

Aspect biologique au diagnostic des patients atteints d'un myélome multiple dans une population algérienne

Biological aspects at diagnosis of patients with multiple myeloma in an Algerian population

Nawal HABAK¹., Rouibah Nadjat¹., Ahmed Nacer², Ammar CHIKOUCHE¹.

1.Laboratoire biochimie médicale 2.Service hématologie médicale. Faculté de médecine et pharmacie Benyoucef Benkheda Alger-1.

EHS de cancérologie Centre Pierre et Marie Curie.

nawal.bioch@gmail.com

RESUME

Introduction Le myélome multiple est due à une prolifération anormale de plasmocytes tumoraux dans la moelle osseuse. En Algérie, il est la 2^{ème} hémopathie maligne après les lymphomes non hodgkiniens. La malignité du MM s'exprime essentiellement par une destruction osseuse, une insuffisance médullaire avec une insuffisance rénale.

L'objectif de notre travail est de décrire la fréquence des perturbations biologiques chez des patients atteints de myélome multiple.

Matériels et méthodes Notre étude est prospective portant sur 30 patients atteints d'un myélome multiple. Notre étude a été menée avec la collaboration du service d'hématologie de l'Etablissement Hospitalier Spécialisé en Cancérologie Pierre Et Marie Curie d'Alger (EHS-CPMC). Nous avons procédé au dosage de différents examens biologiques (NFS, urée, créatinine, albumine, protéine, électrophorèse des protéines, calcémie) avec recueil des informations personnels et cliniques retrouvés dans les dossiers avec respect de confidentialité.

Résultats et discussion L'analyse descriptive des données recueillies pour notre travail montre que la plupart des malades dont le diagnostic du myélome multiple a été confirmé (30 patients) avaient un âge compris entre 35 et 86 ans, avec un sex ratio (H/F) de 1,5 ; (36.70%) avaient des antécédents HTA, (26.27 %) diabète, (6.70%) (Les cardiopathies et tabagismes). Nous avons noté plus 27% de patients avec au moins un antécédent familial de cancer. Selon la classification de Durie et Salmon, 76.70% de nos patients ont consulté au stade III. l'IR a été objectivée dans 86.7 % des cas de MM, dont 46.7 % avec une IR légère, 30 % avec une IR modérée, 6.7 % avec IR sévère, 3.3 % avec une IR terminale, L'anémie a été retrouvée chez 70% des patients de notre série. ; 3.30% de notre population avait une hypercalcémie. Dans notre population d'étude, nous avons 33.33% des patients avaient un taux d'albumine. Nous avons 56.70% des patients avaient un pic dans la zone gamma à l'électrophorèse

Conclusion Sur le plan biologique : 70 % des patients MM présentaient une anémie, l'insuffisance rénale était présente chez 86.7% des cas, un pic électro-phorétique a été constaté chez 56.70%.

Mots clés Myélome multiple, pic monoclonal, anémie, hypercalcémie.

Abstract

Introduction Multiple myeloma is by abnormal proliferation of tumor plasma cells in the bone marrow. In Algeria, it is the 2nd most common hematological malignancy after non-Hodgkin's lymphoma. The malignancy of MM is essentially expressed by bone destruction, bone marrow failure and renal insufficiency. The aim of our work is to describe the frequency of biological disturbances in patients with multiple myeloma. **Materials and methods** Our study is prospective and includes 30 patients with multiple myeloma. Our study was conducted in collaboration with the haematology department of the Etablissement Hospitalier Spécialisé

en Cancérologie Pierre Et Marie Curie d'Alger (EHS-CPMC). We measured various biological tests (CBC, urea, creatinine, albumin, protein, protein electrophoresis, calcemia), collecting personal and clinical information from the files, while maintaining confidentiality.

Results and discussion Descriptive analysis of the data collected for our work shows that most patients with a confirmed diagnosis of multiple myeloma (30 patients) were between 35 and 86 years of age, with a sex ratio (M/F) of 1.5; (36.70%) had a history of hypertension, (26.27%) diabetes, (6.70%) heart disease and smoking. We noted over 27% of patients with at least one family history of cancer. According to Durie and Salmon's classification, 76.70% of our patients had stage III disease. IR was detected in 86.7% of MM cases, including 46.7% with mild IR, 30% with moderate IR, 6.7% with severe IR, 3.3% with terminal IR, Anemia was found in 70% of patients in our series; 3.30% of our population had hypercalcemia. In our study population, 33.33% of patients had an albumin level. 56.70% of patients had a peak in the gamma zone on electrophoresis.

Conclusion Biologically, 70% of MM patients had anemia, 86.7% had renal failure, and 56.70% had an electrophoretic peak.

Key words Multiple myeloma, monoclonal peak, anemia, hypercalcemia

Introduction

Le myélome multiple (MM) ou maladie de Kahler, est une hémopathie maligne.

Selon l'OMS (organisation mondiale de santé), elle est classée parmi les tumeurs à cellules B matures (1)

C'est la quatrième affection du sang la plus répandue (2), qui représente 2% de tous les cancers et 10% des cancers hématologiques. (3)

En Algérie, c'est la 2^{ème} hémopathie maligne après les lymphomes non hodgkiniens. Près de 20 000 algériens souffrent de MM avec une incidence de 1.1% pour 100 000 habitants (2014). (4).

La physiopathologie de cette hémopathie reste inconnue. La protéine monoclonale impliquée est une IgG (60% des cas) ou une IgA (20%), très rarement une IgD (1 à 2 %) et exceptionnellement une IgM. De plus, l'analyse des séquences des gènes variables des Ig des cellules myélomateuses a mis en évidence l'existence de mutations au niveau des chaînes d'Ig sans variation intra-clonale, majoritairement sur les chaînes lourdes. (5) Les cellules myélomateuses ont un tropisme important pour le compartiment médullaire, à partir des ganglions lymphatiques, elles migrent à travers l'endothélium dans le micro- environnement médullaire et vont se nicher au contact du stroma. (6)

L'adhésion au stroma médullaire et les interactions avec les cellules qui le composent sont cruciales pour le homing, la croissance (7), et la survie des cellules myélomateuses. (8) Cette malignité est liée aux facteurs locaux et généraux principalement l'Ig monoclonale. L'agressivité s'exprime particulièrement par une destruction osseuse, une insuffisance médullaire, une hypogammaglobulinémie avec présence d'infections intermittentes surtout bactérienne et une insuffisance rénale. L'atteinte osseuse se manifeste par une maladie osseuse ostéolytique (OBD) ou une ostéopénie. Des lésions ostéolytiques se développent chez près de 90 % des patients, et sont habituellement aggravées par des événements liés au squelette (SRE) tels que des douleurs osseuses sévères, des fractures pathologiques, un collapsus vertébral, une hypercalcémie et une compression de la moelle épinière. (9)

12 à 20% des patients atteints de MM ont une insuffisance rénale aiguë et 10% d'entre eux évoluent vers une dialyse dépendante (10). La cause la plus fréquente reste la tubulopathie myélomateuse. Elle est caractérisée par la précipitation de cylindres, formés de chaînes légères d'immunoglobulines, dans les tubules distaux. (11)

D'autres facteurs sont susceptibles de contribuer à l'atteinte rénale, tels qu'une amylose, des dépôts d'Ig monoclonale, la surcharge calcique, une cryoglobulinémie, ou encore l'hyperviscosité. (12)

D'autre part, des symptômes neurologiques sont entraînés par la compression des cellules réticulaires des racines des nerfs rachidiens, des nerfs séparés et du tissu cérébral et médullaire par des infiltrats malins, avec changements prononcés et modérés de l'activité bioélectrique du cortex cérébral. (13)

Ainsi que des manifestations médullaires avec anémie normochrome/normocytaire sévère. Outre l'altération du réseau de cytokines, le déficit chronique en érythropoïétine, les pertes sanguines et l'hémolyse, l'apoptose dérégulée des cellules myélomateuses peut contribuer à la destruction progressive de la matrice érythroïde en induisant une cytotoxicité érythroblastique. (14), syndrome hémorragique, infectieux, d'hyperviscosité : (15, 16, 17)

Selon les critères de l'International Myeloma Working Group (IMWG), la définition du MM, repose sur la présence d'une plasmocytose médullaire clonale $\geq 10\%$ et au moins un des critères suivants :

✚ Atteinte pouvant être attribuée à la prolifération plasmocytaire (critères CRAB : Calcemia-Renal-Anemia-Bone :

- **Hypercalcémie** : calcium sérique $> 0,25$ mmol/L (> 1 mg/dL) au-dessus de la limite supérieure de la normale ou $> 2,75$ mmol/L (> 11 mg/dL).
- **Insuffisance rénale** : clairance de la créatinine < 40 ml/min ou créatinine sérique > 177 mol/l (> 2 mg/dl).
- **Anémie** : hémoglobine < 10 g/dl ou > 2 g/dl sous la limite inférieure de la normale
- **Lésions osseuses** : au moins une lésion ostéolytique présente sur les radiographies du squelette, le scanner ou TEP (tomographie à émission de positons) -Scanne. (18)

✚ La classification de Salmon et Durie est la méthode de référence dans l'évaluation du pronostic, qui est largement utilisée mais présente certains inconvénients :

- Elle n'a de valeur qu'au moment du diagnostic, en appréciant la masse tumorale sur le taux de gammapathie monoclonale ;
- Elle comporte une cotation des lésions osseuses posant parfois des problèmes d'interprétation des radiographies standards.

Elle ne prend pas en compte la cinétique de prolifération

✚ L'ISS est un indice pronostique international basé sur la combinaison de deux paramètres biologiques prédictifs de la durée de survie, facilement disponibles et évaluables de façon simple et reproductible : la bêta 2 microglobuline sérique et l'albuminémie. Il en résulte une classification en trois stades

✚ Une révision de cette classification a été optée par l'IMWG en 2015 ; en plus des anciens paramètres s'ajoute le taux des lactates déshydrogénases (LDH) et 3 types d'anomalies cytogénétiques de haut risque (détectées par la technique d'hybridation in situ en fluorescence (FISH) après purification des cellules plasmatiques CD138). (20)

Il existe plusieurs sous-types moléculaires de MM, dont chacun est associé à des aspects uniques de la maladie et à un pronostic divergent. Il existe des anomalies primaires, et des anomalies secondaires survenant au cours de l'évolution du MM (ex : gain du (1q), del (1p), del (17p), del (13), mutations du RAS et translocations secondaires impliquant le Myc). (21)

Matériels et méthodes

Notre étude est prospective portant sur des patients atteints d'un myélome multiple.

Notre étude a été menée avec la collaboration du service d'hématologie et du service de biochimie de l'Etablissement Hospitalier Spécialisé en Cancérologie Pierre Et Marie Curie d'Alger (EHS-CPMC).

Le recueil des données a été réalisé sur le dossier des patients au niveau des archives du service d'hématologie. Les données ont été relevées -avec respect de la confidentialité des patientes selon les considérations éthiques en accord avec la déclaration d'Helsinki-

Nous avons établi une fiche pour le recueil des données nécessaires pour notre étude

L'âge, sexe, Profession, Région, Antécédents médicaux, antécédents familiaux, Stade du myélome, Nous avons procédé au dosage de différents examens biologiques (NFS, urée, créatinine, albumine, protéine, électrophorèse des protéines, calcémie, Immun-fixation des protéines sériques. *L'exploitation des résultats a été réalisée à l'aide de deux logiciels de calculs statistiques : -XLSTAT® version 2007 ; Graph pad prism 9.*

Résultats

La série étudiée comprend 30 patients, 18 de sexe masculin (60%) et 12 de sexe féminin (40%). Le sex-ratio Homme/Femme est de 1.5, avec prédominance masculine.

L'âge moyen des patients de la série étudiée est de 52ans, avec un étendu de 35 ans et 86 ans (figure.1).

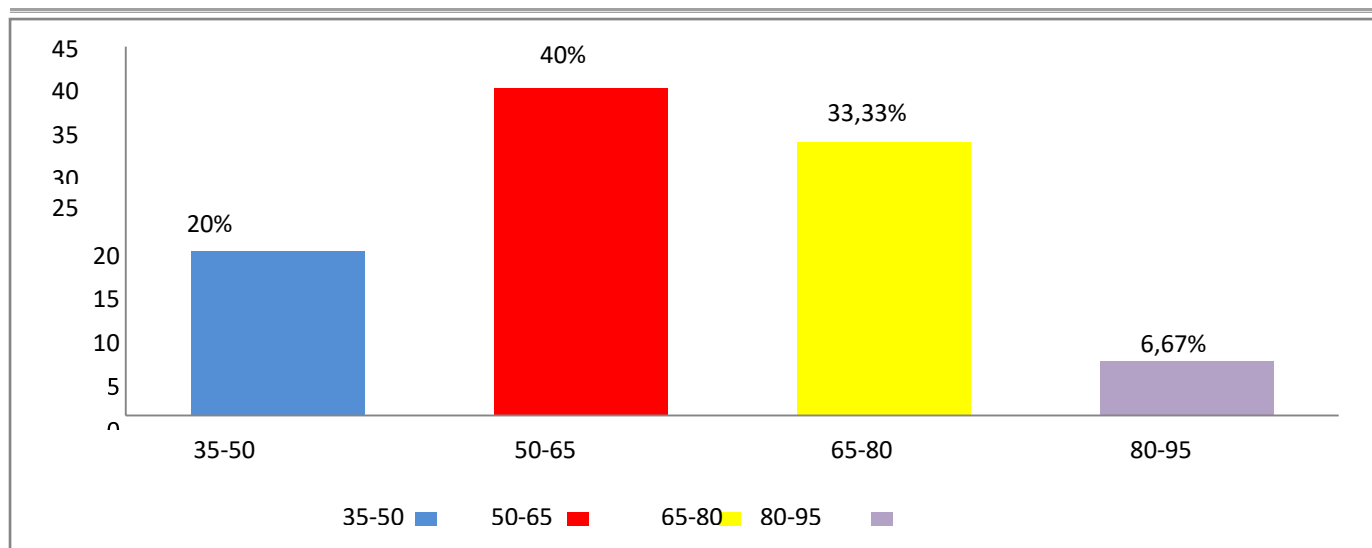


Figure 3 : Répartition des patients selon l'âge.

La tranche d'âge la plus fréquente est celle comprise entre 50 et 65 ans (40 %), 20% d'individus sont âgés entre 35 et 50 ans, 33.33% âgés entre 65 et 80 ans, 6.67% âgés entre 80 et 95ans.

La distribution des patients de notre série selon leur origine est représentée dans la figure 2.

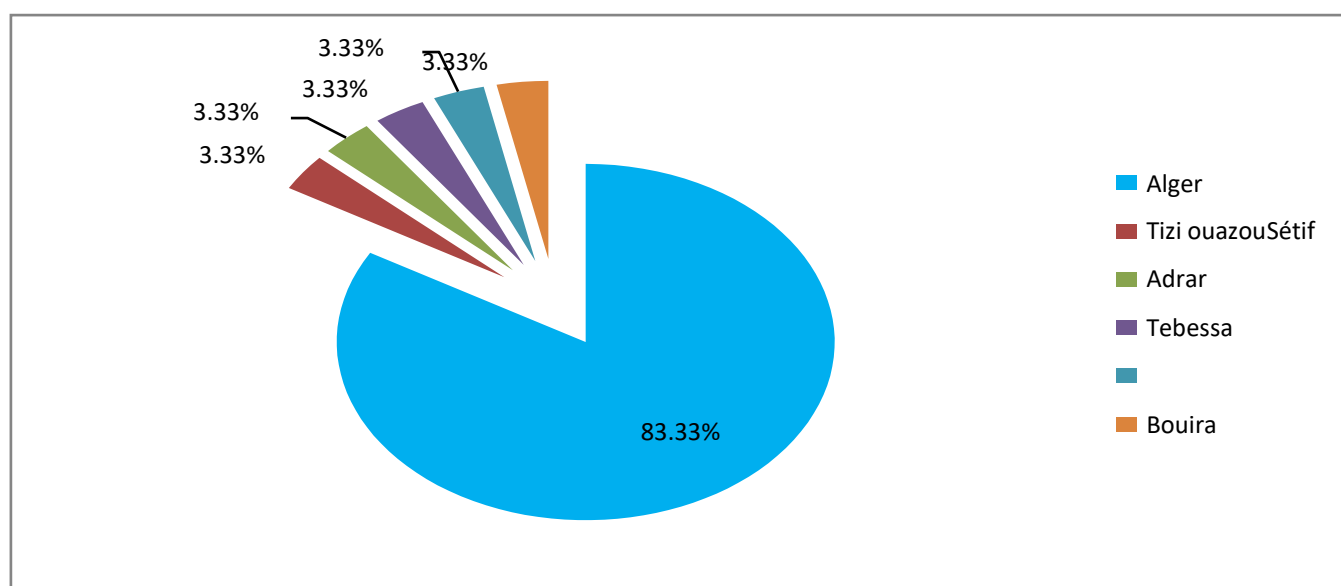


Figure 4. Répartition des patients selon la région.

La plus part des patients sont de la région d'Alger soit 83.33 % de notre population ; suivi des autres wilayas Tizi Ouzou, Sétif, Adrar, Tebessa, Bouira.

La distribution des patients de notre série selon la profession la majorité des patients 56.6 % était sans profession. Les autres sont réparties comme suit : 13.33% médecins, 10% sont retraités, 3.33% chauffeurs, commerçants, électriciens, terrainé d'art, surveillant médical et chargé de mission à la présidence.

La majorité des patients (73%) ne présente aucun antécédent decancer dans la famille, cependant 27% des patients ont des antécédents familiaux de cancer.

36.7% des patients sont atteints HTA, 26.7% sont diabétiques cependant, 6.7% des patients cardiopathes, fumeurs et sans antécédents personnels.

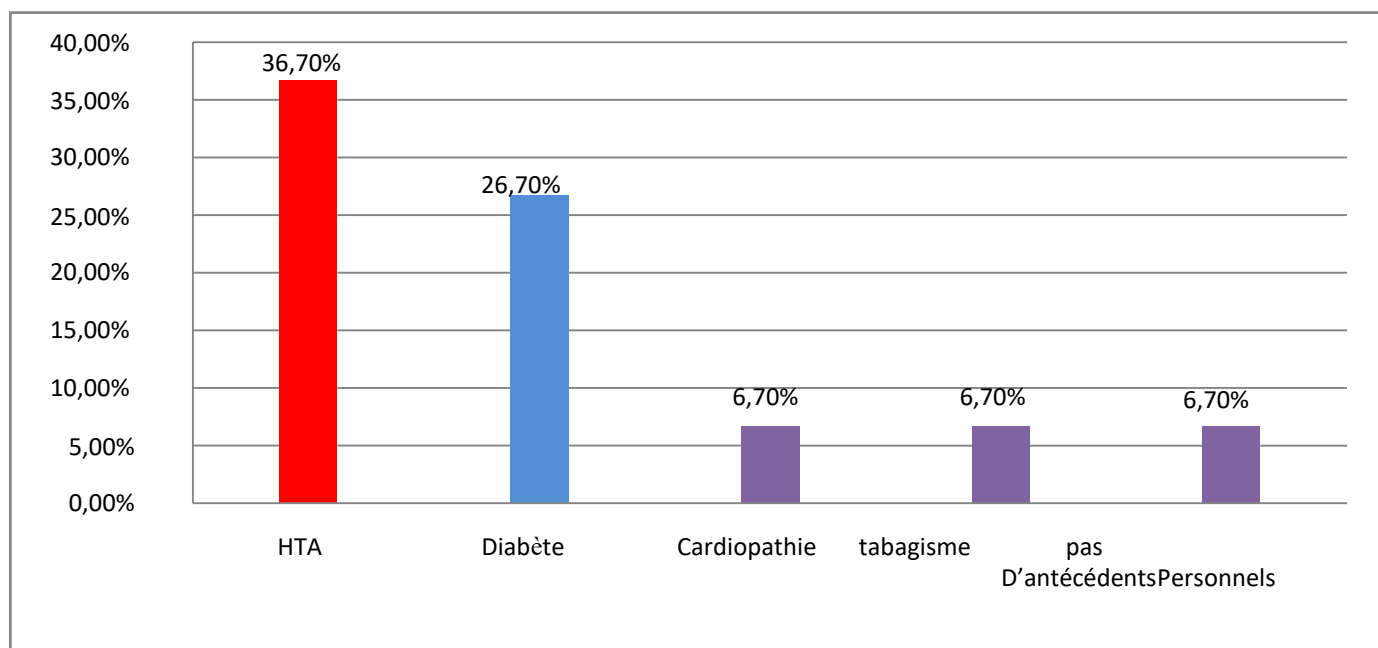


Figure 5. Répartition des patients selon les antécédents personnels.

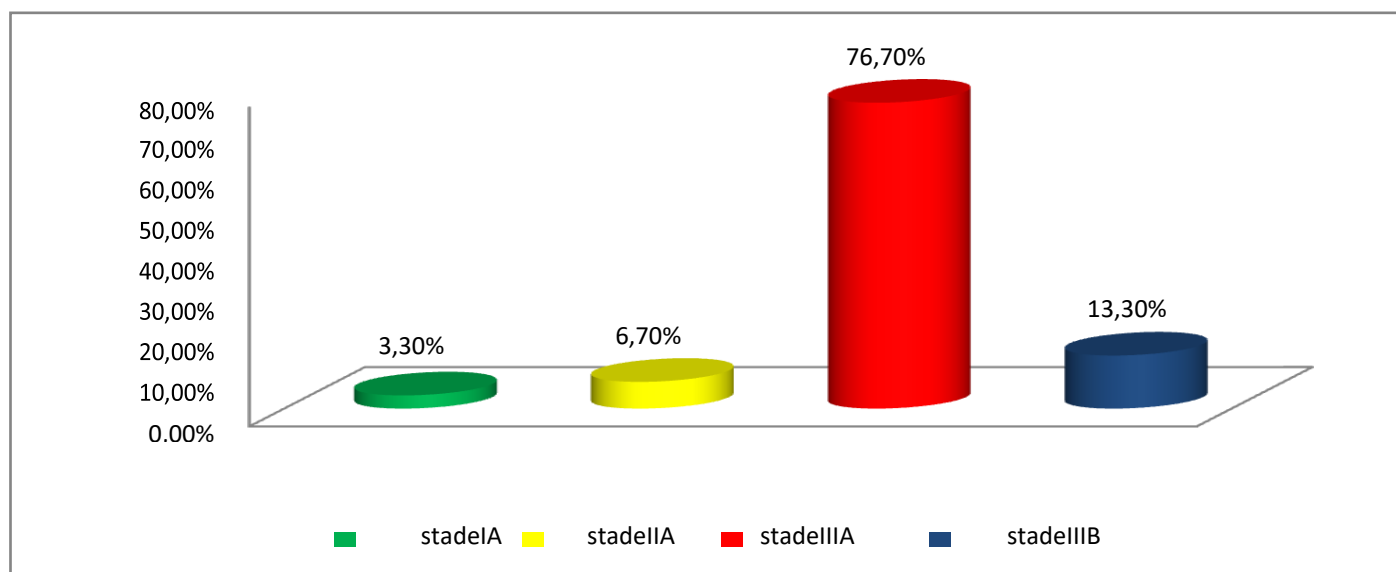


Figure 6. Répartition des patients selon Le stade du myélome.

Selon le stade du MM, 76.7% des patients sont au stade IIIA du myélome, 13.3% sont au stade IIIB, 6.7% sont au stade IIA et 3.3% sont au stade IA.

La répartition de la population selon la présence ou l'absence d'un pic électro-phorétique, 56.7 % des patients présentent un pic électro-phorétique contre 43.3% des patients sans pic. La répartition de la population selon l'immuno-fixation des protéines sériques est représentée dans la figure

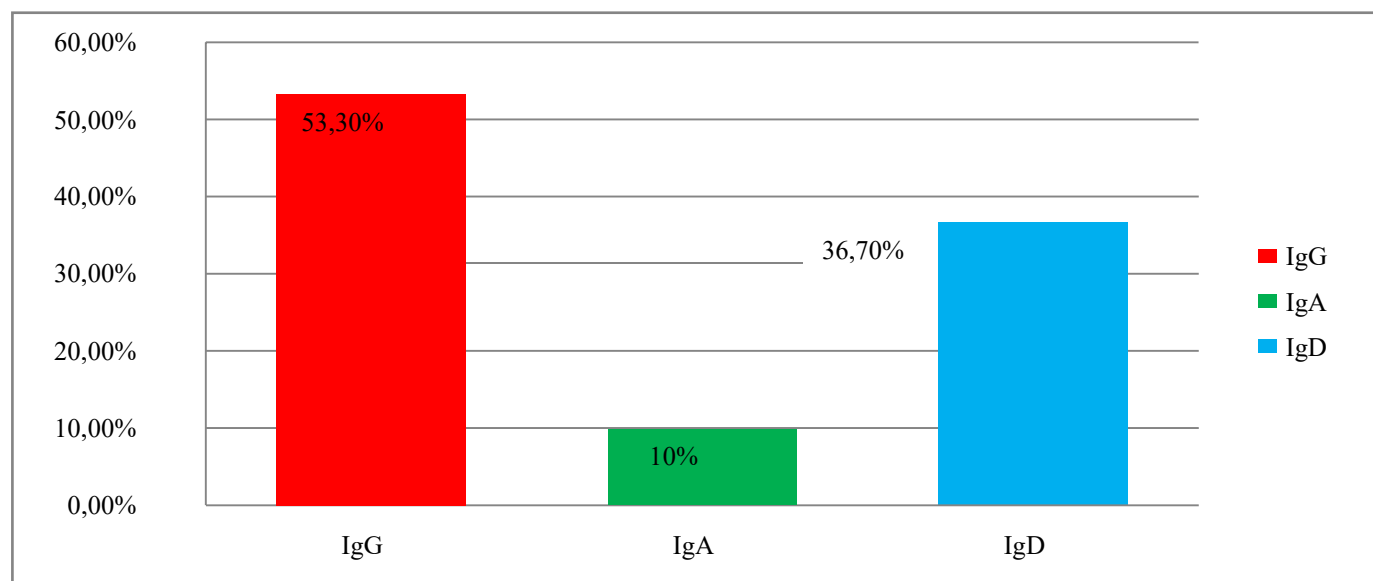


Figure 7. Répartition de la population selon l'immunofixation des protéines sériques.

Il ressort de ce graphe que l'IgG est l'immunoglobuline monoclonale la plus dominante (53.3%), cependant les autres Ig, nous avons retrouvé 36.7% pour les IgA et 10% pour les IgD.

Selon le bilan rénal et le DFG, 46.70% de la population ont une insuffisance rénale légère (stade2), 30% ont une insuffisance rénale modérée (stade 3). 13.3% n'ont pas d'insuffisance rénale avec un DFG $\geq$ 90, 6.7% ont une insuffisance rénale sévère (stade4) et 3.3% ont une insuffisance rénale terminale (stade5) soit DFG<15.

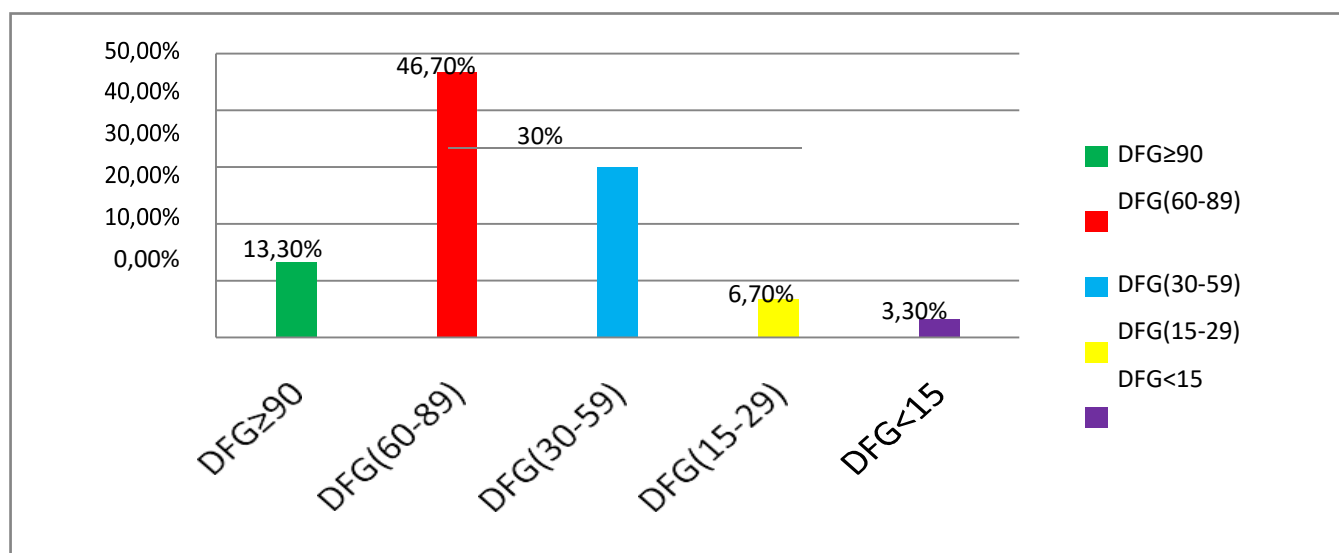


Figure 8. Représentation graphique de la population selon Débit de Filtration Glomérulaire.

Répartition de la population selon la calcémie, L'hypercalcémie a été notée chez 1 patient (3.3 %) de notre population. En réalisant une NFS, 70 % des patients avaient une anémie normocytaire.

Discussion

L'analyse descriptive des données recueillies pour notre travail montre que la plupart des malades dont le diagnostic du myélome multiple a été confirmé (30 patients) avaient un âge compris entre 35 et 86 ans, avec une classe modale de [50- 65] ans (40%), suivie par la classe [65-80] ans (33.33%), [35-50] ans (20%), [80-95] ans (6.67%).

Nos résultats rejoignent ceux de la littérature, selon l'étude de M Kleber 2012, R khan 2013, la moyenne d'âge

de leur population de patients atteints du MM est de 60 ans et 57 ans respectivement. (21) (22)

Dans notre étude, une prédominance masculine nette, avec un sex ratio (H/F) de 1,5, Similaire à celui de l'étude de Kyle 1975. (23)

La plupart de nos patients (36.70%) avaient des antécédents HTA, (26.27 %) diabète, (6.70%) (Les cardiopathies et tabagismes). Ces derniers ont été décrits comme des facteurs de risque dans le développement du MM. (24)

Nous avons noté plus 27% de patients avec au moins un antécédent familial de cancer.

Nos résultats diffèrent de celle d'Anderson qui retrouve 50% des malades avaient des antécédents familiaux au 1er degré de pathologies malignes. (Anderson KC, 2003). (25)

Selon la classification de Durie et Salmon, 76.70% de nos patients ont consulté au stade III, 6.70% des patients au stade II et 3.30% au stade I. Nos résultats concordent avec les données de la littérature, El Mezaouer I 2010, Benyaich I 2001 qui ont notés que le stade III est majoritaire à 79%, 78.5 % respectivement. (26, 27))

Dans notre population d'étude, nous avons 33.33% des patients avaient un taux d'albumine au diagnostic du MM inférieur à 30g/l. Ces résultats sont probablement justifiés par la prise en charge nutritionnelle précoce dès l'initiation de la thérapeutique.

Nous avons 56.70% des patients avaient un pic dans la zone gamma à l'électrophorèse au moment de diagnostic. La recherche de corrélation, entre la valeur de (protéines totaux, gamma, et le pic électrophorétique au moment de diagnostic.

Dans l'exploitation de nos données, nous avons remarqué que la plupart des composants migrent dans la région des γ -globulines, avec une prédominance des composants monoclonaux de type IgG (53.30 %), suivi des IgD (36.70%) avec prépondérance des chaînes légères kappa dans 83 % des cas.

Nos observations concordent avec l'étude de Bataille 1979 et Benyaich 2001, lesquelles retrouvent une prédominance des Ig type IgG à 59% et 51% respectivement. (27. 28)

Dans notre série, l'IR a été objectivée dans 86.7 % des cas de MM, dont 46.7 % avec une IR légère, 30 % avec une IR modérée, 6.7 % avec IR sévère, 3.3 % avec une IR terminale.

Le dosage de la calcémie fait partie des examens systématiques dans le bilan initial et dans la surveillance du MM. Elle est présente au moment du diagnostic chez environ 3.30% de notre population, ce résultat diffère avec l'étude d'El Mezouar 2010 qui a noté 9.25 % $\text{Ca} > 105 \text{ g/l}$ à et 85.2 % à $\text{Ca} < 105 \text{ g/l}$. (26)

L'anémie a été retrouvée chez 70% des patients de notre série. L'anémie résulte surtout de l'insuffisance médullaire due à l'infiltration par les cellules plasmocytaires malignes de la moelle osseuse et de la diminution de l'érythropoïétine secondaire à l'insuffisance rénale. (29)

Conclusion

Bien que le MM est une hémopathie maligne incurable, plusieurs perturbations clinico-biologiques doivent être prise en charge pour une meilleure qualité de vie des patients tel que l'anémie, l'hypercalcémie, l'hypo albuminémie et l'insuffisance rénale.

Conflit d'intérêt

Aucun conflit d'intérêt en rapport avec cet article.

Bibliographies

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW, who classification of tumors of Hematopoietic and lymphoid tissues. Lyon : IARC, Eds 2008.
2. M Saidi, MT Abad, S Taoussi, C Ghezlane, RM Hamladji, R Ahmed Nacer, F Belhadri, H Moussaoui, H Ait Ali, H Aftisse, Fz Ardjoun, ET Al, Epidemiological data from the Algerian multiple myeloma registry (AMMR) over 2 years (June 2014-june 2016) : Report of the Algerian multiple myeloma study group (getma). Blood, vol. 130, no. Suppl 1, pp. 5385–5385, 201
3. J Ferlay, M Colombet, I Soerjomataram, C Mathers, DM Parkin, M Piñeros, A Znaor, and F Bray. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018 : Globocan sources and methods, International journal of cancer, vol. 144, no. 8, pp. 1941–1953, 2019.
4. J Ferlay, M Colombet, I Soerjomataram, et Al. Global cancer observatory : Cancer today. Lyon, France: International agency for research on cancer. <http://geo.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/12-algeria-fact-sheets.pdf>, 2018, accessed [23 July 2019].
5. Korbet S.M and Schwartz M.M. Multiple myeloma. *Jam soc Nephrol* 17(2006), pp. 2533-2545.
6. Bergsagel et Kuehl. Gammopathie monoclonale – myélome . Correspondance en oncohématologie, ASH 2005 .
7. Fonseca R, Barlogie B, Bataille R, Bastard C, Bergsagel L, Chesi M, Davies FE, Drach J, Greipp PR, et al (2004) Genetics and cytogenetics

of multiple myeloma: a workshop report. *Cancer Research*, 64:1546-1558.

8. Kyrtsolis M-C, Maltezas D, Tzenou T, Koulteris E, Bradwell AR. Staging Systems and Prognostic Factors as a Guide to Therapeutic Decisions in Multiple Myeloma. *Semin Hematol* 2009; 46:110–1172.
9. Homare Eda et al. Bone Disease in Multiple Myeloma. *Cancer Treat Res*. 2016
10. Roodman GD . Pathogenesis of myeloma bone disease. *Leukemia*, 23:435-441-2009
11. Jessica A Fowler et al. Interaction tumeur-cellule hôte dans la maladie osseuse du myélome. Jan 2011.
12. Hutchison CA, Cockwell P, Reid S, Chandler K, Mead GP, Harrison J, Hattersley J, Evans ND et al. Efficient removal of immunoglobulin free light chains by hemodialysis for multiple myeloma -2009.
13. Estelle Desport et al . Amylose AL . *Orphanet J Rare Dis* . 2012.
14. S Bessmelet al. Neurologic complications of multiple myelom .1996 Ap .
15. Franco Silvestris et al. Blood : Negative regulation of erythroblast maturation by FasL(+)/TRAIL(+) highly malignant plasma cells: a major pathogenetic mechanism of anemia in multiple myeloma.
16. James Uprichard et al. Factor X deficiency. *Blood Rev*. 2002 Jun.
17. EB Choufani et al. acquired factor X deficiency in patients with amyloid light-chain amyloidosis: incidence, bleeding manifestations, and response to high-dose chemotherapy l.*Blood*. 2001.
18. Morlon L. Intérêt de l'immunophénotypage plasmocytaire dans le myélome multiple [Thèse] Nancy : Université Henri Poincaré; 2010.
19. BG Durie , Salmon et al. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival *Cancer*. 1975 Sep
20. Greipp pr, San miguel J, Durie B, Crowley J, Barlogie B, Bladé J, et al. International staging system for multiple myeloma. *J. Clin. Oncol*. 2005; 23 (15): 34 123 420
21. M. Kleber, G. Ihorst, J. Udi, B. Koch, R. Wäsch, et M. Engelhardt. « 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.*, vol. 12, no 1, p. 38–48, 2012.
22. R Khan, S Apewokin, M Graziutti, S Yaccoby, J Epstein, F van Rhee, A Rosenthal, S Waheed, S Usmani, S Atrash, et al. « Renal insufficiency retains adverse prognostic implications despite renal function improvement following Total Therapy for newly diagnosed multiple myeloma », *Leukemia*, vol. 29, no 5, p. 1195–1201, 2015.
23. Kyle , R A, M D. Multiple myeloma: Review of 869 cases *Mayo Clin Proc*, jan 1975, vol 50: 29-40.
24. Beisland C, Talleraas O et al . multiple primary malignancies in patients with renal cell carcinoma : a national population –based cohort study . *BJU Int* 2006;97. 698-702
25. Anderson KC. Multiple myeloma: how far have we come? *Mayo Clin Proc* 2003 Jan;78(1):15
26. Iman EL Mezouar : Myélome multiple (à propos de 58 cas) .Université Sidi Mohamed Ben Abdellah, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Fès, 20Rec
27. Benyaichi I. Le myélome multiple à propos de 98 cas. Thèse de médecine, Rabat, thèse N°151/2001.
28. Bataille R et al. Myélome multiple des os : Etude rétrospective des facteurs pronostiques à partir d'une série de 243 malades. *La revue de rhumatisme* 1979; 46(2):77-83.
29. Bladé J, Rosinol L. Renal hematologic and infectious complications in multiple myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005: p. 634-52