiques peuvent être typiques, bien différenciés, ou atypiques (fig. 2). La variété plasmoblastique, très peu différenciée (rapport nucléo-cytoplasmique élevé, chromatine fine, nucléole apparent) est rare et de mauvais pronostic; elle survient parfois d'emblée, mais représente souvent une transformation d'un myélome multiple connu en une variété plus agressive.

En immunohistochimie (sur lames histologiques), le myélome multiple est caractérisé par une population plasmocytaire monotypique, définie par l'expression d'une seule chaîne légère d'Ig, kappa ou lambda (fig. 5). Les chaînes lourdes habituellement détectées sont IgG, IgA, plus rarement IgD ou IgE et exceptionnellement IgM. Les antigènes associés à la différenciation plasmocytaire comme le CD138 (syndecan-1) sont exprimés par la majorité des cellules myélomateuses. Les plasmocytes tumoraux peuvent être positifs pour d'autres marqueurs: CD79a, CD20 (rarement), CD45, CD56, CD10, Bcl-2, cycline-D1.

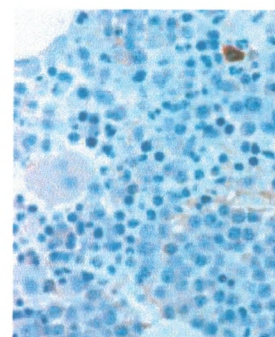
Des dépôts d'amyloïde peuvent être occasionnellement observés sur la biopsie (fig. 6).



CD138



Kappa



Lambda

Figure .5 : Plasmocytes tumoraux d'un myélome multiple exprimant CD138 et montrant une monoclonie Kappa en immunohistochimie (biopsie médullaire).

VI. Diagnostic différentiel

✓ MGUS ou gammopathie monoclonale de signification indéterminée

La découverte souvent fortuite d'une immunoglobuline monoclonale chez un patient asymptomatique et ne remplissant pas les critères du myélome multiple permet d'évoquer le diagnostic de gammopathie monoclonale de signification indéterminée (tab. 1 et 4). La plasmocytose médullaire est inférieure à 10%, le taux d'immunoglobuline monoclonale <35 g/l pour l'IgG et <20 g/l pour l'IgA. On note une absence de lésions lytiques squelettiques. La prévalence de cette anomalie est de 1% à partir de 50 ans et de 3% dès 70 ans. Un quart des patients, sur une période d'observation de 20 ans, évoluent en myélome multiple, en amyloïdose primaire, en macroglobulinémie de Waldenström ou en une autre hémopathie maligne lymphoïde, d'où l'importance d'un suivi justifiant des bilans approfondis lors d'apparition de symptômes ou d'augmentation du taux de l'immunoglobuline monoclonale avec fréquemment, en parallèle, une diminution des autres Ig.

De telles situations impliquent un examen médullaire afin d'apprécier l'importance de la plasmocytose médullaire, ainsi qu'un bilan radiologique de squelette à la recherche de lésions lytiques.

✓ Amyloïdose primaire

L'amyloïdose primaire ou amyloïde AL correspond à des dépôts dans les tissus d'une substance protéique fibrillaire amorphe constituée en partie des chaînes légères d'une immunoglobuline monoclonale (fig. 6). De l'amyloïde AL peut se déposer dans les tissus dans le cadre d'un myélome multiple, d'un lymphome lympho-plasmocytaire ou d'une gammopathie monoclonale ne remplissant pas les critères du myélome (qui est donc une gammopathie monoclonale avec amyloïdose et non plus une vraie gammopathie monoclonale de signification indéterminée).

L'atteinte du cœur, de la langue, des gencives, des nerfs périphériques, des synoviales, des reins et du tube digestif sont responsables des principales manifestations cliniques.

Le diagnostic d'amyloïdose peut être fait sur des prélèvements cytologiques (aspiration de tissu adipeux sous-cutané de la paroi abdominale), mais sa typisation comme amyloïdose AL requiert des biopsies tissulaires (sous-cutanées de la paroi abdominale, rectales, cardiaques, ostéo-médullaires) permettant une étude immunohistochimique.

L'amyloïdose associée au myélome multiple est irréversible, mais peut être stabilisée par la chimiothérapie

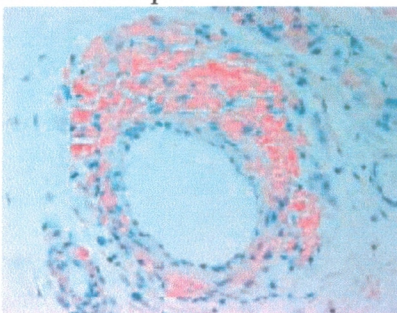


Figure 6.

L'amyloïde déposée autour de la paroi de ce vaisseau sanguin apparaît en rouge orangé (coloration au rouge Congo).

✓ **Lymphome lymphoplasmocytaire ou macroglobulinémie de Waldenström**

La présence d'une IgM monoclonale est évocatrice d'une macroglobulinémie de Waldenström. Cette affection se distingue du myélome multiple par une infiltration lymphoplasmocytaire localisée à la moelle osseuse, aux ganglions lymphatiques et à la rate. Les lésions osseuses sont exceptionnelles.

Des taux élevés de macroglobuline immunoglobuline monoclonale de type IgM favorisent l'apparition d'un syndrome d'hyperviscosité avec des manifestations oculaires et neurologiques souvent sévères.

✓ **Maladies des chaînes lourdes**

Il s'agit d'hémopathies lymphoïdes malignes B rares dont le clone malin excrète exclusivement des chaînes lourdes isolées g, m ou a. Les principaux caractères de ces trois entités font l'objet du tableau 5.

Tableau 5. Principaux caractères des maladies des chaînes lourdes.

	Histologie	Localisations cliniques
Maladie des chaînes lourdes g	Lymphome lympho-plasmocytaire	Ganglions lymphatiques, anneau de Waldeyer, moelle osseuse, rate, foie, sang périphérique
Maladie des chaînes lourdes μ	Leucémie lymphoïde chronique	Rate, foie, moelle osseuse, sang périphérique
Maladie des chaînes lourdes a	Lymphome extraganglionnaire de la zone marginale (MALT)	Intestin grêle, ganglions mésentériques

✓ **Plasmocytoses réactionnelles**

Il s'agit en règle générale de plasmocytes polytypiques, dont le caractère polyclonal peut être démontré par immunohistochimie. Toutefois, lors de certaines anomalies immunitaires ou maladies infectieuses (par ex. infection HIV, tuberculose), des immunoglobulines oligoclonales, habituellement en faibles quantités et souvent transitoires, peuvent être décelées par l'immunofixation.

VII. Pronostic

Pour l'ensemble des patients atteints de myélome multiple, tous stades confondus, la médiane de survie est de 3 ans. Le pourcentage de patients encore en vie à 10 ans n'est que de 10%. Les médianes de survie sont respectivement supérieures à 60 mois, de 41 mois et de 23 mois pour les stades I, II et III (tab. 3). Les patients avec insuffisance rénale ont une médiane de survie de 8 mois, contre 37 mois chez les sujets avec une fonction rénale normale.

D'autres facteurs ont une valeur pronostique défavorable: l'importance de l'infiltration plasmocytaire de la moelle osseuse en biopsie, le caractère peu différencié des plasmocytes (plasmoblastes), l'expression de l'antigène Ki-67, certaines anomalies génétiques telles que les délétions 13q14 et 17p13, ainsi que la présence d'une MDR (multidrug resistance) secondaire au traitement cytotoxique ou se manifestant de novo.

Les mécanismes impliqués dans l'expression d'une MDR dépassent largement le cadre de cet article.

VIII. Traitement

- **L'abstention thérapeutique** se justifie pleinement pour les gammopathies monoclonales de signification indéterminée et les myélomes multiples asymptomatiques («smoldering myeloma» et myélome indolent).
- **La radiothérapie** est indiquée dans les plasmocytomes osseux et extraosseux. Les tassements vertébraux avec signes de compression médullaire justifient **un acte chirurgical**, au même titre que certaines fractures pathologiques ou encore un syndrome du tunnel carpien sur amyloïdose.
- **Un syndrome d'hyperviscosité** bénéficie des **plasmaphérèses**.
- Les manifestations cliniques liées à **une hypercalcémie** régressent grâce à une **hydratation adéquate, aux corticoïdes et aux biphosphonates**.
- **Le traitement dit de soutien** comprend une antalgie efficace (douleurs osseuses), la prescription d'antibiotiques (complications infectieuses), l'administration d'unités d'érythrocytes (syndrome anémique) et de plaquettes (diathèse hémorragique).
- **Le traitement de fond** du myélome multiple repose sur la chimiothérapie dont les indications et les modalités de prescription sont du domaine du spécialiste, hématologue ou oncologue.
 - Le traitement conventionnel comprend l'association **Melphalan-Prednisone** avec un taux de réponses initiales d'environ 50%. Les rémissions complètes sont inférieures à 10%. Le taux de survie à 5 ans est approximativement de 25%. Un gain de 10 à 20% dans les réponses est obtenu avec des chimiothérapies plus agressives, par exemple l'association **VBMCP (Vincristine, Carmustine, Melphalan, Cyclophosphamide, Prednisone)**, malheureusement sans bénéfice sur la survie.
- **L'autogreffe de moelle osseuse**, pratiquée au moment du diagnostic ou lors d'une rechute, permet d'obtenir 75 à 90% de réponses. Les rémissions complètes sont de l'ordre de 20 à 40%. Le conditionnement classique prégreffe comprend l'association **Vincristine, Doxorubicine et Dexaméthasone (VAD)**, ou **Dexaméthasone** seule ou encore **Dexaméthasone et Thalidomide**.
- Si **la greffe allogénique classique** est rarement pratiquée (mortalité élevée, sévérité de la maladie du greffon contre l'hôte = GVHD), en revanche **la mini-allogreffe** (non totalement myéloablative, donc moins toxique), pratiquée précocement après l'autogreffe ou lors d'une rechute, suscite un intérêt croissant avec un taux de réponses évalué à environ 80% .

- **Le traitement d'entretien** comprend la **Prednisone** à petites doses, éventuellement la **Thalidomide**.
- L'**Interféron-a**, proposé dans le but de prolonger la phase en plateau du myélome multiple, a perdu de son intérêt en raison de doutes sérieux sur son efficacité, de ses effets secondaires et de son coût.
- Deux molécules se sont avérées efficaces dans les myélomes multiples en rechute ou d'emblée réfractaires aux thérapies conventionnelles: la **Thalidomide** et le **Bortezomib**. La Thalidomide a une activité proapoptotique, et antiangiogénique. Le taux de réponse est d'environ 32% chez des patients lourdement prétraités . Le Bortezomib (inhibiteur des protéasomes) a également une activité proapoptotique. En outre, il inhibe l'adhésion des plasmocytes malins aux cellules microenvironnement médullaire, la sécrétion d'interleukine-6 et l'angiogénèse. Le taux de réponse est de 32% .

✚ *Le myélome multiple demeure aujourd'hui une affection redoutable et incurable. Cependant, une meilleure connaissance des mécanismes cellulaires et le développement de nouvelles thérapies ciblées devraient améliorer cette situation préoccupante dans un avenir que l'on souhaite proche.*

LA BIBLIOGRAPHIE

- LIRRE D'HEMATOLOGIE édition masson
- LES CONFERENCES D'HIPPOCRATE
- LA REVUE (ASPECT EPIDEMIOLOGIQUE DU MM EN ALGERIE)
- DES RECHERCHES MONDIALES PUBLIEES SUR INTERNET

LA PARTIE PRATIQUE

MYELOME MULTIPLE

*Dans le service de médecine
interne*

2010

Partie pratique

➤ Matériel de l'étude

Le patient F.M

Age 68ans

Adresse :Tlemcen

La durée d'hospitalisation :du 12/10 au
16/11/2010

Motif d'hospitalisation :douleur osseuse diffuse

Service de médecine interne CHU Tlemcen

Médecin traitant :Dr.dekkar Z

➤ Présentation du patient

Il s'agit du patient F.M agé de 68 ans, originaire et demeurant à tlemcen, marié père de (07) enfants, chauffeur de profession assuré et retraité actuellement .Admis dans notre service(Médecine interne) pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique **des douleurs osseuses diffuses dans un contexte d'une altération de l'état général non fébrile .**

Ses antécédents pathologiques médico-chirurgicaux sont marqués surtout par une hypertension artérielle inaugurée à la suite d'un

AVC ischémique, et une intervention chirurgicale d'un syndrome du canal carpien .

Et sans antécédents familiaux particuliers.

➤ Histoire de la maladie

Le début des troubles remonte à une année ; marqué par l'apparition d'une douleur de la face antéro-externe de la hanche à irradiation descendante , une semaine plus tard, la douleur réapparaît au niveau des deux épaules, ce qui a motivé notre patient à consulter

et de bénéficier d'un traitement antalgique ayant soulagé la douleur , cette dernière a évolué par poussées-remissions au fil du temps.

Puis sont apparus des fourmillements et des déformations en flexion surtout de la main droite. Le patient s'est fait opéré pour cette symptomatologie comme étant un syndrome du canal carpien ; le tout a récidivé au niveau des deux mains quelque temps plus tard, avec accentuation et généralisation de la douleur ; associés à un amaigrissement et une anorexie.

Le résultat de la biopsie pratiquée sur une ulcération de la face latéro-externe de la langue a revenu sans stigmates de malignité.

Le patient a trainé par sa symptomatologie jusqu'au jour où il a consulté et d'où son hospitalisation a été effectuée au sein du service de la médecine interne CHU Tlemcen ; pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique.

L'examen clinique du jour d'entrée retrouva :

➤ A l'examen général

Patient conscient et coopérant

Téguments et conjonctives légèrement décolorés

Une TA à 150/120 mmHg

Une FC à 85 b/m

Une FR à 24 c/m

Un poids de 68 Kg, TT (tour de taille) à 87cm et une taille à 180 cm, donc un IMC (indice de masse corporelle) à 21.

➤ Avec :

- Une ulcération de la face latéro-externe de la langue gauche
 - Une sécheresse cutanée avec déshydratation intense (pli cutané persistant)
 - Desquamation de la face plantaire des pieds
 - Un rythme cardiaque irrégulier à l'auscultation
 - Une distension abdominale avec un ombilic déplissé
 - Une diminution de la force musculaire (globale et segmentaire) des quatre membres ;
- Le reste de l'examen clinique est sans particularité à savoir :

Absence des

ADP , d'aphtoses, d'arthrites.....

- Une série des **examens complémentaires** a été lancée , ayant revenu avec les résultats suivants :

✓ FNS

- Une anémie normochromenormocytairearegénérate
- Des GB normaux avec une neutropénie
- ✓ **Le bilan rénal**a objectivé une clairance de la créatinine à 132 ml / mn.
- ✓ **Le bilan phospho-calcique**a objectivé :
 - Une calcémie corrigée à 92mg/l
 - Une phosphorémie normale
- ✓ **LDH**légerement élevés à 587 ,30U/l
- ✓ **VS** à **32 mm** la 1ere heure
- ✓ **CRP** à **9mg/l**
- ✓ **Bilan d'hémostase**est sans anomalies avec un TP à81%,fibrinogène 4,6g/l
- ✓ **Protéinurie avec bandelettes :traces**
- ✓ **Myelogramme**n'a rien ramené (au niveau du sternum) d'où l' intérêt d'une biopsie osseuse ;non faite en raison du polymorphisme du tableau clinique et la situation délicate de notre patient .

✓ **Electrophorèse des protéine**

sériques a objectivé une

gammopathie monoclonale (page) d'où la nécessité de faire,

✓ **Immuno-électrophorèse des**

protéine sériques quia typé une

immunoglobuline IgG de type

LAMBDA (page)

✓ **IMAGERIE :**

➤ **D'abord** une radiographie standard des os longs et du crane n'a pas objectivé des lésions typiques en faveur d'une déminéralisation importante (discordance radio-clinique)

➤ **Le radiographie thoracique standard** a objectivé une image médiastinale (intérêt d'une TDM thoracique)

➤ **TDM thoracique** revenue comme suivant :

- Epanchement pleural liquidien bilatéral de moyenne abondance
- Condensation parenchymateuse pulmonaire des segments postéro-basaux
- Ascite en péri-hépatique minime

- Images lacunaires d'aspect micro-géodique ;vertébrales et étagées
- **La scintigraphie osseuse** n'a pas parlé des localisations secondaires .
- **Echo-cœur** a été indiqué pour l'exploration des précordialgies qui sont apparues dans les premiers jours de son hospitalisation ;après avoir effectué un **ECG** ayant revenu sans anomalies mis à part le **rythme irrégulier** ;a objectivé :
 - Un épanchement péricardique de petite abondance
 - Hypertrophie septale
 - Bonne fonction systolique du VG à 66%
 - Insuffisance mitrale grade 1 à 2

LA PRISE EN CHARGE PRIMORDIALE

(dès les 1eres heures)

- La mise en condition du patient.
- L'instauration d'un schéma de réhydratation parentérale 500 cc/6H de SGI 5%
- Ponction de l'ascite (avec envoi de 3 tubes pour étude chimio-cyto-bactériologique).
- L'introduction d'un traitement antalgique fort type TRAMADOL pour calmer les douleurs osseuses.
- Plus son traitement antérieur à savoir ;loxenlp 50mg /j

Atenor 100mg/j

Captoprilhydrochlorothiazide

LA DISCUSSION DIAGNOSTIQUE

Devant des douleurs osseuses diffuses qui rebellent au traitement antalgique , des anomalies hématologiques à type d'anémie normochromenormocytaire et le

tout sur un fond d' une altération de l'état général ,on est ramené de penser à une pathologie qui touche la moelle osseuse.

- On a éliminé d'emblé les métastases osseuses du fait de:
L'absence du syndrome tumoral(clinique ou biologique)

L'absence des images en faveur à la scintigraphie osseuses

✚ Puisque la ponction médullaire a échoué, on a lancé électrophorèse des protéines sériques qui a objectivé une gammopathie monoclonale ,devant laquelle l'arbre décisionnelle était bien hiérarchisée et qui a compris les probabilités diagnostiques suivantes :

✚ **GAMMAPATHIE DE SIGNIFICATION INDETERMINEE OU MGUS :**

✚ La MGUS est dans la totalité des cas isolée et à découverte fortuite lors d'un examen systématique ,si non à l'occasion

des troubles hématologiques ; donc notre tableau clinique est en défaveur de ce diagnostic, du fait de la présence des douleurs osseuses.

AMYLOIDOSE PRIMAIRE :

En faveur :

- l'atteinte du cœur
- la gammopathie monoclonale
- l'ulcération de la face latéro-externe
- la déshydratation cutanée

Mais l'absence de la biopsie sous cutanée ne nous permettant pas de poser le diagnostic avec certitude.

MACROGLOBULINEMIE DE WALDENSTROM :

Il s'agit le plus souvent d'un pic monoclonal IgM, avec une infiltration lymphoplasmocytaire à l'étude cytologique de la moelle osseuse.

+ MALADIE DES CHAINES LOURDES

Soit

un lymphome lymphoplasmocytaire

Soit une leucémie

lymphoïde chronique, ou un lymphome extraganglionnaire de la zone marginale.

+ PLASMOCYTOSE REACTIONNELLE

Il s'agit d'une plasmocytose polytypique secondaire à une infection VIH, tuberculose ou autre.....c'est seule l'immunohistochimie qui démontre le caractère polyclonal .

Et après avoir effectué l'immunoelectrophorèse ayant objectivé une gammopathie monoclonale type LAMBDA, la TDM rachidienne qui a montré des lésions micro-géodiques, les douleurs osseuses diffuses et l'apparition de l'insuffisance rénale ; qui faisaient remplir les critères du : **MYELOME MULTIPLE** classé au stade 3.B selon la classification de SALAMON-DURIE ;

EVOLUTION

L'insuffisance rénale s'est installée, l'état général est devenue très altérée, exacerbation de la douleur osseuse avec son généralisation, après 4 semaines de son hospitalisation ;

Notre patient est décédé le jour 16/11/2010 de son transfert au service d'hématologie, par un arrêt cardio-respiratoire.