



République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université de Larbi Tébessi –Tébessa-

Faculté des Sciences Exactes et Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie Appliquée

Domaine des Sciences de la Nature et de la Vie



## Mémoire

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

En : Science biologique

Option : Pharmacotoxicologie

Par :

**Mr Harret Naoufel Ala Eddine**

**Mr Boughanem Mouhamed Larbi**

**Intitulée :**

### **Etude De Hémato-Toxicité Chez Les Patients Attente De Myélome Multiple Dans L'est De l'Algérie**

**Devant le jury :**

<b>Mm. ZEGHIB Assia</b>	M.C.A	<b>Université de Larbi Tébessi</b>	Présidente
<b>M. GASMI Salim</b>	M.C.B	<b>Université de Larbi Tébessi</b>	Rapporteur
<b>Mm. OTMANI Khawla</b>	Dr	<b>Université de Constantine</b>	Co-Rapporteur
<b>Mm. HAMEL Mahdia</b>	M.A.A	<b>Université de Larbi Tébessi</b>	Examinatrice

**Date de soutenance : 28 / 06 / 2020**

## REMERCIEMENTS

Avant tout, nous remercions **DIEU** le tout puissant de nous avoir accordé la force et le courage pour réaliser ce modeste travail.

Nos vifs remerciements et notre profonde gratitude s'adressent à notre promoteur **M. Gasmi Salim** et **Mm. Otmani Khawla** pour avoir accepté de diriger ce travail, pour son dévouement, ses précieux conseils, ses encouragements, sa patience, sa disponibilité et sa gentillesse.

Merci aussi à la présidente du jury de soutenance **M elle Zeghib Asia** et à l'examineur **M elle Hammel Mahdia**, tous nos remerciements pour avoir accepté d'examiner et d'évaluer ce travail.

Nos vifs remerciements et notre profonde gratitude s'adressent aussi au chef de service de laboratoire centrale de l'EPH Bouguerra Boulaaras bakkaria monsieur **Aouf A/Ouaheb** (et **Mr Zoghlami Tidjani** pour leur disponibilités et leur aide, leur patiente et leur encadrement parfait de notre partie pratique de ce travail .et tous personnelles de l'EPH **Bougeurra Boulaares**

Nos vifs remerciements aussi à nous chère parent à leur sourient et à leur patiente, sans eux Nous somme pas à ici en première place, que dieu les gardent pour nous.

Nous remercions enfin tous ceux qui nous ont rendu service et qui ont contribué de près ou de loin pour accomplir ce travail .

Merci

## **Résumé**

L'objectif principal de ce travail est l'étude de l'hématotoxicité sur quelques paramètres biologiques chez le patient de myélome multiple. Notre étude à portée sur 23 patients et 23 témoins.

Ce présente mémoire est concerné par les analyses de quelques paramètres biochimiques (glycémie, créatinine, CT, TG, TGO, TGP, GGT et le FNS) et aussi quelques paramètres de stress oxydatif dans le sang des patients, soit des témoins ou des malades. Les résultats de cette étude montrent des valeurs normales pour la glycémie et une diminution très hautement significative pour les HCT et VGM et HB créatinine et TGO on remarque une augmentation significative et une augmentation hautement significative et TGP. Aussi on remarque une augmentation très hautement significative pour les paramètres de stress oxydatif (GPx, GST et MDA) dans le sang des patients.

L'analyse de ces résultats montre une signification claire entre le myélome multiple et certains paramètre biochimique et paramètres de stress oxydatif chez les patients malades en comparent avec les témoins.

Enfin on peut dire que le myélome multiple possède un effet toxique sur l'organisme.

**Mots clés :** myélome multiple, hémato-toxicité, stress oxydatif

## **Abstract**

The main objective of this work is the study of hematotoxicity on some biological parameters in the multiple myeloma patient. Our study focused on 23 patients and 23 controls.

This present thesis is concerned with the analyzes of some biochemical parameters (glycemia, creatinine, CT, TG, TGO, TGP, GGT and the FNS) and also some parameters of oxidative stress in the blood of patients, either controls or patients. The results of this study show normal values for blood sugar and a very highly significant decrease for HCT and VGM and HB creatinine and TGO there is a significant increase and a highly significant increase and TGP. Also there is a very highly significant increase for the oxidative stress parameters (GPx, GST and MDA) in the blood of the patients.

Analysis of these results shows a clear meaning between multiple myeloma and certain biochemical parameters and oxidative stress parameters in sick patients compare them with controls.

Finally we can say that multiple myeloma has a toxic effect on the body.

Keywords: multiple myeloma, hematotoxicity, oxidative stress

## الملخص

الهدف الرئيسي من هذا العمل هو دراسة السمية الدموية على بعض المعايير البيولوجية في مريض الورم النقوي المتعدد. ركزت دراستنا على 23 مريضًا و 23 تحكمًا.

تهتم هذه الأطروحة الحالية بتحليل بعض المعايير البيوكيميائية (سكر الدم ، الكرياتينين ، CT ، TG ، TGO ، TGP ، GGT و FNS) وأيضًا بعض معلمات الإجهاد التأكسدي في دم المرضى ، سواء كانت ضوابط أو مرضى. تظهر نتائج هذه الدراسة القيم الطبيعية لسكر الدم وانخفاض كبير للغاية في HCT و VGM و HB Creatinine و TGO هناك زيادة كبيرة وزيادة كبيرة للغاية و TGP. أيضا هناك زيادة كبيرة للغاية لمعلمات الإجهاد التأكسدي (GPx) ، GST و MDA في دم المرضى.

يظهر تحليل هذه النتائج معنى واضحًا بين الورم النقوي المتعدد ومعلمات كيميائية حيوية معينة ومعلمات الإجهاد التأكسدي في المرضى الذين يقارنونها بالضوابط. أخيرًا ، يمكننا القول أن المايلوما المتعددة لها تأثير سام على الجسم.

الكلمات المفتاحية: الورم النقوي المتعدد، التسمم الدموي، الإجهاد التأكسدي

## Tables Des Matières

<b>Chapitre I : hémato-toxicité.....</b>	<b>03</b>
<b>1. généralité sur le sang .....</b>	<b>03</b>
<b>1.1 Définition du sang .....</b>	<b>03</b>
<b>1.2 Composition.....</b>	<b>04</b>
<b>1.2.1 Éléments figurée.....</b>	<b>04</b>
<b>A. Érythrocytes ou hématies ou globules rouges .....</b>	<b>04</b>
<b>B. Leucocytes ou globules blancs .....</b>	<b>04</b>
<b>C. Thrombocytes ou plaquettes .....</b>	<b>04</b>
<b>1.2.2 Plasma.....</b>	<b>05</b>
<b>2. Toxicité et sang (pathologie du sang en présence du toxique).....</b>	<b>06</b>
<b>A. Anémie mégaloblastique ou macrocytose .....</b>	<b>06</b>
<b>B. Anémie sidéroblastique .....</b>	<b>06</b>
<b>2.1. Toxicité par substance (direct) .....</b>	<b>07</b>
<b>2.1.1. Toxicité hématologique des métaux lourds .....</b>	<b>07</b>
<b>2.1.1.1. Toxicité hématologique du plomb.....</b>	<b>07</b>
<b>2.1.2. Toxicité hématologique des hydrocarbures .....</b>	<b>10</b>
<b>2.1.2.1 Toxicité hématologique du benzène.....</b>	<b>10</b>
<b>2.2. Toxicité par facteur (direct).....</b>	<b>11</b>
<b>2.2.1. Toxicité par CO.....</b>	<b>11</b>
<b>Chapitre I : hémato-toxicité.....</b>	<b>14</b>
<b>I.1. Définition.....</b>	<b>14</b>
<b>II. Epidémiologie de la maladie.....</b>	<b>15</b>
<b>III. Etiologie de (MM).....</b>	<b>16</b>
<b>III.3.1. Facteurs génétiques .....</b>	<b>16</b>
<b>III.3.2. Facteurs environnementaux liée à cette maladie.....</b>	<b>16</b>
<b>III.3.2. 1. Race.....</b>	<b>16</b>
<b>III.3.2.2. L'exposition aux rayons.....</b>	<b>16</b>
<b>III.3.2.3. Risque professionnel.....</b>	<b>17</b>
<b>III.3.2.4. L'obésité.....</b>	<b>17</b>
<b>III.3.2.5. tabac .....</b>	<b>17</b>
<b>III.3.2.6. Facteurs viraux.....</b>	<b>17</b>
<b>IV. Physiopathologie de (MM) .....</b>	<b>18</b>

IV.1. Ontogenèse des plasmocytes.....	18
IV.2. Ontogenèse du MM.....	19
IV.3. Phénotypes de MM.....	19
IV.4. Type de MM.....	19
IV.4.1. Myélome multiple asymptomatique ou indolent.....	20
IV.4.2. Myélome multiple symptomatique.....	20
IV.4.3. MM non sécrétoire.....	20
IV.5. Symptômes et signes pathologiques de MM.....	21
IV.5.1. La production des Ac monoclonaux.....	21
IV.5.2. Maladies osseuses associées au MM.....	21
IV.5.3. Signe d'hypercalcémie.....	22
IV.5.4. Anémie.....	22
IV.5.5. Atteinte rénales.....	23
IV.5.5.1. Rein myélomateux.....	24
IV.5.5.2. Amylose AL.....	25
IV.5.5.3. Syndrome de Randall.....	26
IV.5.5.4. Syndrome de Fanconi.....	26
IV.6. infections.....	26
IV.7. Complications neurologiques.....	27
IV.7.1. Atteinte médullaire .....	27
IV.7.1. Polyneuropathies .....	27
IV.7.2. Syndrome d'hyperviscosité.....	28
V. Classification de MM.....	28
V.1. Classification de Durie et Salmon.....	28
V.2. Classification ISS (International Staging System).....	29
V.3. Classification moléculaire .....	30
VI. Relation de MM avec l'environnement tumoral.....	31
VII. Myélome Et Stress Oxydant .....	32
VIII . thérapie de MM .....	33
Matériels et méthodes .....	35
I.1. Matériels biologiques.....	35
I.1.1. Patients.....	35
I.2. Produits et réactifs .....	35

II. Évaluation du statut inflammatoire.....	36
---	----

II.1.Dosage de protéine réactif C(CRP).....	36
II.2.Dosage du TGO (ASAT) .....	36
II.3.Dosage du TGP (ALAT) .....	37
II.3.Dosage du Protéines Totales (PT).....	37
III. Evaluation des marqueurs de remodelage osseux.....	38
III.1.Dosage de la phosphatase Alcaline (PAL).....	38
III.2.Dosage de Calcium (Ca++).....	38
IV. Évaluation de Statut Biochimique (Rénale) .....	39
IV.1.Dosage D'Acide Urique .....	39
IV.2.Dosage Du Créatinémie .....	39
V. Exploration du statu antioxydant .....	40
V.1.Dosage Du Gpx.....	40
V.2.Dosage Du GSH.....	40
V.3. .Dosage Du MDA.....	41
V.4. .Dosage Du NO.....	41
Résultats.....	43
I. Evaluer l'état oxydatif des .....	43
I.1. La glutathion peroxydase (GPx) .....	43
I.1.2. Dosage de l'activité du glutathion (GSH) .....	43
I.1.3. Dosage de Malondialdéhyde (MDA) .....	44
II/Etude de l'état d'évolution .....	45
II.1.Etude du statut inflammatoire et hépatique des patients .....	45
II.2.Etude des paramètres de pronostic des maladies associées au MM chez les patients MM.....	47
II.2.1. Etude de l'évolution des maladies osseuses associées au MM chez les patients MM .....	47
II.2.2. Etude de l'évolution des maladies rénales associées au MM chez les patients MM.....	49
II.2.3. Etude de l'évolution des maladies hématologique associées au MM chez les patients MM.....	51
III/Etude de l'éventuelle corrélation entre l'état oxydatif	

et la progression de MM.....	52
<b>III.1. etude de la corrélation entre l'état oxydative</b>	
et les marqueurs inflammatoire.....	53
<b>III .1.1 .Etude de la corrélation entre les marqueurs de</b>	
<b>stress oxydatif (MDA,) et les marqueurs</b>	
inflammatoire.....	53
<b>III.1.1.1. MDA.....</b>	53
<b>III.1.1.2. NO.....</b>	54
<b>III .1.2 .Etude de la corrélation entre les enzymes antioxydant</b>	
<b>(GSH,GPX) .....</b>	54
les marqueur inflammatoire.....	55
<b>III.1.2.1. GSH.....</b>	55
<b>III.1.2.2. GPX.....</b>	56
<b>III.3. .Etude de la corrélation entre l'état oxydative et</b>	
<b>l'évolution des maladies.....</b>	56
osseuses associées au MM .....	56
<b>III.3.1. Etude de la corrélation entre les marqueurs de stress oxydatif</b>	
et les marqueurs de remodelage osseuse .....	57
<b>III.3.1.1 .MDA.....</b>	57
<b>III.3.1.2 NO.....</b>	58
<b>III.3.1.3 GSH.....</b>	59
<b>III.3.1.3 GPX.....</b>	60
<b>III.4. Etude de la corrélation entre l'état oxydative et l'évolution</b>	
<b>des maladies rénales associées au MM.....</b>	60
<b>III .4.1 .Etude de la corrélation entre les marqueurs de stress oxydatif</b>	
<b>(MDA,NO) et les marqueurs des atteints rénales .....</b>	61
<b>III .4.1.1. MDA.....</b>	61
<b>III .4.1.2. NO.....</b>	61
<b>III.5. Etude de la corrélation entre les enzymes antioxydant (GSH, GPX)</b>	
et les marqueurs des atteints rénales .....	62
<b>III.5. 1. GSH.....</b>	62
<b>III.5..2. GPX.....</b>	62
<b>Conclusion and Perspectives.....</b>	<b>67</b>

## **Listes des Abréviation**

**MM** : myélome multiple

**CIRC** : centre internationale du recherche sur le canser

**LLC** : leucémie lymphoïde chronique

**MPC** : plasmocyte de MM

**MPS** :proteine monoclonaux

**CRP** : proteine -c- reactif

**TGO** : (ALAT) alanine amino transférase

**TGP** : (ASAT) asparagine amino transférase

**NO** : monoxyde d'azote

**LDH** : lactate déhydrogénase

**GGT** : gamma glutamyl-transpeptidase

**PKA** : proteine kinase A

**PT** : proteine totale

**Acm** : concentration des anticorps monoclonaux

## LISTE DES TABLEAUX

NUMERO	TITRE	PAGE
I	Différentes atteintes rénales induites par le myélome multiple	
II	Tableau De Différents Stades Du Myélome Multiple Par Durie Et Salmon	
III	Tableau de la classification du myélome multiple par Durie et Salmon	
IV	Tableau des critères du système international de classification (ISS) du myélome multiple	

**LISTES DES FIGURES :**

<b>NUMERO</b>	<b>TITRE</b>	<b>PAGE</b>
<b>I</b>	: cycle de toxicité hématologique du plomb	
<b>II</b>	Schéma résumant les différentes atteintes rénales possibles dues à un myélome multiple	
<b>III</b>	Schéma du rein myélomateux	
<b>IV</b>	la relation de MM avec son environnement.	
<b>V</b>	Concentration de GPx des patients de (MM) et témoins (Tm)	
<b>VI</b>	Concentration de GSH des patient de (MM) et témoins (Tm)	
<b>VII</b>	Concentration de MDA des patient de (MM) et témoins (Tm)	
<b>VIII</b>	Taux plasmatiques du CRP chez les sujets de témoins et les patients atteints de MM	
<b>IX</b>	Taux plasmatiques du TGO chez les sujets de témoins et les patients atteints de MM	
<b>X</b>	Taux plasmatiques du TGP chez les sujets de témoins et les patients atteints de MM	
<b>XI</b>	Taux plasmatiques du GGT chez les sujets de témoins et les patients atteints de MM	
<b>XII</b>	Taux plasmatiques du PAL chez les sujets de témoins et les patients atteints de MM	
<b>XIII</b>	Taux plasmatiques du Ca <sup>++</sup> chez les sujets de témoins et les patients atteints de MM	

<b>XIV</b>	Taux plasmatiques du Phos chez les sujets de témoins et les patients atteints de MM	
<b>XV</b>	Taux plasmatiques du CREAT chez les sujets de témoins et les patients atteints de MM	
<b>XVI</b>	Taux plasmatiques de l'URIC chez les sujets de témoins et les patients atteints de MM	
<b>XVII</b>	Taux plasmatiques d'Uree chez les sujets de témoins et les patients atteints de MM	
<b>XVIII</b>	Taux d'hémoglobine chez les sujets de témoins et les patients atteints de MM	
<b>IXX</b>	Taux d'hématocrite chez les sujets de témoins et les patients atteints de MM	
<b>XX</b>	Taux de volume moyenne globulaire chez les sujets de témoins et les patients atteints de MM	
<b>XXI</b>	Etude de la corrélation entre la concentration de MDA et les marqueurs de l'inflammation chez les patients MM. A : corrélation entre MDA et CRP, B : corrélation entre MDA et TGO d'OP. C : corrélation entre MDA et TGP.	
<b>XXII</b>	Etude de la corrélation entre la concentration de NO et les marqueurs de l'inflammation chez les patients MM. A : corrélation entre NO et CRP, B: corrélation entre NO et TGO d'OP. C : corrélation entre NO et TGP.	
<b>XXIII</b>	Etude de la corrélation entre la concentration de GSH et les marqueurs de l'inflammation chez les patients MM. A : corrélation entre GSH et CRP, B: corrélation entre GSH et TGO d'OP. C : corrélation entre GSH et TGP.	
<b>XXIV</b>	Etude de la corrélation entre la concentration de GPx et les marqueurs de l'inflammation chez les patients MM. A : corrélation entre GPx et CRP, B: corrélation entre GPx et TGO d'OP. C : corrélation entre GPx et TGP.	

<b>XXV</b>	Etude de la corrélation entre la concentration de MDA et les marqueurs les marqueurs de remodelage osseuse chez les patients MM. A : corrélation entre MDA et PHOS, B: corrélation entre MDA et Ca <sup>++</sup> d'OP. C : corrélation entre MDA et PAL.	
<b>XXVI</b>	Etude de la corrélation entre la concentration de NO et les marqueurs de de remodelage osseuse chez les patients MM. A : corrélation entre NO et CRP, B: corrélation entre NO et TGO d'OP. C : corrélation entre NO et TGP.	
<b>XXVII</b>	Etude de la corrélation entre la concentration de GSH et les marqueurs de de remodelage osseuse chez les patients MM. A : corrélation entre GSH et CRP, B: corrélation entre GSH et TGO d'OP. C : corrélation entre NO et TGP.	
<b>XXVIII</b>	Etude de la corrélation entre la concentration de GPX et les marqueurs de de remodelage osseuse chez les patients MM. A : corrélation entre GPX et CRP, B: corrélation entre GPX et TGO d'OP. C : corrélation entre GPX et TGP.	
<b>IXXX</b>	Etude de la corrélation entre la concentration de MDA et les marqueurs des atteints rénales chez les patients MM. A : corrélation entre MDA et CREAT, B: corrélation entre MDA et URIC d'OP. C :	
<b>XXX</b>	Etude de la corrélation entre la concentration de NO et les marqueurs des atteints rénales chez les patients MM. A : corrélation entre NO et CREAT, B: corrélation entre NO et URIC	
<b>XXXI</b>	Etude de la corrélation entre la concentration de GSH et les marqueurs des atteints rénales chez les patients MM. A : corrélation entre GSH et CREAT, B: corrélation entre GSH et URIC d'OP.	
<b>XXXII</b>	Etude de la corrélation entre la concentration de GPx et les marqueurs des atteints rénales chez les patients MM. A : corrélation entre GSH et CREAT, B: corrélation entre GSHet URIC d'OP.	

# **Introduction**

## Introduction

Le sang est un liquide biologique vital qui circule continuellement dans les vaisseaux sanguins et le cœur, notamment grâce à la pompe cardiaque (2). Il est composé principalement d'un fluide aqueux, le plasma, et des milliards de cellules principalement les globules rouges. (2), en effet la moelle osseuse est représenté un support de la production des cellules sanguines au cours d'un processus appelé l'hématopoïèse (3). Le sang constitue le transporteur du dioxygène (O<sub>2</sub>) et les éléments nutritifs nécessaires aux processus vitaux des tissus du corps, ainsi que les déchets, tels que le dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>) ou les déchets azotés, vers les sites d'évacuation (reins, poumons, foie, intestins). (2), Ce liquide permet également d'acheminer les cellules et les molécules du système immunitaire vers les tissus, et de diffuser les hormones dans tout l'organisme. (3)

Hémato-toxicité (la toxicologie du sang) englobe l'ensemble des effets néfastes des composants toxiques sur les éléments figurés et les composants du sang, ce qui peut affecter la production et la fonctionnalité des éléments médullaires (les cellules souches) et des éléments circulants ainsi que les mécanismes de sang y compris la coagulation. L'hémato-toxicité peut aussi altérer les paramètres hématologiques ce qui présente l'un des indicateurs majeurs d'exposition précoce aux toxiques (13).

L'oxygène constitue une molécule indispensable dans les systèmes biologiques et les fonctions physiologiques de l'organisme, cependant, cette molécule est susceptible d'entraîner des effets néfastes via la formation des radicaux libres et d'espèces réactives de l'oxygène (ROS). Le rôle des ROS est très complexe car elles peuvent avoir un rôle physiologique ou un effet toxique en fonction de leur concentration dans l'organisme. Les (ROS) sont l'aspect majeur d'hémato-toxicité en provoquant un stress oxydatif de nature toxique et cancérigène pourrait être une menace pour la santé humaine. (84).

L'Hémopathie désigne une catégorie générale de maladies du sang ce qui peut affecter la production, la fonctionnalité et la durée de vie des composants du sang (cellules sanguines : telles qu'érythrocytes, leucocytes et plaquettes et d'autres composants : l'hémoglobine, protéines sanguines...) et ses mécanismes (coagulation, etc.). (4)

Le myélome multiple (MM) ou maladie de Kahler est une hémopathie maligne qui est dû à une prolifération incontrôlée des plasmocytes dans la moelle osseuse. Pouvant développer une sécrétion des Anticorps Monoclonaux et un déficit immunitaire, une ostéolyse et une insuffisance rénale sévère. (1) Le MM est le deuxième cancer du sang le plus courant après le lymphome non hodgkinien. Il représente environ 1% de tous les

cancers et 2% de la mortalité par cancer. Cette maladie touche légèrement plus d'hommes que de femmes et se rencontre surtout après l'âge de 50ans. L'incidence du myélome varie en fonction de la race et de la localisation géographique, mais cette maladie touche environ 6 personnes sur 100 000. (7). (8)

Le stress oxydatif joue un rôle majeur dans plusieurs maladies oncologiques .ainsi, plusieurs études ont rapporté l'implication des processus de stress oxydatif dans la progression des hémopathies malignes y compris la leucémie ; lymphome non hodgkinien ..., Cependant, il existe peu de données qui ont rapporté le rôle de stress oxydatif dans la progression et le développement de MM. (7).

Prenant en compte ces données, Notre étude a pour objectif d'évaluer l'effet de stress oxydatif au cours de myélome ainsi que son rôle dans le développement des maladies associé au MM.

Dans le terme de ce travail nous avons tenté à atteindre ces objectifs :

- ❖ Evaluer l'état oxydatif des patients atteints de MM de l'Est de l'Algérie
- ❖ Etudier certains marqueurs de pronostique afin d'évaluer l'état de progression de cancer chez les patients atteints de MM
- ❖ Evaluer les paramètres de pronostiques des maladies associées au MM chez les patients atteints de MM
- ❖ Etudier l'éventuelle corrélation entre l'état oxydatif et l'évolution de MM et certaines maladies associées à ce cancer chez les patients atteints de MM.

# **Chapitre I : hémato-toxicité**

## **Chapitre I : hémato-toxicité**

### **1. généralité sur le sang :**

**Le sang** c'est la vie ! Pulsé par le cœur et circulant dans les vaisseaux sanguines à travers tous l'organisme, le sang, oxygène, nourrit, nettoie et défend tous les tissus et les organes de notre corps. (9).

Le sang est à première vue reconnaissable à l'ouverture des tout premiers vertébrés, comme la lamproie marine (*Petromyzon marinus*), espèce vivant encore actuellement. Dans la classification phylogénétique, depuis le Cambrien (environ 500 millions d'années), les Petromyzontidae présentaient déjà une hémoglobine permettant le transport du dioxygène vers les tissus, dans une circulation fermée, où le sang pouvait conserver ses propriétés. Normalement inapparent, c'est par son écoulement (le saignement), qu'il a commencé à être reconnu et identifié par ses particularités sensorielles (couleur, odeur, goût, toucher) avant les analyses physico-chimiques plus spécifiques. En cas de brèche ou d'effraction des vaisseaux, ses propriétés de fluide mobile coloré se transforment spontanément, rapidement et irréversiblement, le sang versé signant ainsi l'atteinte de l'intégrité d'un organisme vivant évolué - et par là donc, sa vulnérabilité - et cette caractéristique participe depuis, au cycle des comportements de prédation de très nombreuses espèces. (8).

#### **1.1 Définition du sang :**

**Le sang** est un liquide biologique vital qui circule continuellement dans les vaisseaux sanguins et le cœur, notamment grâce à la pompe cardiaque. Il est composé d'un fluide aqueux, le plasma, et de milliards de cellules, principalement les globules rouges, qui lui donnent sa couleur. (9). (10)

Ce liquide transporte le dioxygène ( $O_2$ ) et les éléments nutritifs nécessaires aux processus vitaux de tous les tissus du corps, ainsi que les déchets, tels que le dioxyde de carbone ( $CO_2$ ) ou les déchets azotés, vers les sites d'évacuation (reins, poumons, foie, intestins). Il permet également d'acheminer les cellules et les molécules du système immunitaire vers les tissus, et de diffuser les hormones dans tout l'organisme.

Chez l'adulte, c'est la moelle osseuse qui produit les cellules sanguines au cours d'un processus appelé l'hématopoïèse. Hors de la moelle, le sang est dit périphérique. (9). (10)

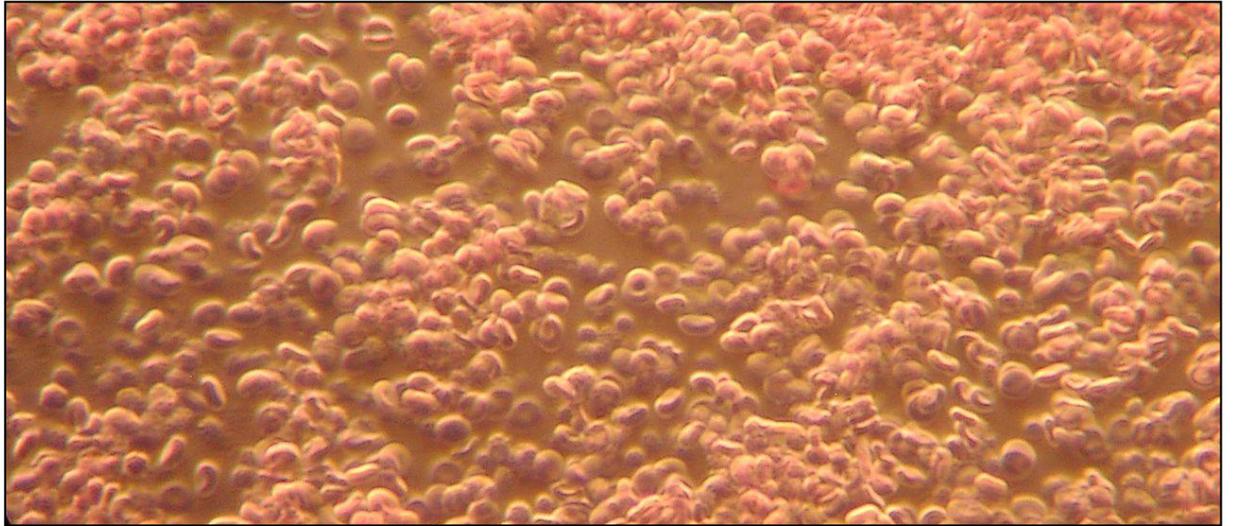


Figure 1 : Sang humain observé (grossissement : 1000) en microscopie à fond noir. Début de coagulation (en haut à droite)

## 1.2 Composition :

En tant que tissu conjonctif liquide, le sang contient des éléments cellulaires et des substances fondamentales, sans fibres, contrairement aux tissus conjonctifs solides. Son pH varie entre 7,35 et 7,45 (11). Sa couleur provient de l'hémoglobine (protéine comportant quatre hèmes)

### 1.2.1 Éléments figurée(11). :

**A. Érythrocytes ou hématies ou globules rouges** (à peu près 99 %). Elles ne possèdent ni noyau ni organites. Elles contiennent l'hémoglobine ( $\frac{1}{3}$  des composants du cytoplasme) qui permet de transporter l'oxygène ainsi que le fer mais aussi le dioxyde de carbone ou le monoxyde de carbone. Elles contiennent également des enzymes leur permettant de fonctionner et de survivre. Leur durée de vie est de 120 jours et leur destruction est opérée au niveau de la rate et l'hémoglobine est récupérée par les macrophages du foie, de la rate et de la moelle osseuse. (11).

**B. Leucocytes ou globules blancs** (0,2 %), qui font partie du système immunitaire et permettent la destruction des agents infectieux. Les leucocytes sont un ensemble hétéroclite de cellules :

- les granulocytes ou polynucléaires (neutrophiles, éosinophiles, basophiles) ;
- les lymphocytes ;

- les monocytes.

**C. Thrombocytes ou plaquettes** (0,6 - 1,0 %), responsables de la formation du clou plaquettaire précédant la coagulation sanguine. Ils ne contiennent pas de noyau ; ce sont des fragments de cellule provenant de leurs précurseurs, les mégacaryocytes. (11).

Ces éléments figurés constituent 45 % du sang (voir hématocrite), ce sont toutes les cellules contenues dans le sang. Les 55 % restants constituent le plasma sanguin, un liquide jaunâtre qui est la phase liquide dans laquelle sont en suspension les éléments figurés. (11).

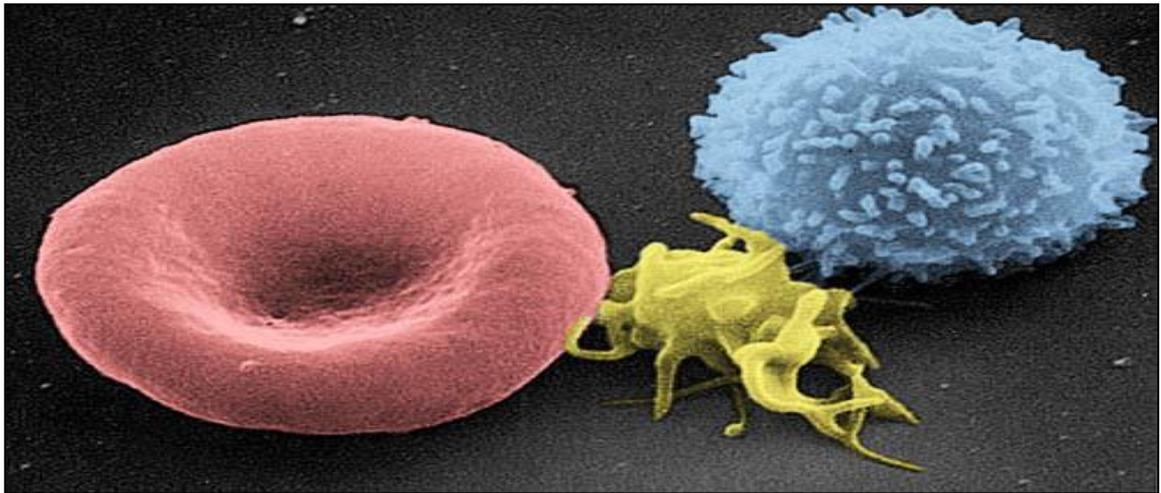


Figure 2 : De gauche à droite : globule rouge, plaquette sanguine et globule blanc

### 1.2.2 Plasma

Le plasma est la composante liquide du sang dans laquelle baignent les éléments figurés. Il est constitué d'eau, d'ions et de différentes molécules qui sont ainsi transportées à travers l'organisme. Il faut encore le distinguer du sérum sanguin, liquide issu d'un caillot sanguin rétracté, dont la composition est un peu différente de celle du plasma sanguin, car dépourvu en particulier du fibrinogène. (11).

**Les principales molécules du soluté du plasma** (le solvant étant l'eau qui est la principale composante du sang) sont :

- le glucose ;
- les lipides ;
- les protéines (qui peuvent être séparées par électrophorèse en plusieurs pics : albumine,  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ), dont les principales sont :

- ✚ l'albumine, qui dans la pression oncotique joue le rôle de transporteur (de bilirubine, d'hormones, de médicaments, d'ions, etc.),
- ✚ les immunoglobulines du système immunitaire,
- ✚ des protéines du complément, qui ont un rôle majeur dans l'initiation de la réponse immunitaire et de l'inflammation,
- ✚ des protéines de la coagulation sanguine (les facteurs de coagulation).
- ✚ Certains de ces éléments sont des hormones, pouvant être des protéines, des acides aminés modifiés, des stéroïdes, ou des lipides modifiés (dont les prostaglandines et les thromboxanes)



Figure 3 : Poche de plasma de 750 ml obtenue lors d'un don d'une durée de 1 h 7, à Valenciennes, en France

## 2. Toxicité et sang (pathologie du sang en présence du toxique) :

L'hématologie est la spécialité médicale chargée de l'étude des affections de la circulation sanguine :

- Les principales affections hématologiques sont :
  - l'hémophilie est une maladie génétique ;
  - les leucémies (ou « cancers du sang ») ;
  - le sang peut également être « intoxiqué » par de nombreux composés dont le monoxyde de carbone, ou encore le plomb (qui cause le saturnisme), ou ce quand l'Apelle **une hémato-toxicité**. (14)

L'hémato-toxicité et une intoxication du sang soit direct ou indirect soit par facteur ou substance, cette toxicité hématologique et due à un contact avec facteur ou un composant toxique différent (plomb, Co, et les métaux lourds) (14).

Les pathologies du sang en présence d'un toxique ce diverse mais en trouve principalement :

### **A. Anémie mégaloblastique ou macrocytose :**

Les anémies mégaloblastiques résultent le plus souvent de carences en vitamine B12 et en Acide Folique. Une hématopoïèse inefficace concerne toutes les lignées cellulaires, mais en particulier les globules rouges. Le diagnostic repose généralement sur la NFS et le frottis périphérique qui habituellement montrent une anémie macrocytaire avec anisocytose et poïkilocytose, de grands globules rouges ovales (macro-ovalocytes), des neutrophiles hypersegmentés et une réticulocytopénie. Le traitement est celui du trouble sous-jacent. (13)

#### **Causes toxiques (13) :**

- antagonistes acide folique : méthotrexate, pyriméthamine, chlorguanide
- inhibiteurs absorption digestive acide folique : éthanol, barbituriques, diphénylhydantoïne
- inhibiteurs absorption vit B12 : néomycine, acide para-aminosalicylique
- inactivateur vitamine B12 : protoxyde d'azote

### **B. Anémie sidéroblastique :**

L'anémie sidéroblastique est une anémie liée à un défaut de la synthèse de l'hème par une incapacité à incorporer le fer malgré un taux de fer dans le sang dans les valeurs de la normale. Cela provoque une baisse du taux de la synthèse d'hémoglobine. (14)

Elle est d'origine congénitale ou bien acquise. (14)

#### **Causes toxiques :**

- substances complexant la pyridoxine : par ex, isoniazide
- plomb

### **2.1. Toxicité par substance (direct) :**

## **2.1.1. Toxicité hématologique des métaux lourds**

### **2.1.1.1. Toxicité hématologique du plomb :**

Le plomb est un métal bleu grisâtre, malléable, conducteur.

Point de fusion : 327°C

Point d'ébullition : 1.525°C

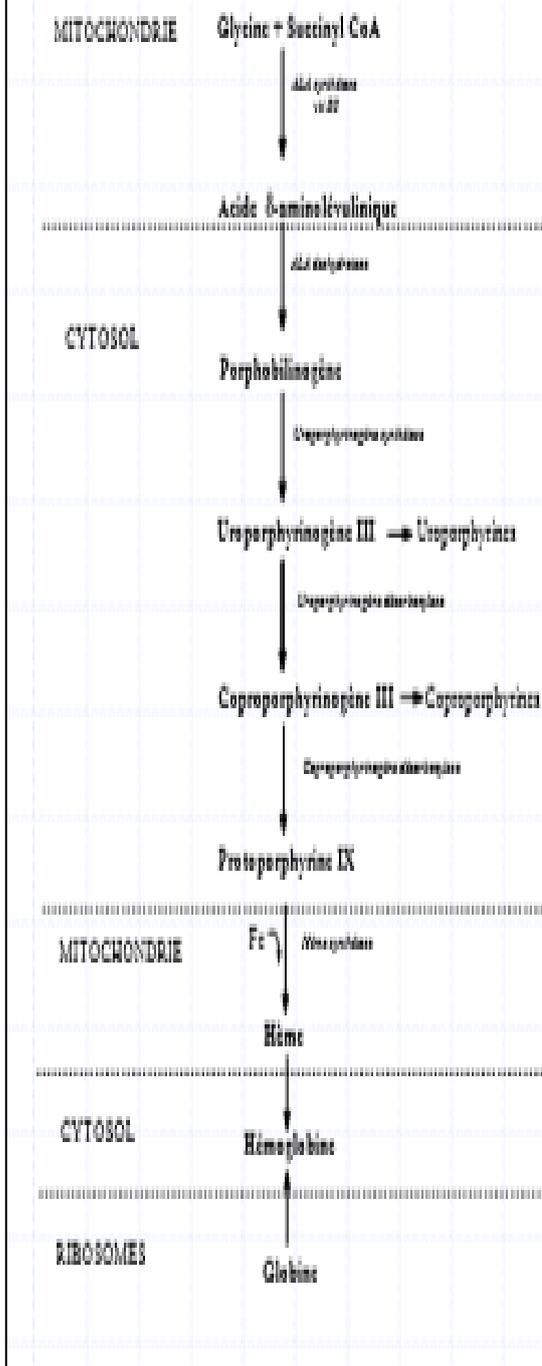
Il est solubilisé par les acides organiques (acide acétique, aliments acides) et par l'acide nitrique. Il est résistant à l'acide sulfurique froid mais réagit avec l'acide sulfurique bouillant concentré. (15)

Ces Principaux oxydes sont :

- PbO : (litharge, massicot)
- PbO<sub>2</sub> : (dioxyde du plomb)
- Pb<sub>3</sub>O<sub>4</sub> : (minium du plomb)

Au niveau hématologique, les effets du plomb sont liés à son action inhibitrice sur la synthèse de l'hème (Le plomb inhibe 3 enzymes essentielles pour la synthèse de l'hème: l'acide delta-aminolévulinique déhydrase, la coproporphyrinogène oxydase et la ferrochélatase.).(16). Une diminution du taux d'hémoglobine peut ainsi être observée à partir de 400 µg/L de plombémie. (17).L'apparition d'une anémie est cependant le fait de contaminations plus importantes, avec des niveaux de plombémie généralement supérieurs à 800 µg/L chez l'adulte. L'anémie est généralement modérée, typiquement normochrome et normocytaire. Souvent hypochrome et microcytaire chez l'enfant. (16). (17).

## SYNTHÈSE DE L'HEMOGLOBINE



◆ Inhibition de la  
synthèse de l'hème

■ ALA-déshydratase

■ Hème synthétase

■ Coproporphyrinogène  
décarboxylase

FIGURE 1 : cycle de toxicité hématologique du plomb

## **2.1.2. Toxicité hématologique des hydrocarbures**

### **2.1.2.1 Toxicité hématologique du benzène**

Le benzène est un liquide incolore, d'odeur aromatique, perceptible à l'odorat à des concentrations de l'ordre de 5 ppm. Il renferme moins de 0,1 % d'impuretés : toluène (0,015 %), composés non aromatiques (0,04 %) ; méthylcyclohexane + toluène représentent 0,02 %.

Il est pratiquement insoluble dans l'eau (0,180 g pour 100 g à 25 °C). Il est miscible dans la plupart des solvants organiques.

Il forme des mélanges azéotropiques avec l'eau (91,17 %p de benzène, point d'ébullition 69,25 °C), des alcools et des hydrocarbures. C'est un excellent solvant pour un grand nombre de substances naturelles ou de synthèse (huiles, graisses, résines).

Le benzène est stable à température ambiante. Toutefois, il réagit avec de nombreux composés (substitution, addition, rupture du cycle) et constitue une matière première importante en synthèse organique. Pour le benzène, ce sont les réactions de substitution qui sont le plus utilisées dans l'industrie. Le benzène peut réagir vivement avec les oxydants puissants et les acides forts ; l'acide nitrique et les mélanges sulfonitriques conduisent à la formation de nitrobenzènes explosifs ; l'acide sulfurique concentré donne de l'acide benzènesulfonique peu inflammable mais très corrosif ; ces réactions sont exothermiques.

### **Hémopathies malignes et lymphopathies**

Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) considère qu'il existe des indices suffisants de cancérogénicité chez l'homme (le benzène figure dans le groupe 1). L'Union européenne a également classé le benzène cancérogène chez l'homme. De très nombreux rapports de cas et plusieurs études épidémiologiques de cohortes attestent le pouvoir leucémogène du benzène pour des expositions extrêmement variables (< 1 ppm à > 100 ppm) ; le benzène n'est pas toujours l'unique polluant des postes de travail concernés. (19)

D'après certains, une leucémie benzénique serait toujours précédée de troubles non malins ; plusieurs cas de leucémies après guérison d'épisodes antérieurs d'anomalies sanguines induites par le benzène ont été décrits. (20). Le type myélocytaire est le plus fréquent. On a mis en évidence une relation dose-effet entre l'importance de l'exposition en ppm/mois et l'incidence des leucémies ; par contre, aucun lien n'a été trouvé entre l'apparition de leucémies et l'importance des pics maximum d'exposition (envisagés indépendamment de l'exposition cumulée), l'âge à la première exposition au benzène, la durée d'exposition et le délai écoulé entre le début de l'exposition et la survenue de la maladie. (21). Plusieurs problèmes demeurent cependant non résolus : en effet, différentes observations suggèrent la responsabilité du benzène dans d'autres types de leucémies : leucémies lymphoïdes chroniques, leucémies aiguës lymphoïdes, leucémies myéloïdes chroniques, leucémies aiguës myéloïdes non myélocytaires.(21) Il persiste toutefois des incertitudes ; l'incidence des leucémies benzéniques diminue en raison de la baisse des concentrations atmosphériques en milieu professionnel et du nombre d'exposés ; aucune étude épidémiologique ne pourra donc mettre en évidence avec une puissance suffisante ces effets potentiels.(20)(21) Par ailleurs, la forme de la relation dose-effet et une dose seuil éventuelle ne peuvent être définies, faute d'étude avec métrologie correcte. D'après une étude épidémiologique réalisée en Chine, des travailleurs exposés pendant 10 ans à des colles contenant du benzène avaient un risque plus élevé (4,2 ; 1,1 - 15,9) de développer un lymphome non hodgkinien (18).

## **2.2. Toxicité par facteur (direct) :**

### **2.2.1. Toxicité par CO**

L'intoxication au monoxyde de carbone se produit après l'inhalation d'un gaz, le monoxyde de carbone. Le monoxyde de carbone (CO) est un produit de la combustion des matières organiques dans des conditions d'apport insuffisant en oxygène, qui empêche l'oxydation complète en dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>). Le monoxyde de carbone est incolore, inodore, insipide et non irritant, ce qui le rend difficile à détecter pour les personnes exposées. (22)

Le taux de monoxyde de carbone sous forme liée à l'hémoglobine dans le sang peut être déterminé par la mesure de la carboxyhémoglobine, qui est un complexe stable de monoxyde de carbone et d'hémoglobine qui se forme dans les globules rouges. Le monoxyde de carbone se forme à l'état normal dans le corps, déterminant un faible niveau

physiologique de saturation en carboxyhémoglobine. (22)Le monoxyde de carbone a aussi un rôle de neurotransmetteur. Le taux normal de carboxyhémoglobine chez une personne non fumeuse est inférieur à 5 %, alors que les fumeurs (deux paquets/jour) présentent des niveaux qui peuvent atteindre 9 %(22). (23)

Une toxicité grave est souvent associée à des niveaux de carboxyhémoglobine supérieurs à 25 %, et le risque de mortalité devient élevé à des niveaux dépassant 70 %. Pourtant, aucune relation dose-effet n'a été retrouvée entre les niveaux de carboxyhémoglobine et les effets cliniques observés<sup>36</sup>. Par conséquent, les niveaux de carboxyhémoglobine sont davantage un indicateur du niveau d'exposition qu'un indice prédictif fiable des effets cliniques à court ou à long terme (24)

Les mécanismes précis des effets toxiques qui sont induits par le CO ne sont pas entièrement connus. (24)

Le monoxyde de carbone se lie à l'hémoglobine (réduction de la capacité de transport de l'oxygène), à la myoglobine (baisse de la capacité de stockage de l'oxygène), et à la cytochrome oxydase mitochondriale (inhibition de la respiration cellulaire).(24)(25).

## **Chapitre 2 : myélome multiple**

## **I.1. Définition:**

Le myélome multiple est une hémopathie maligne qui se caractérise par un envahissement de la moelle osseuse par des plasmocytes tumoraux (26). On parle de myélome dès lors que le taux de plasmocytes médullaires est supérieur à 10% alors que dans la population normale il est généralement de 2-3%. (26)

Le myélome multiple (MM) est une maladie néoplasique rare d'étiologie inconnue caractérisée par une prolifération plasmocytaire siégeant classiquement dans la moelle osseuse et induisant une surproduction d'immunoglobulines monoclonales (27).

Cette affection est aussi appelée maladie de Kahler du nom du médecin autrichien, Otto Kahler (1849-1893), qui le premier en publia la description en 1889.

Le diagnostic du myélome multiple se base principalement sur :

- Une infiltration médullaire par des plasmocytes supérieurs à 10 % des cellules nucléées ;
- Des lésions osseuses caractéristiques visibles à la radiographie;
- La présence d'une protéine monoclonale dans le sérum et/ou les urines.

Le MM est la seconde hémopathie maligne la plus fréquente après le lymphome non Hodgkinien. Il représente 1 % de l'ensemble des cancers et 10 % des hémopathies malignes (28)

médian des patients au moment du diagnostic est compris entre 63 et 70 ans, moins de 2 % des patients étant touchés avant l'âge de 40 ans(29). Le myélome multiple reste une pathologie incurable malgré les traitements.

Son incidence a connu une croissance ces dernières années et l'implication de facteurs environnementaux, notamment chimiques, a été fortement évoquée dans sa genèse (30)

Les connaissances sur l'épidémiologie descriptive du MM au Maroc sont rares, Plusieurs études ont été faites à l'échelon de certaines villes mais restent éparpillées. La survie médiane n'excède pas cinq à sept ans, mais le pronostic varie selon les patients : certains décèdent en quelques mois, d'autres, au contraire, ont une survie se prolongeant au-delà de dix ans (31).

## **II. Epidémiologie de la maladie :**

En Algérie, l'incidence des hémopathies malignes a été difficile à estimer pendant de nombreuses années (32). Les deux approches épidémiologiques qui ont été réalisées entre 1995 et 2005 et entre 2006-2012 ont indiqué que l'incidence de NINI était 1,1 et 1,01 respectivement et ne dépasse pas 350 personnes par an et la fréquence des patients de moins de 40 ans était de 25% (33). (34). Cependant, une étude qui a été effectuée par la Société Algérienne d'Hématologie (SAHTS) dans le Registre Algérien de myélome multiple (80).

(L'AMMR) 2014 et.-2016 a prouvé que la fréquence des patients atteints de MM importante en Algérie et que l'incidence était supérieure de 1,71 par rapport aux deux études précédant plus de 1000 patients en 2 ans. L'âge médian était de 63 ans, avec 53% de moins de 65 ans

La fréquence géographique du MM en Algérie est inégalement distribuée avec 62% des patients au centre. 19% de la région d'Ouest et 19% de la région de l'Est (35).

## **III. Etiologie de (MM)**

L'étiologie du myélome multiple mal comprise car l'enquête semble difficile pour une maladie à faible fréquence. De plus, la plupart des facteurs du risque qui jouent un rôle majeur dans le développement des maladies malignes n'a pas été trouvée clairement impliquer dans l'étiologie du MM. Cependant, des efforts importants sont actuellement établis pour améliorer les études étiologiques de l'hémopathie malignes et du myélome multiple. En particulier (36) Le facteur de risque le plus confirmé pour le myélome est l'augmentation de l'âge. C'est un marqueur de substitution pour les complications. Génétiques qui contribuent directement à la maladie. (37)

### **III.3.1. Facteurs génétiques :**

Le MM est un cancer très hétérogène dû aux nombreuses aberrations génétiques successives induisant des anomalies chromosomiques de nombre ou de structure, des translocations, des mutations, des pertes ou gains chromosomiques (38).(39), et qui peuvent cibler des gènes suppresseurs ou promoteurs de tumeurs, des gènes de cycle cellulaire, des facteurs de croissance ou des facteurs anti-apoptotiques qui sont impliqués dans le processus de la tumorigénèse de MM (40).(41) (42).(43)

### **III.3.2. Facteurs environnementaux liée à cette maladie :**

En plus des facteurs génétiques, le MM résulte d'une combinaison de plusieurs facteurs de risque (44).

#### **II.3.2. 1. Race**

La race semble être un facteur de risque très important au cours de MM. Certaines études ont démontré que l'incidence du MM chez les noirs présente le double en comparaison avec les blancs (45).

#### **III.3.2.2. L'exposition aux rayons**

Le rayonnement ionisant a longtemps été considéré comme un facteur de risque établi pour le myélome multiple selon les données des études sur les survivants de la bombe atomique (Alexander et al. 2007). Toutefois, les évaluations ultérieures de ces données, qui ont pris en compte un suivi plus long, n'ont pu confirmer les rapports précédents (Preston et al. 1994), de sorte que la question est à nouveau ouverte. Preston et al. ont établi un parallèle avec la LLC, qui est connue pour être sans rapport avec le rayonnement ionisant et qui ont l'origine de lymphocytes B en phase terminale différenciés en commun avec le myélome multiple, ce qui laisse entendre que la possibilité que le myélome multiple peut aussi ne pas être lié au rayonnement ionisant. D'autres expositions aux rayonnements ionisants peuvent se produire dans des applications médicales dans le contexte de l'imagerie radiologique diagnostique ou de la radiothérapie pour les deux patients ainsi que le personnel médical. Aucune de ces circonstances ne semblait présenter un risque excessif de myélome multiple. (46)

Dans l'industrie nucléaire, les rayonnements de faible intensité peuvent se produire dans un contexte très différent, car ces expositions peuvent être de longue durée, contrairement à l'exposition à la bombe atomique plus courte et à forte dose. Bien que l'équilibre général au sujet des études existantes semble également contradictoire, une étude importante menée récemment avec soin a fourni des indications d'un risque de cancer global statistiquement significatif et des risques excédentaires élevés pour certains sièges de cancer, y compris le myélome multiple. Néanmoins, le résultat pour le myélome multiple

n'était que faiblement statistiquement significatif et doit être confirmé (Cardis et al. 2007).  
(46)

### **III.3.2.3. Risque professionnel**

Le risque professionnel a été identifié comme contribuant potentiel aux facteurs de risque de MM. L'effet du statut socio-économique (SSE) sur l'incidence du MM a été examiné dans plusieurs études qui ont trouvé que 37% des cas de MM étaient survenus chez des personnes faible SSE et 17% chez les personnes à fort SSE. Ceci peut expliquer le nombre élevé de MM chez les noirs. De plus, il a été démontré que les facteurs socio-économiques tels que l'occupation, le revenu et l'éducation ont présenté 49%, 28% et 17% respectivement de risque de MM chez les noirs (47). En outre, plusieurs études ont détecté l'association de l'agriculture avec le risque élevé de MM, bien qu'il y ait une suggestion que les herbicides et les pesticides peuvent jouer un rôle important dans le développement de cette maladie (48).

### **III.3.2.4. L'obésité**

Des risques relatifs élevés pour les sujets obèses ont été signalés dans plusieurs études épidémiologiques, principalement des études cas-témoins (Alexander et al. 2007; Bergström et al. 2001; Larsson et Wolk 2007). Bien que l'évaluation récente d'EPIC sur la taille et le poids corporels n'ait pu confirmer une association à l'obésité ou à la graisse corporelle (Britton et al. 2008), avec d'autres études prospectives, une association pourrait être confirmée (Birmann et al. 2001; Reeves et al. 2007) (49).

. Dans les dernières cohortes, le risque relatif semblait augmenter avec l'augmentation du poids corporel. Ainsi, dans le cas de l'obésité, la cohérence des rapports sur un effet à risque accru est relativement élevée, mais pas encore définitivement concluante. Le fait que les sujets obèses semblent avoir des niveaux élevés d'IL-6 et un facteur de biodisponibilité de la croissance de l'insuline qui semble également lié au développement d'un myélome multiple et à la survie à la suite de la maladie (Ge et Rudikoff, 2000; Xu et al. 1997) pourrait favoriser une véritable association, semble aussi être affecté par l'obésité (Bianchini et al. 2002; voir aussi Birman et al. 2007) (49).

### **III.3.2.5. tabac**

Dans la plupart des études qui ont étudié une association potentielle au myélome multiple, aucune augmentation du risque n'a été observée (Alexander et al. 2007). Néanmoins, dans une étude plus récente (Nieters et al. 2006a) et quelques études plus anciennes citées dans Alexander et al. Un risque élevé a été observé (RR = 2,4 chez les hommes, RR = 2,9 chez les femmes pour le fumeur actuel, respectivement) de sorte que la question semble toujours non résolue. L'étude de Nieters et al. A indiqué que la latence entre la consommation de tabac et l'apparition de tumeurs malignes hématologiques pourrait être particulièrement longue, ce qui confirme une association difficile. D'autre part, l'analyse récente de la grande enquête prospective européenne(50).

### **III.3.2.6. Facteurs viraux**

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIII) et l'hépatite C semblent liée à un risque élevé de MM [264.265]. Plusieurs études ont démontré un risque accru de MM chez les personnes vivantes avec le SIDA. De plus, il a été démontré qu'un lien avec la herpe virus humaine-8 (H NV-8) est possible au cours de MM (51).

D'autres facteurs de risque professionnels et environnementaux y compris les solvants organiques et autres produits chimiques ont été étudiés en tant que facteurs de risque potentiels du myélome (51).

## **IV. Physiopathologie de (MM) :**

### **IV.1. Ontogenèse des plasmocytes**

Les cellules souches hématopoïétiques multipotentes (CSHM) peuvent subir plusieurs étapes de différenciation et maturation pour arriver à la formation des plasmocytes ; des étapes indépendantes de l'antigène (Ag) au niveau de la MO aboutissent à la formation des lymphocytes B (LB) matures naïves et des étapes dépendantes de l'Ag où les LB matures naïves circulent dans les différents organes lymphoïdes secondaires périphériques à la rencontre des Ag spécifiques. Ainsi, les LB pourraient être activés par les LT et initier la formation des centres germinatifs (47). (48).

Dans les centres germinatifs, les LB matures sont soumis à un processus d'hyper-mutation somatique des régions variables des gènes des immunoglobulines(Ig) et une sélection des LB à forte affinité pour L'antigène. Ensuite, la commutation isotypique pourrait être formée pour produire des cellules effectrices (LB) mémoires et plasmocytes sécrétant des Anticorps (Acs) (52). (53).

Dans les conditions physiologiques, l'IL-6 constitue le facteur principal de différenciation des LB en plasmocytes. Aussi, les plasmocytes présentent des cellules qui appartiennent au Système lymphoïde et se trouvent très rarement dans la circulation sanguine. De plus, ils ne représentent que 0,14 à 0,3% des cellules de MO. Les plasmocytes normaux ayant achevé leur différenciation et ne prolifèrent plus dans la MO (54).

#### **IV.2. Ontogenèse du MM**

Les précurseurs des cellules souches des MPC ne sont pas encore bien élucidés. Cependant, certaines études ont indiqué que les plasmoblastes post-germinative qui ont subi les phénomènes physiologiques d'hyper mutation somatique et de commutation isotypique pourraient être des cellules pro génitrice de MM (55).

Le MM peut être prévenu par une maladie précancéreuse non maligne appelée une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS), qui se caractérise par une charge tumorale plus faible, inférieure à 10%, et une absence des lésions ostéolytiques. Au cours de MGUS, le clone tumoral était stable, asymptomatique et ne se développait pas progressivement. Plusieurs études ont démontré qu'environ 2% des patients atteints de MGUS progressent par an pour développer un MM (55). (56). (51).

L'oncogenèse du MM présente un processus en deux étapes, les cellules B qui possèdent des anomalies génétiques primaires en induisant l'initiation d'un MGUS qui peuvent subir une accumulation de nombreuses anomalies génétiques secondaires et favoriser la prolifération anarchique des plasmocytes et le développement d'un MM. Le MM peut être initié par un stade asymptomatique qui est caractérisés par une prolifération anormale des plasmocytes dans la MO sans complications symptomatiques. Ce stade pourrait évoluer à un MM intra-médullaire qui est caractérisé par une charge élevée des MPC en induisant plusieurs complications symptomatique .le MM extra-médullaire constitue le stade avancé de la maladie. Il est caractérisé par des plasmocytes circulants qui se nichent hors de la MO (sang, liquide pleural, ascite) formant des métastases. Les lignées cellulaires de MM sont presque exclusivement générées à partir des prélèvements de liquides extra-médullaires. La migration des plasmocytes extra-médullaire vers le sang (supérieure ou égale à 20%), peut favoriser le développement d'une leucémie à plasmocytes (56).

#### **IV.3. Phénotypes de MM**

Les cellules plasmocytaires sont caractérisées phénotypiquement par la co-expression du CD 38 et du CD 138 qui permettent d'affirmer la nature plasmocytaire d'une cellule médullaire [57.58] .Par ailleurs, plusieurs études ont identifié des marqueurs à la fois des cellules normales et les cellules malignes. Le caractère malin d'un plasmocyte nécessite donc l'analyse d'un profil phénotypique plus élargi, comme l'évaluation de l'expression du CD 19, CD 27, CD 28 et CD 56, CD44, CD10 (59).

#### **IV.4. Type de MM**

##### **IV.4.1. Myélome multiple asymptomatique ou indolent**

Le myélome multiple asymptomatique est caractérisé par :

- un pic monoclonal supérieur à 30 g/L, -

Une plasmocytose médullaire supérieure à 10%, -

Et l'absence de critères CRAB chez le malade.

Le risque de transformation en forme symptomatique est de 10% par an pour les cinq premières années. Ce taux décroît à 3% pour les cinq années suivantes, puis à 1-2% la décennie suivante. L'IMWG recommande pour ces patients à risque un suivi par électrophorèse des protéines sériques à 3 mois du diagnostic. Une surveillance sera ensuite mise en place tous les 4 à 6 mois pendant un an, puis tous les 6 mois à un an en cas de stabilité. (60)

##### **IV.4.2. Myélome multiple symptomatique**

Le myélome multiple symptomatique est défini par la présence de plusieurs paramètres :

- un pic monoclonal supérieur à 30 g/L

- une plasmocytose médullaire supérieure à 10%

- et la présence d'au moins un des critères CRAB chez le malade. (60)

##### **IV.4.3. MM non sécrétoire**

Chez certaines personnes atteintes d'un myélome multiple, les cellules myélomateuses ne libèrent pas (ne sécrètent pas) suffisamment de protéines M ou de chaînes légères dans le sang ou l'urine pour être détectées par électrophorèse des protéines. Dans le myélome non sécrétant, il y a des cellules myélomateuses dans la moelle osseuse. Les radiographies

révèlent aussi des lésions ostéolytiques chez une personne atteinte d'un myélome non sécrétant. (60)

#### **IV.5. Symptômes et signes pathologiques de MM**

Le MM se manifeste par différents symptômes généraux. La malignité du MM qui est liée à la prolifération anarchique des plasmocytes dans la MO et la production des Ig monoclonal s'exprime par une destruction osseuse, une anémie, une hypogammaglobulinémie et un dysfonctionnement du système immunitaire avec des infections récurrentes et une insuffisance rénale (61).

##### **IV.5.1. La production des Ac monoclonaux**

Les protéines monoclonales qui sont produites en excès par les MPC, s'accumulent dans le sang et pourraient être excrétées dans les urines. Les scientifiques peuvent l'identifier par un pic monoclonal dans l'électrophorèse. (62).

La quantité des MPs produite par les MPC varie d'un patient à un autre. Les MPs peuvent perdre la fonction des anticorps et présenter des structures anormales qui ont la capacité d'interagir entre elles et/ou avec d'autres tissus comme les cellules sanguines, les parois vasculaires et d'autres composants sanguins. (62). (63)

Au cours de nombreux cas de MM. les chaînes légères sont produites en excès par rapport aux chaînes lourdes en formant les protéines de Bence Jones qui pourraient être fixées par certains

hormones ou minéraux circulants. Entraînant toute une variété d'anomalies endocriniennes ou

métaboliques et avec des facteurs de coagulation, en favorisant un risque accru d'hémorragie ou de thromboses. (64). (65). (66). (67)

##### **IV.5.2. Maladies osseuses associées au MM**

A l'état normal, il existe un équilibre entre les deux types de cellules importantes pour le remodelage des os :

1. Ostéoclastes : Cellules qui assurent la destruction des tissus osseux usés pour faire place au nouveau.

2. Ostéoblastes : Cellules qui forment de nouveaux tissus osseux. À la cour de MM la balance ostéoclastes / ostéoblastes est déséquilibré. Les cellules myélomateuses émettent des signaux qui accélèrent l'activité de destruction des tissus osseux des ostéoclastes et qui empêchent les ostéoblastes de former de nouveaux tissus osseux. Ce phénomène pathologique entraîne dans les os des lésions ostéolytiques et des ostéoporoses qui peuvent s'accompagner de fractures pathologiques et des douleurs pénibles. Ces fractures surviennent souvent au niveau la colonne vertébrale. . (60). (68).

#### **IV.5.3. Signe d'hypercalcémie**

Une hypercalcémie est présente chez environ 20% des patients au moment du diagnostic.

Elle est responsable :

- d'une déshydratation par syndrome polyuropolydipsique,
- de troubles de la conscience avec somnolence, confusion,
- et de troubles digestifs avec nausées, vomissements et, douleurs abdominales.

La déshydratation peut entraîner une insuffisance rénale ou une acidose par précipitation des chaînes légères libres sous forme de cylindres myélomateux. Lors de l'interprétation biologique de la calcémie, il est nécessaire de tenir compte du taux sérique d'albumine. En cas d'hypoalbuminémie, il faut calculer selon la formule suivante la calcémie corrigée, meilleur reflet de la fraction libre active : (60)

Calcémie corrigée = calcémie mesurée - 0,025 x (albuminémie-40)

Avec la calcémie mesurée en mmol/L et l'albuminémie en g/L. (62) Une hypercalcémie est un élément de gravité qui doit être corrigé rapidement. C'est un élément également utile au diagnostic ; on parle d'hypercalcémie quand le taux est  $\geq 2,75$  mmol/L.

#### **IV.5.4. Anémie**

L'anémie a pour caractéristique d'être de type normochrome, normocytaire et a régénérative. Cela signifie que, dans la plupart des cas, le VGM est normal et le taux de réticulocytes est inférieur à 100 G/L. Le taux anormalement bas d'hémoglobine participe à l'état asthénique du patient. L'anémie est alors révélatrice de l'envahissement médullaire par les plasmocytes tumoraux. Elle peut être majorée lors d'une insuffisance rénale, d'une hémodilution ou d'un syndrome inflammatoire dû à une infection. (60).

Sur le plan clinique, l'anémie se manifeste par différents symptômes :

- un sentiment de fatigue extrême même lorsque le repos est suffisant,
- une pâleur de la peau et des muqueuses,
- un essoufflement rapide même après un effort léger,
- une difficulté à se concentrer et à accomplir les tâches quotidiennes,
- une faiblesse générale et la survenue d'étourdissements.

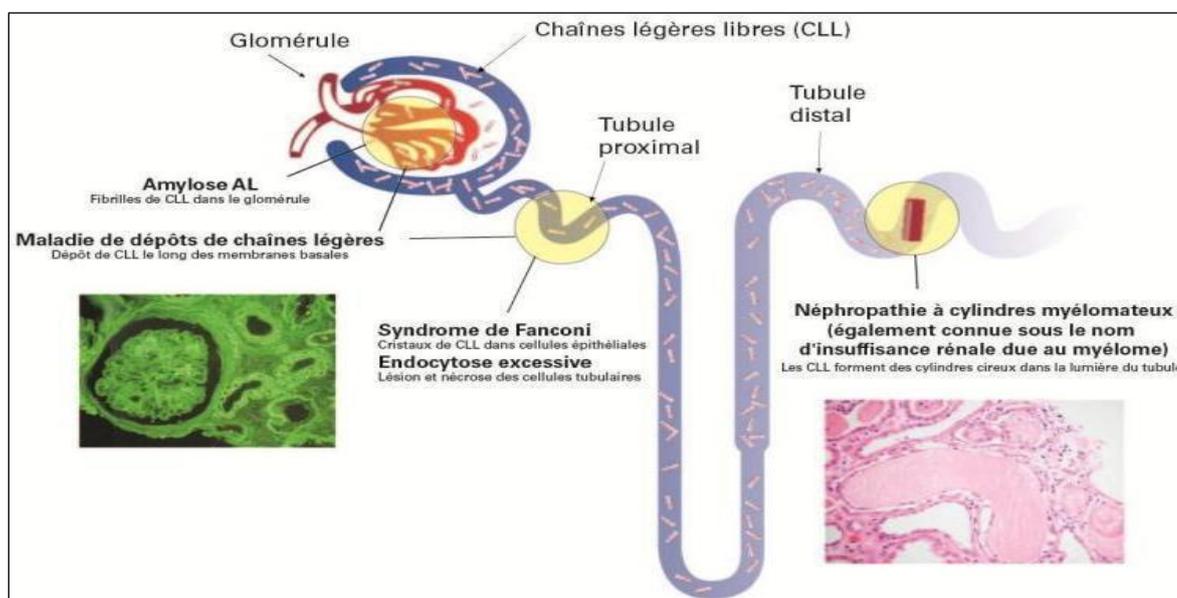
#### **IV.5.5. Atteinte rénales**

L'insuffisance rénale est présente chez plus de 50% des patients en cours d'évolution (2030% lors du diagnostic) (Figure2). L'atteinte rénale se caractérise par l'élimination des chaînes légères libres d'immunoglobulines dans les urines que l'on qualifie de protéinurie de Bence-Jones. (60).

<b>Pré-rénale</b>	Insuffisance rénale fonctionnelle	Déshydratation extracellulaire dans un contexte d'hypercalcémie ou de pertes digestives
<b>rénale</b>	Atteint tubulaire	Néphropathie à cylindresmyélateux - Nécrose tubulaire aiguë - Syndrome de Fanconi

	Atteinte tubulaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Amylose AL</li> <li>- Syndrome de Randall</li> <li>- Cryoglobulinémies de type I ou II</li> </ul>
Post-rénale	Atteinte obstructive	Lithiase (secondaire à une hypercalciurie chronique)

**Tableau I : Différentes atteintes rénales induites par le myélome multiple (58)**



**Figure 2 : Schéma résumant les différentes atteintes rénales possibles dues à un myélome multiple**

Certains facteurs peuvent aggraver l'insuffisance rénale comme :

- une hypercalcémie,
- une déshydratation extracellulaire (pouvant être induite par de la fièvre, des diarrhées, des vomissements...),
- des médicaments néphrotoxiques (exemples : les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), - les produits de contraste iodés, les antibiotiques, les IEC ...),
- une infection des voies urinaires, un choc septique,
- ou une amylose rénale.

#### IV.5.5.1. Rein myélomateux

La complication rénale majeure, survenant dans plus de 80% des cas, est la néphropathie tubulaire à cylindres myélomateux. Cette complication se nomme également néphropathie tubulo-interstitielle ou rein myélomateux (Figure 3). (71).

Celle-ci est causée par la précipitation des chaînes légères libres avec les protéines physiologiques de Tamm-Horsfall (protéine urinaire sécrétée au niveau de l'anse de Henlé) au niveau du tube contourné distal. Il y a alors formation de cylindres obstructifs qui conduisent à la rupture de la membrane basale. Cela engendre une réaction inflammatoire et une insuffisance rénale aiguë. La précipitation est majorée en cas de déshydratation ou en cas de pH urinaire acide. (72)

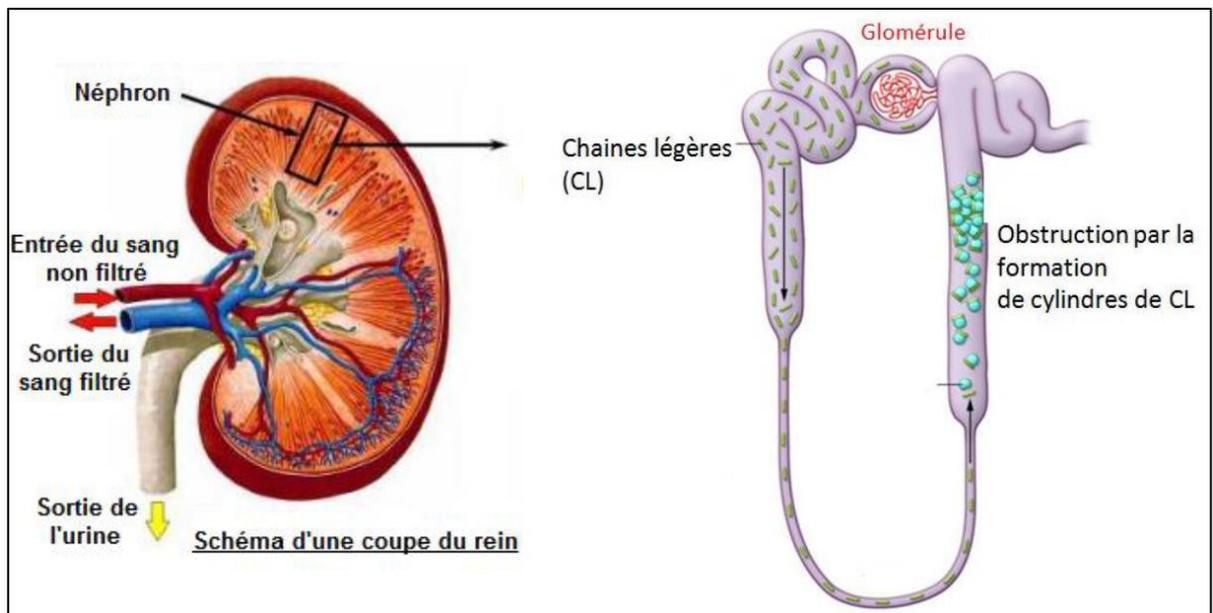


Figure 3: Schéma du rein myélomateux

#### IV.5.5.2. Amylose AL

L'amylose AL (Amyloidosis Light-chain) est de mauvais pronostic et survient chez 10-15% des patients (60) (30). Elle se manifeste par le dépôt extracellulaire des chaînes légères monoclonales (très souvent de type lambda) et de protéines amyloïdes P. Ces protéines forment des fibrilles grâce à leur organisation en feuillets  $\beta$  et il est possible de les identifier

A l'aide de la coloration au rouge Congo. Celle-ci est d'ailleurs utilisée dans le diagnostic de l'amylose AL.

L'amylose est responsable de complications multiples et peut toucher tous les organes à l'exception du cerveau. Elle entraîne des manifestations de type :

- rénales (protéinurie, syndrome néphrotique dans un tiers des cas, insuffisance rénale dans 50% des cas, augmentation de la taille des reins),
- cardiaques (insuffisance cardiaque congestive),
- digestives (microglossaire qui est évocatrice de l'amylose, hémorragies),
- neurologiques (canal carpien, neuropathies périphériques), et hématologiques (déficit acquis en facteur X).

L'atteinte cardiaque est la première cause de décès dans l'amylose associée au myélome multiple. Lors du traitement, il sera important de contrôler régulièrement le taux sérique de chaînes légères libres et les marqueurs d'atteinte cardiaque (troponines et NT-pro BNP).

#### **IV.5.5.3. Syndrome de Randall**

Ce syndrome, également appelé « maladie des dépôts de chaînes d'immunoglobulines monoclonales », est présent chez 50% des patients qui ont un myélome multiple avec une masse tumorale importante. Il évolue souvent rapidement vers une insuffisance rénale terminale et est de mauvais pronostic. (66)

Ce syndrome se caractérise par des dépôts non amyloïdes d'immunoglobulines monoclonales. La maladie est systémique et touche :

- le rein (insuffisance rénale, protéinurie, hématurie microscopique, parfois hypertension artérielle),
- le foie, le cœur et le système nerveux.

L'atteinte tubulaire se manifeste par un épaississement des membranes basales tubulaires. Pour ce qui est de l'atteinte glomérulaire, les lésions sont plus hétérogènes et provoquent parfois une glomérulosclérose nodulaire. Il faudra, dans ce cas, faire attention à ne pas confondre ces lésions avec celles causées par le diabète. (66)

#### **IV.5.5.4. Syndrome de Fanconi**

Le syndrome de Fanconi, qui est rare, est la conséquence de la toxicité des chaînes légères kappa. Il est dû à des anomalies cellulaires au niveau des tubules proximaux. De ce fait, les chaînes légères sont mal réabsorbées et ne sont pas dégradées dans les lysosomes. On

observe alors des cristaux de chaînes légères dans le compartiment endo-lysosomal des cellules tubulaires proximales. (66)

Les caractéristiques du syndrome de Fanconi sont :

- une glycosurie normo glycémique,
- une hypo-uricémie par fuite urinaire,
- un diabète phosphaté, source d'ostéomalacie à long terme,
- une amino-acidurie généralisée,
- une acidose métabolique tubulaire proximale,
- une hypokaliémie avec kaliurèse inadaptée,
- et une insuffisance rénale chronique lentement progressive (50% des cas). (66)

#### **IV.6. infections**

Du fait de l'hypogammaglobulinémie, il apparaît chez les patients atteints de myélome multiple un déficit de l'immunité humorale. La conséquence de ce déficit immunitaire est la survenue fréquente d'infections ORL, sinusiennes, broncho-pulmonaires ou urinaires. Plusieurs bactéries encapsulées sont souvent retrouvées comme le pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae*) et l'haemophilus (*Haemophilus influenzae*). Ces infections sont présentes chez 10% des patients lors du diagnostic et restent une des premières causes de décès pour 20 à 50% des malades. (70).

Toute fièvre doit alerter le patient sur la possibilité d'une infection en cours et nécessite un traitement urgent. Le suivi hématologique est obligatoire lors des traitements par chimiothérapies ou par corticoïdes, surtout pendant les phases neutropéniques posttraitement. (70).

Il est fortement recommandé aux patients de se faire vacciner contre la grippe, le pneumocoque et l'Haemophilus. En cas d'hypogammaglobulinémie sévère (c'est-à-dire inférieure à 3 g/L) une antibioprophylaxie par de l'Oracilline per os peut être prescrite. Une supplémentation par des immunoglobulines polyvalentes pourra être démarrée après un premier épisode infectieux. (70).

#### **IV.7. Complications neurologiques**

##### **IV.7.1. Atteinte médullaire**

L'atteinte neurologique se caractérise le plus souvent par une compression médullaire liée à une fracture vertébrale, une épидурite tumorale ou un plasmocytome. Elle apparaît de

manière brutale et peut provoquer : - un syndrome rachidien, - un syndrome lésionnel avec radiculalgie, - et/ou un syndrome sous-lésionnel (syndrome pyramidal, troubles sensitifs et sphinctériens).

Le diagnostic est confirmé par la réalisation d'une IRM médullaire. Celle-ci permet d'établir l'étiologie du trouble et aide à la décision thérapeutique (radiothérapie ou neurochirurgie). (74).

#### **IV.7.1. Polyneuropathies**

Les atteintes du nerf périphérique sont fréquentes et peuvent être irréversibles. Il s'agit, le plus fréquemment, de polyneuropathies sensitives qui sont associées à des douleurs neuropathiques.

Cependant, des polyneuropathies iatrogènes sont souvent diagnostiquées après la prise de Thalidomide ou de Bortézomib. Il est alors nécessaire de réduire les doses des produits ou de les arrêter si l'atteinte sensitive ou motrice est trop importante. (74).

#### **IV.7.2. Syndrome d'hyperviscosité**

Le syndrome d'hyperviscosité reste assez rare chez les malades atteints de myélome multiple. Il est généralement présent lorsque les taux sériques de l'immunoglobuline monoclonale sont très élevés. L'hyperviscosité est donc liée à l'hyperprotidémie observée dans ce cas.

Les symptômes liés à l'hyperviscosité sanguine sont de plusieurs types :

- neurosensoriels : flou visuel et acouphènes, diplopie,
- neuropsychiques : céphalées, vertiges, troubles de la vigilance, convulsions, coma,
- et hémorragiques : épistaxis, hémorragies du fond d'œil.

Cliniquement, ce syndrome peut être décelé par un examen du fond d'œil où l'on retrouve une dilatation des veines rétiniennes, un œdème papillaire et un courant granuleux.

Il sera nécessaire de tenir compte de l'hyperviscosité lors de l'interprétation d'un bilan biologique. En effet, celle-ci peut faussement aggraver une anémie par le mécanisme

d'hémodilution. De ce fait une transfusion de culots globulaires ne doit être réalisée qu'en cas d'urgence et avec prudence. (68). (70).

## V. Classification de MM

### V.1. Classification de Durie et Salmon

La classification de Durie et Salmon est encore utilisée de nos jours, malgré le fait qu'elle date de 1975. Elle permet une évaluation de la masse tumorale (Tableau II).

Dans ce système de classification, le stade clinique de la maladie est établi en fonction de quatre mesures : le taux d'hémoglobine, la calcémie, le nombre de lésions ostéolytiques et le taux de la protéine monoclonale

Stade I Myélome multiple asymptomatique de faible masse tumorale ( $<0,6 \times 10^{12}$ cellules /m <sup>2</sup> )	Stade II Myélome de masse tumorale intermédiaire	Stade III Myélome de forte masse tumorale ( $>1,2 \times 10^{12}$ cellules/m <sup>2</sup> )
---	--	---

Présence de tous les critères suivants : - Hémoglobine > 10 g/dl - Calcémie ≤ 3 mmol/L - Absence d'ostéolyse ou un seul plasmocytome osseux - Faible taux d'immunoglobuline monoclonale : IgG sérique < 50 g/L IgA sérique < 30 g/L - Protéinurie monoclonale < 4g/24h	ne répond ni aux critères de stade I, ni aux critères de stade III	Présence d'un ou plusieurs des critères suivants : - Hémoglobine < 8,5 g/dl - Calcémie > 3 mmol/l - Atteinte ostéolytique multiple - Taux élevé d'immunoglobuline monoclonale : IgG sérique > 70 g/l IgA sérique > 50 g/l - Protéinurie monoclonale > 12 g/24
---	--	--

**Tableau II : Tableau De Différents Stades Du Myélome Multiple Par Durie Et Salmon**

Sous classification de la fonction rénale	
Stade A	Stade B
Créatininémie < 20 mg/l	Créatininémie ≥ 20 mg/l

**Tableau III : Tableau de la classification du myélome multiple par Durie et Salmon**

## V.2. Classification ISS (International Staging System)

Ce nouvel indice pronostic international (ISS pour International Staging System) a été établi en 2005 et vise à remplacer la classification de Durie ET Salmon de 1975. Ce système

se base sur l'interprétation de deux analyses de sang: le taux de  $\beta$ 2-microglobuline et le taux d'albuminémie (Tableau IV). (75)

Le dosage sérique de la  $\beta$ 2-microglobuline est un bon reflet de la masse tumorale et de l'insuffisance rénale. On parle d'hypoalbuminémie quand le taux sérique d'albumine est inférieur à 35 g/L. Il s'agit d'un facteur de mauvais pronostic qu'il est important de mesurer en raison de son influence sur le taux de la calcémie.

L'ISS a été développé sur la base des réponses des patients aux traitements de première intention (les chimiothérapies conventionnelles et/ou les chimiothérapies à haute dose associées à une greffe de cellules souches hématopoïétiques). (75)

	stade I	stade II	stade III
Critères	$\beta$ 2-microglobulinémie < 3,5 mg/L et albuminémie > 35 g/L	Ni, ni stade III	$\beta$ 2-microglobulinémie > 5,5 mg/L
Survie médiane (mois)	62	44	29

**Tableau IV: Tableau des critères du système international de classification (ISS) du myélome multiple**

### V.3. Classification moléculaire

Bien que présentant le même diagnostic histologique, le MM présente une énorme complexité génomique ainsi qu'une variation marquée des caractéristiques cliniques et de la survie du patient<sup>1</sup> les données sur les résultats cliniques doivent être interprétées dans le cadre d'entités génétiques, ce qui s'est avéré utile pour la leucémie et le lymphome. Ici, nous avons fourni une vue complète et intégrée du myélome transcriptome dans les cellules tumorales hautement enrichies d'une vaste cohorte de patients nouvellement diagnostiqués. Sur la base de signatures d'expression génétique concordantes, principalement provoquées par des translocations récurrentes et l'hyperdiploïdie, le MM

pourrait être caractérisé comme appartenant à 7 entités moléculaires distinctes. Les sous-groupes HY, CD-1, CD-2 et LB étaient associés à une survie supérieure sans événement et global après une thérapie à dose élevée et une transplantation de cellules souches.(76). Bien que la classification moléculaire de la maladie nouvellement diagnostiquée présentée ici ait été validée, les associations entre les classes et la survie dépendent probablement du type de traitement utilisé. Nous croyons que la relation entre les sous-groupes et la survie devrait constituer le fondement de la modification et de l'évolution continue des thérapies vers des essais propres aux sous-groupes. Bien que de nombreux sous-groupes définis dans le présent document se portent extraordinairement bien sur TT2, les groupes de la sclérose en plaques et de la RP ne semblent pas bénéficier de cette stratégie thérapeutique. Cependant, les thérapies futures qui pourraient exploiter les connaissances moléculaires présentées ici devraient conduire à une amélioration des résultats pour les patients atteints de ces types de maladies. En effet, alors qu'il n'y a pas d'important. (76).

## **VI. Relation de MM avec l'environnement tumoral**

L'environnement médullaire de la MO est composé de nombreux types cellulaires: des cellules hématopoïétiques (CH), des cellules mésenchymateuses (MSC), des cellules immunitaires (IC), des cellules stromales (BMSC), des ostéoclastes (OB), des ostéoblastes (OB) et des cellules endothéliales (CE), qui sont intégrés dans une matrice extracellulaire (MEC) et un milieu liquide.. L'homéostasie et les communications cellulaires de ce réseau Complexe sont associées fortement à plusieurs médiateurs chimiques et forces physico-mécaniques qui pourrait être un siège de développement tumoral au cours du MM. (76).

Les facteurs de croissance et les cytokines pro-inflammatoires, qui sont exprimées de façon autocrine par les PMCs et paracrine par la MO tumorale sont impliqués fortement dans le recrutement des plasmocytes qui peuvent à leur tour influencer l'équilibre médullaire pour amplifier les transformations malignes, la prolifération, la survie, l'invasion, la migration et ainsi que l'angiogenèse et la résistance aux médicaments. (77). (78). (79)

L'IL6 est une cytokine pro-inflammatoire qui est fortement sécrétée par les cellules de microenvironnement médullaire au cours du MM. Il constitue l'un des facteurs de croissance les plus importants pour la croissance, la différenciation et la survie de MPC, dont une sécrétion autocrine a été confirmée par plusieurs études. (61) De plus, certaines études ont prouvé l'implication d' autre cytokine et facteurs inflammatoires de la MO dans l'amplification de la progression tumorale au cours du MM, y compris le Facteur de

croissance d'insulin (L'IGF-I), le VEGF, IL1b IIFN , Facteur de croissance des hépatocytes( HGF) Facteur de croissance des fibroblastes (FGF) .(61)

Les lésions osseuses, le signe majeur des patients atteint de MM, représentent un modèle optimal et clair qui peut expliquer la relation de MPC avec son environnement, dont les facteurs de croissance peuvent interagir avec les récepteurs spécifiques de l'environnement pour soutenir le développement et la progression tumorale. (74)

Plusieurs études ont démontré que les récepteurs membranaires et les molécules d'adhésion au niveau de la MO, incluant les intégrines, les cadhérines, les sélectines, les syndecans, membres de la superfamille du TNF (CD40, TNF $\alpha$ , Facteur d'activation des cellulesB (BAFF), ligand d'induction de prolifération (APRIL) et les membres de la superfamille de IG ont un rôle essentiel dans la prolifération et la niche médullaire des MPC. Aussi, il a été démontré que les interactions entre les cellules peuvent activer plusieurs voies de signalisation, y compris la voie Ras/MAPK, la voie PI3K/Akt, la voie Jak2/Stat3 et la voie NF- $\kappa$ B, qui sont impliqués fortement dans la survie et l'inhibition d'apoptose de MPC. (51) (Figure 4).

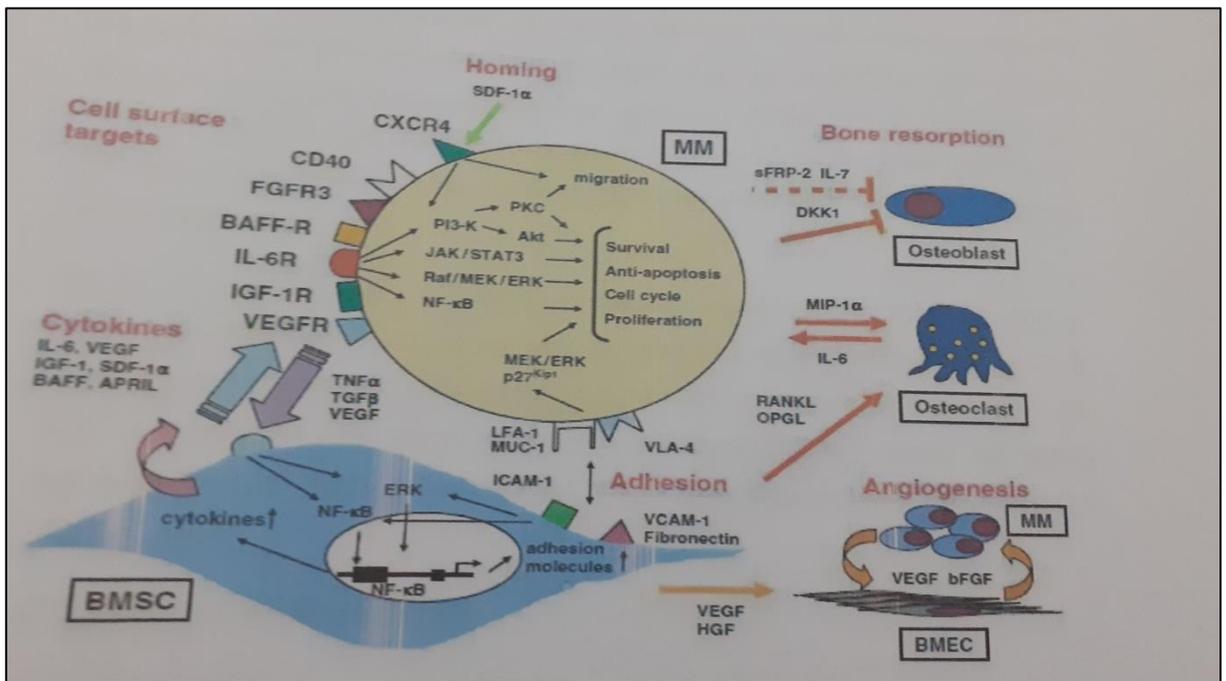


Figure 4: la relation de MM avec son environnement. (51)

## VII. Myélome Et Stress Oxydant

Pour surmonter les défenses antioxydantes des organismes vivants. Les espèces réactives d'oxygène sont une source importante de dommages dans les systèmes biologiques. En fait, ils présentent leurs principaux effets en tant que changements destructeurs induits sur les macromolécules, telles que les protéines et les lipides. Les produits de dégradation oxydative sont des produits protéiques d'oxydation avancés (Aopps). Ces derniers sont des protéines, principalement de l'albumine. Les produits finaux avancés de glycation (Ages) sont d'autres structures modérées, qui peuvent servir de marqueurs du stress oxydatif. Les produits finaux avancés pour la glycation et le taux de formation de produits protéiques avancés semblent être nettement plus élevés en présence de stress oxydatif et ont été associés à de diverses maladies et de leurs complications, y compris le cancer (83). En outre, la fonction de nombreuses protéines peut être modifiée par nitrosylation, une modification post translationnelle impliquant l'attachement d'un groupe NO à une cystéine ou un métal de transition. En fait, de nombreuses données indiquent que la S-nitrosylation joue un rôle important dans un large éventail de maladies humaines (84). Il est bien connu que le stress oxydatif peut non seulement être associé à l'apparition, mais aussi à la promotion et à la progression dans un modèle de cancérogenèse à plusieurs étapes. (85).

### **VIII . thérapie de MM :**

Le traitement du MM a longtemps reposé sur la chimiothérapie, la corticothérapie, les agents alkylants, les immuno-modulateurs et les inhibiteurs du protéasome ainsi que l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSh). (81) (82)

Bien que le MM est encore une maladie incurable. Plusieurs nouvelles cibles moléculaires et stratégies thérapeutiques ont été élaborées récemment pour améliorer le traitement du MM et prolonger la survie des patients ainsi qu'améliorer leur qualité de vie en évitant la résistance aux médicaments et en diminuant la toxicité. (51)

La compréhension des interactions entre le système Immunitaire et les cellules malignes du MM a fortement développé la conception clinique afin d'élaborer des protocoles efficaces pour le traitement du MM. Plusieurs approches d'immunothérapie sont actuellement évaluées. Des essais cliniques pour traiter les patients atteints de MM par l'utilisation des cellules immunitaires anti-tumorales ont été mis en évidence récemment par les scientifiques. Plusieurs travaux ont prouvé le rôle majeur des anticorps dans la thérapie du MM (55). (81).

# **Matériels et méthodes**

## **Matériels et méthodes :**

### **I.1. Matériels biologiques :**

#### **I.1.1. Patients**

La population d'étude va être inclut des patients atteints de (myélome multiple) MM recruté pendant deux ans (2019.2020) après consultation autorisée de leurs dossiers au service d'hémo-oncologie de quatre hôpitaux de l'Est de l'Algérie (Constantine, Batna,tebessa et Annaba) . Notre étude a inclus 23 patients n'ont pas subi une chimiothérapie ; selon les critères cliniques, biochimiques, cytologiques et Radiologiques qui ont permis de conclure au diagnostic de myélome multiple (critère de la population Anexe 1 ) à l'EPH BOUGUERA BOULAARESS Bekaria Tébessa.

Le sang des patients a été collecté sur des tubes secs et EDTA, après centrifugation (15min à1400 trs/mn). Les sérums et les plasmas et ont été aliquotés et congelés à - 20°C jusqu'à utilisation.

Tous les sujets vont signer un consentement clair afin que nous puissions réaliser cette étude en respectant les règles éditées de la déclaration de HELSENKI (août 2004).

#### **I.2. Produits et réactifs :**

- kit du réactif pour détermination du l'urée dans le sang obtenu de spinréact (réf B10010022)
- kit du réactif pour détermination de la créatinine dans le sang obtenu du biomaghreb (réf : 20153)
- kit du réactif pour détermination du TGP dans le sang obtenu du biomaghreb (réf : 200462)
- kit du réactif pour détermination du TGO dans le sang obtenu de DiagnoPharm (réf B999500)
- kit du réactif pour détermination du Protéine Totale dans le sang obtenu de spinréact (réf B10016970)

## II. Évaluation du statut inflammatoire

Afin d'évaluer le statut inflammatoire : les tests CRP, ASAT, ALAT, PT protéine totale

### II.1. Dosage de protéine réactif C (CRP)

#### Principe :

le CRP plasmatiques a été mesuré par une méthode immunoturbidimétrique .Les particules de la CRP humain s'agglutine avec les particules de latex recouvertes d'anticorps anti-CRP .Le précipité est mesuré par turbidimétrie à 552nm .

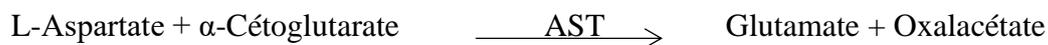
#### Mode opératoire :

les valeurs de CRP ont été obtenus avec l'analyseur COBAS INTEGRA 400 plus (Roche) au sein de CHU Dr BENBADIS Constantine, en utilisant le Kit (CRPLX COBAS® reff : 20764930 322).

### II.2. Dosage du TGO (ASAT) :

#### Principe:

L'aspartate aminotransférase (AST) initialement appelée glutamate oxaloacétique (GOT) catalyse le transfert réversible d'un groupe aminé d'aspartate vers l'alpha céto glutarate avec formation de glutamate et d'oxalacétate. L'oxalacétate produit est réduit en malte déshydrogénase (MDH) et NADH:



La vitesse de réduction de la concentration en NADH au centre, déterminée par photométrie, est proportionnelle à la concentration catalytique en AST de l'échantillon Testé

### **Mode opératoire :**

les valeurs de TGO ont été obtenus avec l'analyseur MINDRAY Bs 200 au sein de l'EPH BOUGUERA BOULAARESS Bekaria Tébessa., en utilisant le Kit (CRPLX COBAS® reff : 20764930 322).

### **II.3.Dosage du TGP (ALAT) :**

#### **Principe**

L'alanine amino transférase (ALT) initialement appelée transaminase glutamique pyruvique (GPT) catalyse le transfert réversible d'un groupe amine d'alanine vers l'alpha-cétoglutarate à formation de glutamate et de pyruvate. Le pyruvate produit est réduit en lactate en présence de lactate déshydrogéné (LDH) et NADH:



La vitesse de réduction de la concentration en NADH au centre, déterminée photométriquement, est proportionnelle à la concentration catalytique d'ALT dans l'échantillon.

#### **Mode opératoire**

les valeurs de TGO ont été obtenus avec l'analyseur MINDRAY Bs 200 au sein de l'EPH BOUGUERA BOULAARESS Bekaria Tébessa., en utilisant le Kit (DiagnoPharm (réf B999500)).

### **II.3.Dosage des Protéines Totales (PT) :**

#### **Principe De la Méthode**

En milieu alcalin, les protéines donnent une couleur violette/bleue en présence de sels de cuivre; ces sels contiennent du iodure qui agit comme un antioxydant. L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de protéines totales dans l'échantillon testé

## Mode opératoire

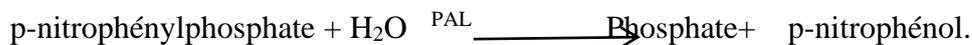
les valeurs de protéines totales ont été mesurées avec l'analyseur COBAS INTEGRA 400 plus (Roche) en utilisant le kit (TP2 COBASR ref : 03183734 190).

### III. Evaluation des marqueurs de remodelage osseux

#### III.1. Dosage de la phosphatase Alcaline (PAL)

##### Principe :

Une méthode colorimétrique repose sur l'hydrolyse de p-nitrophénylphosphate en présence d'ions  $Mg^{2+}$  et  $Zn^{2+}$  par les phosphatases alcalines en phosphates et p-nitrophénol.



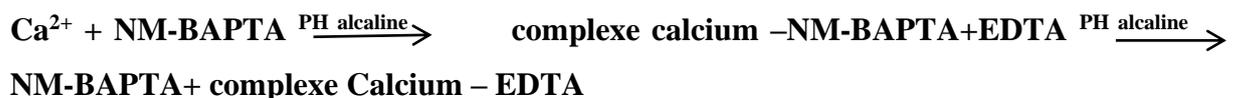
L'activité de PAL est déterminée à une longueur d'onde de 409 nm.

##### Mode opératoire

Le dosage de PAL a été effectué avec l'analyseur multiparamétrique COBAS INTEGRA 400 plus (Roche) en utilisant le kit (ALP2S COBASR ref : 03333752 190).

#### III.2. Dosage de Calcium ( $Ca^{++}$ )

**Principe :** Une méthode colorimétrique repose sur la réaction des ions de calcium avec le 5-nitro-5'-méthyl-BAPTA (NM-BAPTA) dans un milieu alcalin, en formant ainsi un complexe coloré avec l'EDTA.



L'intensité de la coloration de complexe développée est directement proportionnelle à la concentration en calcium et mesurée par photométrie.

##### Mode opératoire

Le dosage de Calcium a été effectué avec l'analyseur multiparamétrique COBAS INTEGRA 400 plus (Roche) en utilisant le kit (CA2 COBASR ref : 05061482 190).

#### III.2. Dosage de phosphate (phos)

## Principe

Une méthode colorimétrique repose sur la réaction de phosphate inorganique avec le molybdate d'ammonium en formant du phosphomolybdate  $(\text{NH}_4)_3[\text{PO}_4(\text{MO}_3)_{12}]$  en formant du phosphomolybdate  $(\text{NH}_4)_3[\text{PO}_4(\text{MOO}_3)_{12}]$  en présence d'acide sulfurique.

Phosphate d'ammonium + molybdate  $\xrightarrow{\text{H}_2\text{SO}_4}$  ammonium phosphomolybdate

La concentration de phosphate inorganique est déterminée à une longueur d'onde de 340 nm.

## Mode opératoire

Le dosage de Calcium a été effectué avec l'analyseur multiparamétrique COBAS INTEGRA 400 plus (Roche) en utilisant le kit (PHOS2 COBAS ref : 03183793 122)

## IV. Évaluation de Statut Biochimique (Rénale)

### IV.1. Dosage D'Acide Urique

#### Principe

L'acide urique est oxydé par l'uricase en allantoiné et peroxyde d'hydrogène ( $2\text{H}_2\text{O}_2$ ) lequel, en présence de peroxydase (POD), 4-aminophénazone (4-AF) et 2-4 Dichlorophénol Sulfonate (DCPS), forme un composé rosacé:

Acide urique +  $2\text{H}_2\text{O} + \text{O}_2 \xrightarrow{\text{uricase}}$  Allantoiné +  $\text{CO}_2 + 2\text{H}_2\text{O}_2$

$2\text{H}_2\text{O}_2 + 4\text{-AF} + \text{DCPS} \xrightarrow{\text{POD}}$  Quinone-imine +  $4\text{H}_2$

L'intensité de quinone-imine rouge formée est proportionnelle à la concentration d'acide urique présent dans l'échantillon testé

#### Mode opératoire

L'acide urique a été effectué avec l'analyseur multiparamétrique MINDRAY Bs 200 plus .

### IV.2. Dosage Du Créatinémie

#### Principe

Dans la première réaction, nous utilisons de la créatinase oxydase dans l'hydrolyse enzymatique de la créatine endogène pour produire du peroxyde d'hydrogène, qui est

éliminé par catalase. Dans la seconde réaction, la catalase est inhibée par l'azoture de sodium, on ajoute de la créatinase et 4-aminoantipyrine (4-AA), et seulement la créatine générée à partir de la créatinine par la créatinase on hydrolyse séquentiellement par la créatinase y sarcosine oxydase, pour produire du peroxyde d'hydrogène. Ce nouveau peroxyde d'hydrogène formé est mesuré dans une réaction accouplée catalysée par la peroxydase, avec N-éthyle-n-sulfopropyle-m-toluidine (TOPS)/4-AA comme chromogène.

### **Mode opératoire**

L'acide urique a été effectué avec l'analyseur multiparamétrique MINDRAY Bs 200 plus .

## **V. Exploration du statu antioxydant**

### **V.1.Dosage Du Gpx**

#### **V.1.1.Principe**

L'activité enzymatique de la GPx est mesurée par la méthode de Flohe et Gunzler (1984), en utilisant H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> comme substrat.

#### **V.1.2. Mode Opératoire**

400µl de GSH (0.1mM et 0.2ml de tampon phosphate 0.067M, pH 7.8) a été rajouté a 200 µl de l'échantillon. Après incubation au bain marie à 25°C pendant 05min. 200µl ml d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (1.3mM) a été rajouté au mélange pour initier la réaction. Après 10 min 1ml de TCA 1% (acide tri chloro-acétique) a été rajouté dans le but d'arrêter la réaction .Le mélange a été mis dans la glace pendant 30min et centrifugé durant 10min a 3000t/mn. Un volume de 480µl de surnageant est placé dans une cuve auquel on ajoute 2.2ml de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 0.32M avec 320µl de DNTB 1mM. Ce mélange formé un composé coloré et sa densité optique est mesurée à 412nm chaque 30sec pendant 05min.

### **V.2.Dosage Du GSH**

#### **V.2.1.Pricipe**

Le dosage du glutathion est réalisé selon la méthode de Weckbeker et Cory (1988). Le principe de ce dosage repose sur la mesure de l'absorbance de l'acide 2-nitro-5-mercapturique, ce dernier résulte de la réduction de l'acide 5,5'-dithio-bis-2-nitrobenzoïque (DTNB) par les groupements (-SH) du glutathion. Une fois préparé,

l'échantillon (cytosol/matrice) doit subir une déprotéinisation par l'acide sulfosalicylique (0.25%) afin de protéger les groupements-SH du glutathion.

### **V.2.2.Mode Opérateur**

0.2 ml d'une solution d'acide sulfosalicylique (SSA) 0.25% a été rajouté au 0.8 ml de l'échantillon, le mélange a été vortexé et incubé pendant 15 minutes dans un bain de glace, après centrifugation à 1000 tours/min pendant 5 minutes, 1 ml du tampon Tris-EDTA, contenant 0.02 M d'EDTA; pH = 9.6 a été rajouté au 0.5 ml du surnageant puis 0.025 ml de l'acide 5,5'- dithio-bis-2-nitrobenzoïque à 0.01 M (dissous dans le méthanol absolu 99%) a été rajouté au mélange. Après une incubation pendant 5 minutes dans la température ambiante, la réaction colorimétrique se développe instantanément. L'absorbance optique a été mesurée à 412 nm.

### **V.3. .Dosage Du MDA**

#### **V.3.1.Principe**

Le dosage du MDA est réalisé selon la méthode d'Esterbauer et al (1992). Le principe de ce dosage est basé sur la condensation de MDA en milieu acide et à chaud avec l'acide thiobarbiturique, pour former un pigment rose.

#### **V.3.2.Mode Opérateur**

375 µl de l'échantillon a été rajoutée à un volume de 150µl de la solution TBS (tris 50mM, NaCl (150mM ; pH7.4) et 375µl de la solution TCA-BHT (TCA 20%, BHT 1%), le mélange est vortexé et centrifugé à 1000t/min pendant 10min. Un volume de 400µl est prélevé du surnageant auquel on ajoute 80µl du HCL 0.6M et 320µl de la solution tris-TBA (tris 26mM, TBA120mM). Le mélange a été vortexé et ensuite incubé au bain marie à 80°C pendant 10minutes. l'absorbance optique a été mesurée à 530 nm.

### **V.4. .Dosage Du NO**

Le dosage de monoxyde d'azote a été effectué par le kit Arbor assays Le kit contient des réactifs pour réaliser la réaction de Griess , il inclut la solution de nitrate réductase et son enzyme de stabilisation, la solution concentrée de NADH et un tampon de kit ainsi que le standard de nitrite et nitrate et le réactif de Griess A et B.

## Résultat et discussion

## Résultats

Notre étude a été portée sur 23 échantillons des paient de MM et 23 témoins Cette étude est concernée par le mesure des paramètres hématologique biochimiques et activités de GPx et MDA GSH pour voire l'effet de hémato- toxicité de la maladie de MM

### I. Evaluer l'état oxydatif (statut oxydant /antioxydant) des patients atteints de MM de l'Est de l'Algérie

#### I.1. La glutathion peroxydase (GPx) :

Les résultats illustrés dans la **Fig 5** montrent que la moyenne de concentration de GPx plasmatique chez les patients atteints de MM ( $1,42 \pm 0,46$  mmol/mg/min ) est supérieure à celle des sujets témoins ( $0,18 \pm 0,34$  mmol/mg/min ).

Le tableau et la figure ci-dessous montrent les résultats de la concentration de GPx des patientMM et des témoins

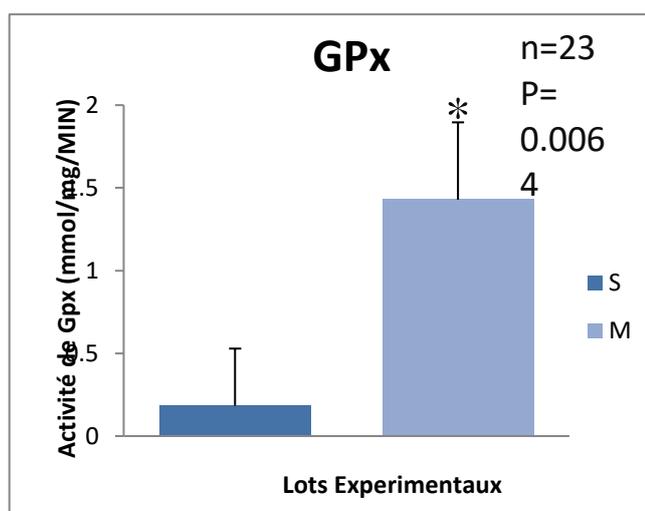


Figure 05 : Concentration de GPx des patient de (MM) et témoins (Tm)

#### I.1.2. Dosage de l'activité du glutathion (GSH) :

Les résultats illustrés dans la **Fig 6** montrent que la moyenne de concentration de plasmatique GSH chez les patients atteints de MM ( $75,44 \pm 8,21$  Nmol/MG) est supérieure à celle des sujets témoins ( $13,32 \pm 6,46$  Nmol/MG).

Le tableau et la figure ci-dessous montrent les résultats de la concentration de GSH des patientMM et des témoins

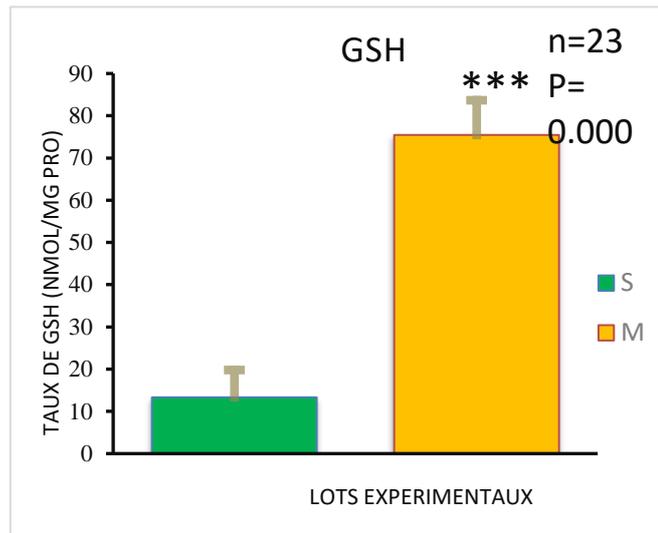


Figure 06 : Concentration de GSH des patient de (MM) et témoins (Tm)

### I.1.3. Dosage de Malondialdéhyde (MDA) :

Les résultats illustrés dans la **Fig 7** montrent que la moyenne de concentration de MDA plasmatique chez les patients atteints de MM ( $319,399 \pm 47,43$  NMOL /MG) est supérieure à celle des sujets témoins ( $16,93 \pm 22$  NMOL /MG).

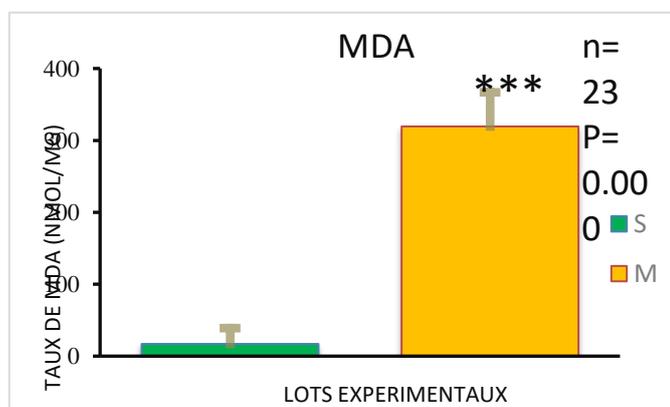


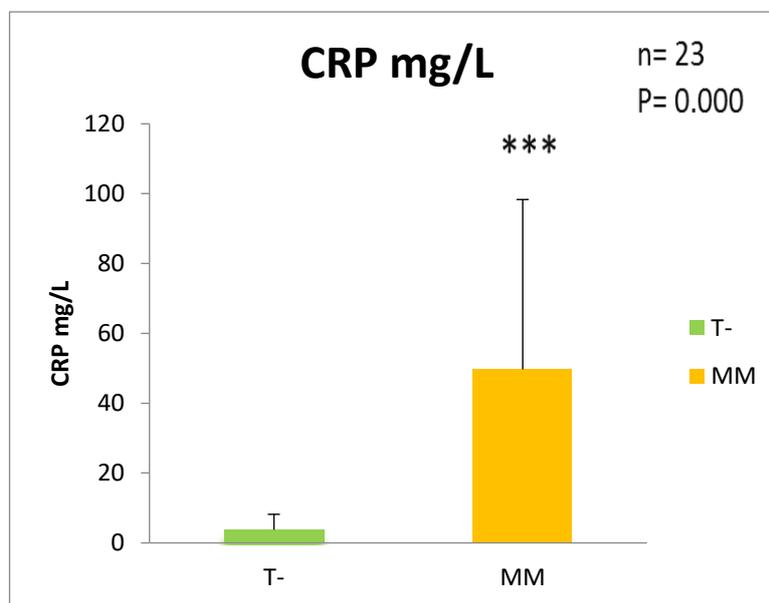
Figure 07 : Concentration de MDA des patient de (MM) et témoins (Tm)

## II/Etude de l'état d'évolution (statut oxydant /antioxydant) des patients atteints de MM de l'Est de l'Algérie

### II.1.Etude du statut inflammatoire et hépatique des patients MM

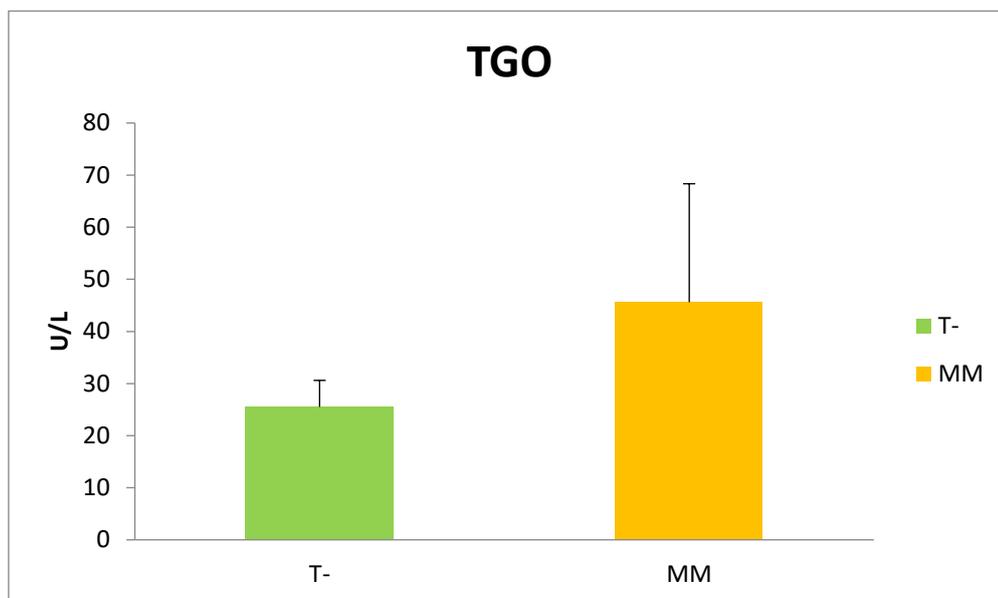
Afin d'évaluer l'état inflammatoire chez les patients atteints de MM, nous avons procédé à déterminer le taux des marqueurs majeur de l'inflammation incluent (le CRP) (fig8), (TGO) (fig 9) (TGP) (fig 10) GGT fig (11) chez les patients atteints de MM et les sujets témoins.

Les résultats illustrés dans la Fig 8 montrent que la moyenne de concentration de CRP plasmatique chez les patients atteints de MM ( $12.4 \pm 3.44$  MG/L) est supérieure à celle des sujets de témoin ( $6 \pm 1.03$  MG/L).



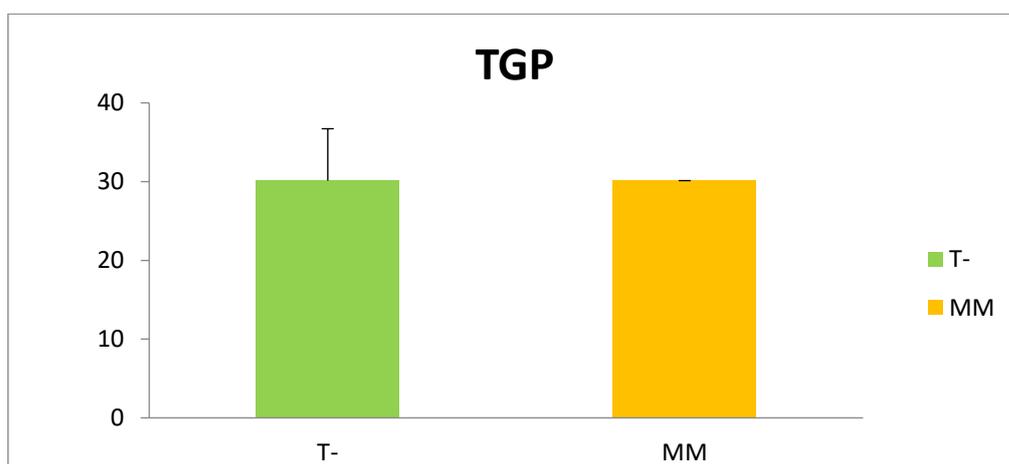
**Figure 08 :** Taux plasmatiques du CRP chez les sujets de témoins et les patients atteints de MM

Les résultats illustrés dans la Fig 9 montrent que la moyenne de concentration de TGO plasmatique chez les patients atteints de MM ( $45.625 \pm 24.27$  U/ L) est supérieure à celle des sujets de témoin ( $25.52 \pm 5.18$ U/L).



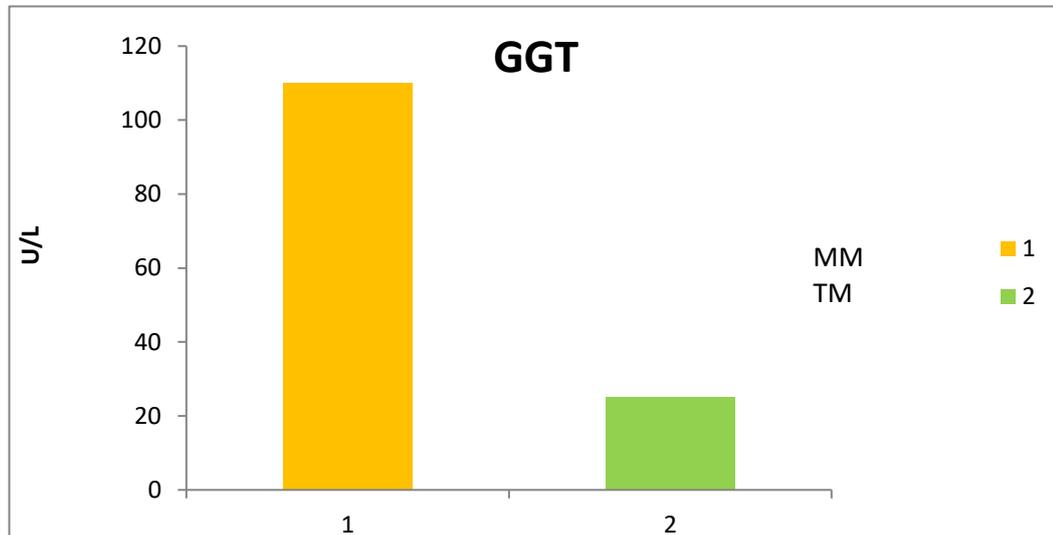
**Figure 09 :** Taux plasmatiques du TGO chez les sujets de témoins et les patients atteints de MM

Les résultats illustrés dans la Fig 10 montrent que la moyenne de concentration de TGP plasmatique chez les patients atteints de MM ( $45.57 \pm 22.58$  U/ L) est supérieure à celle des sujets de témoin ( $30 \pm 6.73$ U/L).



**Figure 10:** Taux plasmatiques du TGP chez les sujets de témoins et les patients atteints de MM

Les résultats illustrés dans la Fig 11 montrent que la moyenne de concentration deGGT plasmatique chez les patients atteints de MM ( $110\text{U/l} \pm 135 \text{ U/ L}$ ) est supérieure à celle des sujets de témoin ( $25 \pm 6.62\text{U/L}$ ).



**Figure 11 :** Taux plasmatiques du GGT chez les sujets de témoins et les patients atteints de MM

## **II.2.Etude des paramètres de pronostic des maladies associées au MM chez les patients MM**

### **II.2.1. Etude de l'évolution des maladies osseuses associées au MM chez les patients MM**

Dans le but d'étudier l'évolution des manifestations de MM et afin d'évaluer la progression des maladies osseuses associées au MM, nous avons procédé à étudier les marqueurs biochimiques de remodelage osseux chez les patients atteints de MM inclut ([PAL] (fig12), [ $\text{Ca}^{++}$ ](fig13), [PHos]) (fig 14).

Les résultats illustrés dans la Fig 12 montrent que la moyenne de concentration de PAL plasmatique chez les patients atteints de MM ( $319,399 \pm 47,43 \text{ U/ L}$ ) est supérieure à celle des sujets de témoin ( $250 \pm 35\text{U/ L}$ ).

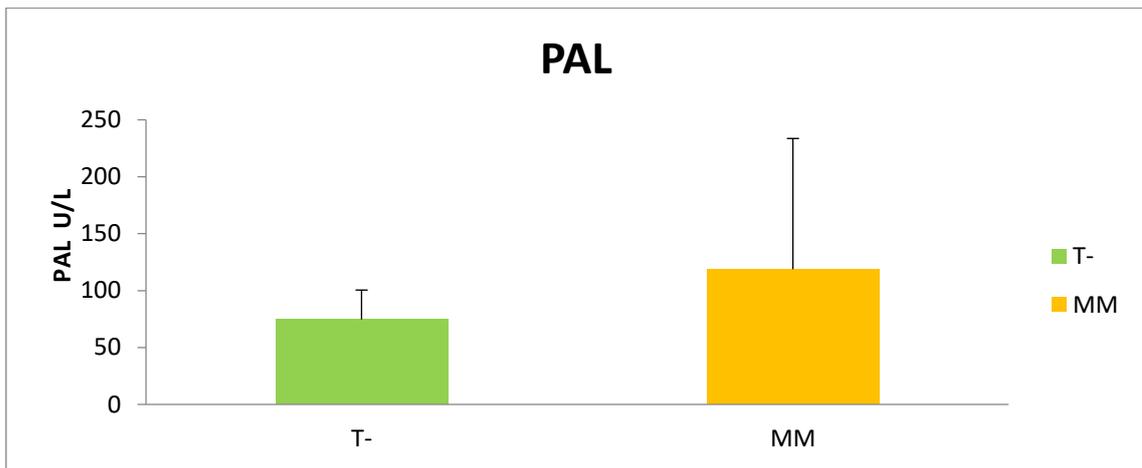


Figure 12: Taux plasmatiques du PAL chez les sujets de témoins et les patients atteints de MM

Les résultats illustrés dans la Fig 13 montrent que la moyenne de concentration de Ca<sup>++</sup> plasmatique chez les patients atteints de MM ( $65,399 \pm 2,43$  MG /L) est supérieure à celle des sujets de témoin ( $88 \pm 3.9$  NMOL /MG).

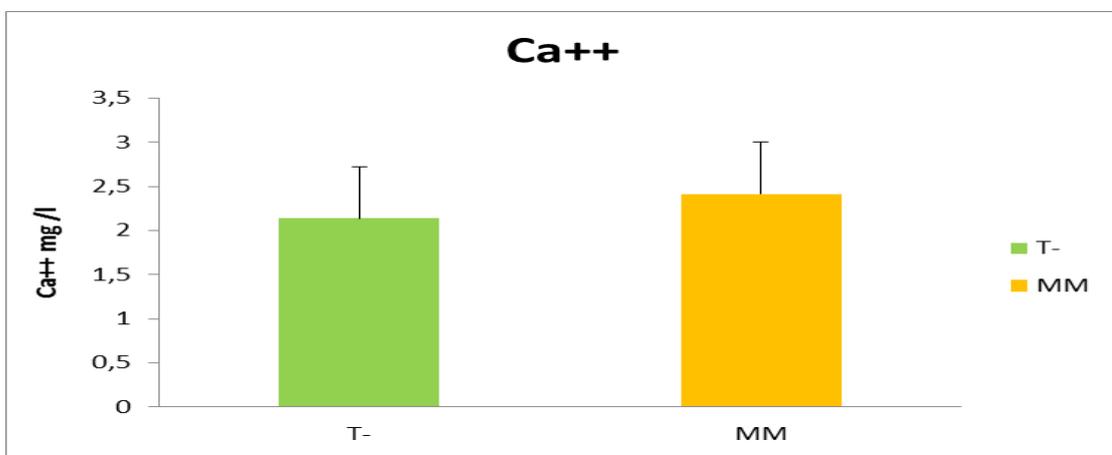


Figure13 : Taux plasmatiques du Ca<sup>++</sup> chez les sujets de témoins et les patients atteints de MM

Les résultats illustrés dans la Fig 14 montrent que la moyenne de concentration de Phosphore plasmatique chez les patients atteints de MM ( $24,399 \pm 2,473$  NMOL /MG) est supérieure à celle des sujets de témoin ( $39,93 \pm 4.03$  NMOL /MG).

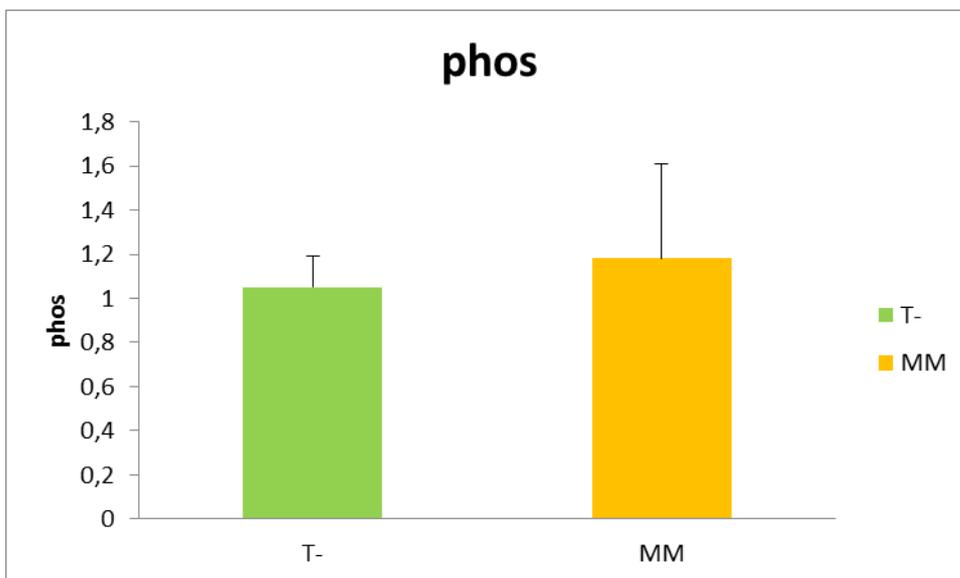


Figure14 : Taux plasmatiques du Phos chez les sujets de témoins et les patients atteints de MM

### II.2.2. Etude de l'évolution des maladies rénales associées au MM chez les patients MM

Afin d'évaluer la progression des troubles rénales associés au MM, nous avons procédé à étudier les marqueurs biochimiques des atteintes rénales chez les patients atteints de MM inclut la créatinine (CREA) (fig 15), et acide urique (Uricémie) (fig16) (UREE (fig17)

Les résultats illustrés dans la Fig 15 montrent que la moyenne de concentration de CREAT plasmatique chez les patients atteints de MM ( $26.9 \pm 2,53$  NMOL /MG) est supérieure à celle des sujets de témoin ( $12.3 \pm 1.8$  NMOL /MG).

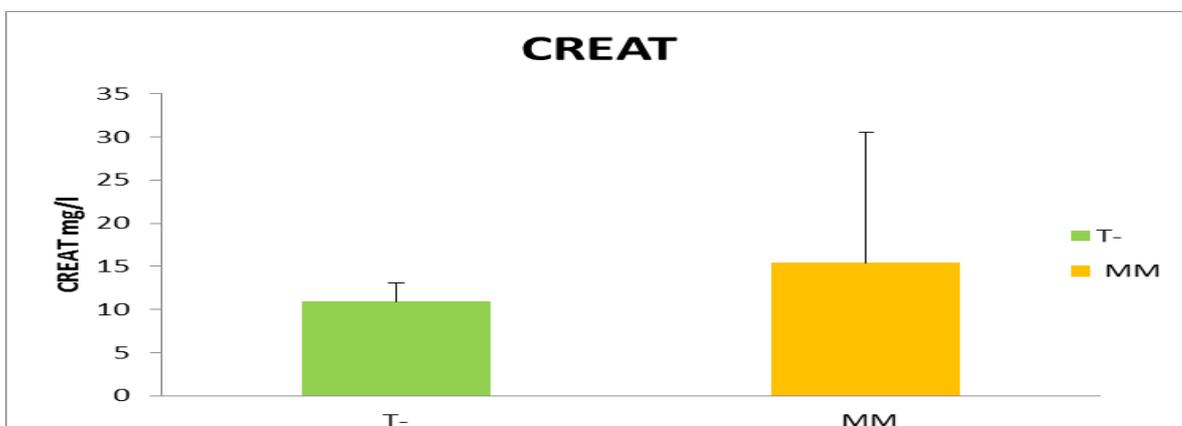


Figure15: Taux plasmatiques du CREAT chez les sujets de témoins et les patients atteints de MM

Les résultats illustrés dans la Fig 16 montrent que la moyenne de concentration de URIC plasmatique chez les patients atteints de MM ( $26.9 \pm 2,53$  NMOL /MG) est supérieure à celle des sujets de témoin ( $12.3 \pm 1.8$  NMOL /MG).

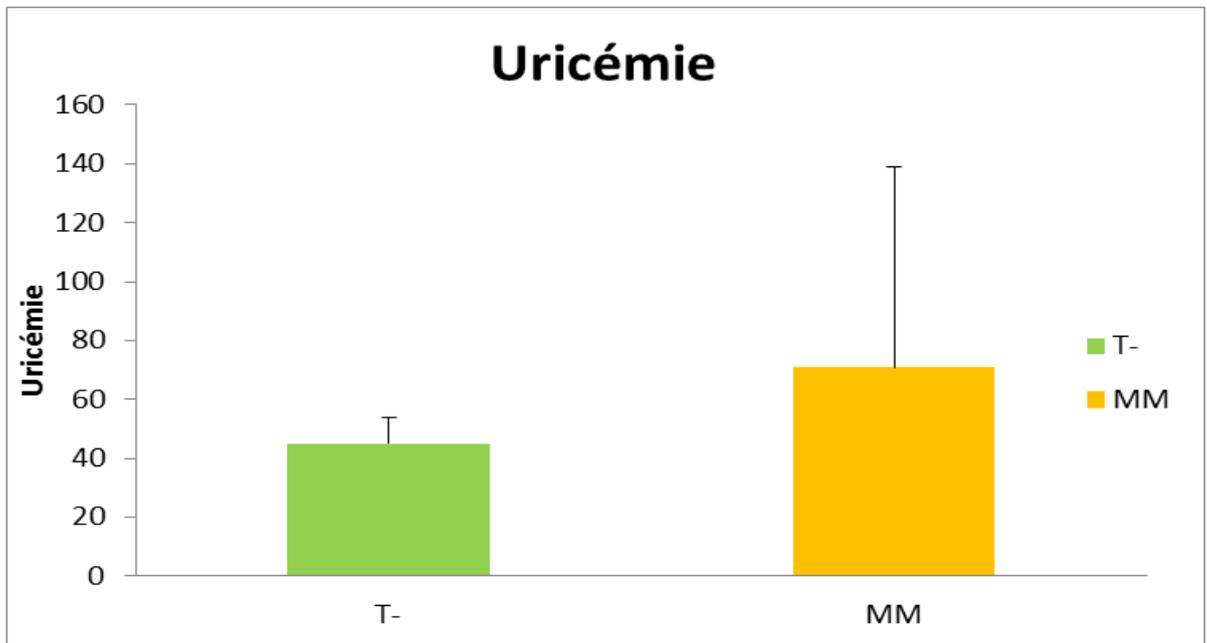


Figure16 : Taux plasmatiques de l'URIC chez les sujets de témoins et les patients atteints de MM

Les résultats illustrés dans la Fig 17 montrent que la moyenne de concentration de UREE plasmatique chez les patients atteints de MM ( $0.75 \pm 0.29$  NMOL /MG) est supérieure à celle des sujets de témoin ( $0.22 \pm 0.08$  NMOL /MG).

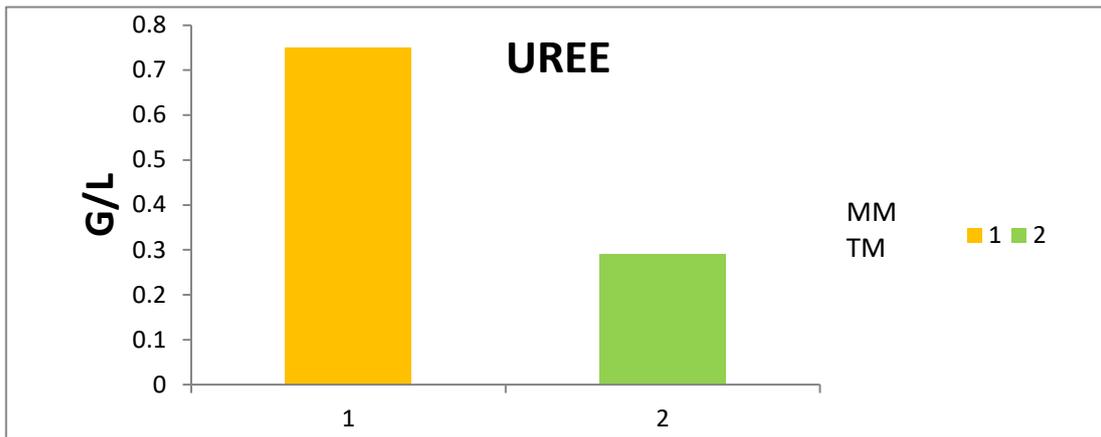


Figure17 : Taux plasmatiques d'Uree chez les sujets de témoins et les patients atteints de MM

### II.2.3. Etude de l'évolution des maladies hématologique associées au MM chez les patients MM

Les résultats illustrés dans la Fig 18 montrent que la moyenne de concentration de hémoglobine chez les patients atteints de MM ( $9.25 \text{ G/L} \pm 0.82\text{G/l}$ ) est supérieure à celle des sujets de témoin ( $12.3 \text{ G/L} \pm 1.03\text{MG}$ ).

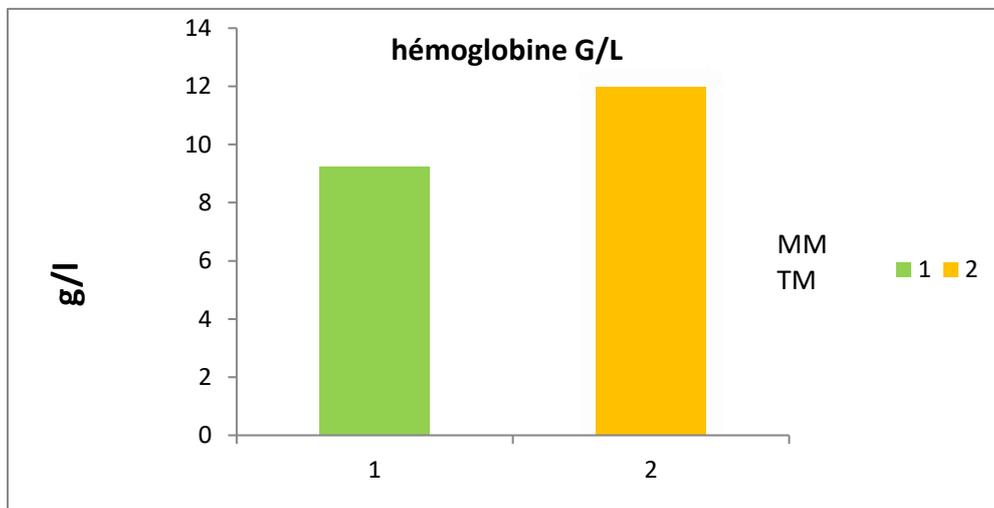
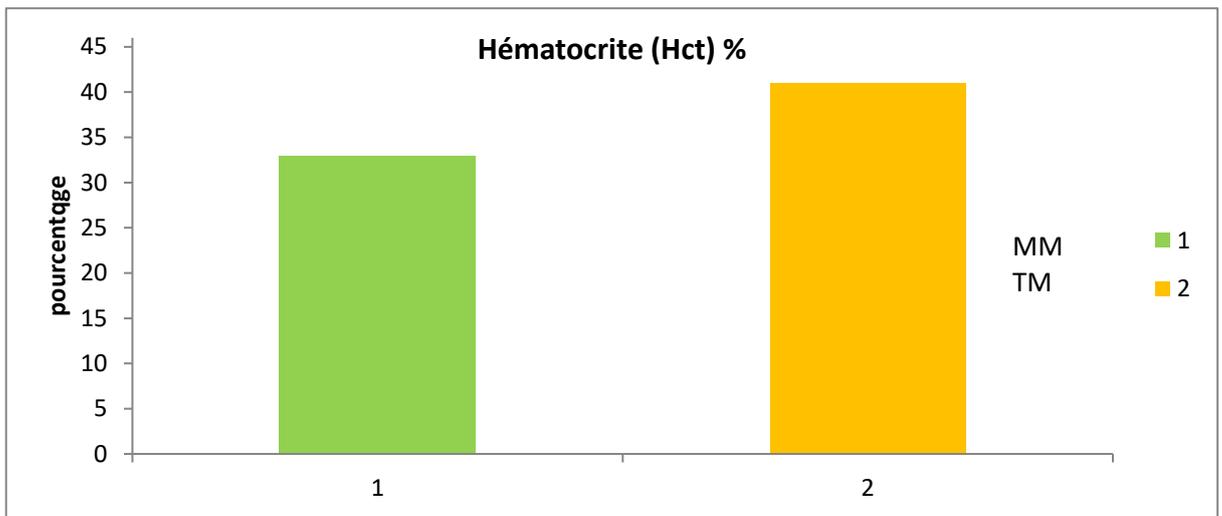


Figure18 : Taux d'hémoglobine chez les sujets de témoins et les patients atteints de MM

Les résultats illustrés dans la Fig 19 montrent que la moyenne de taux hémocrite chez les patients atteints de MM (32.88% ± 2.81%) est supérieure à celle des sujets



de témoin (41% ±3.5%).

Figure19 : Taux d'hématocrite chez les sujets de témoins et les patients atteints de MM

les résultats illustrés dans la Fig 20 montrent que la moyenne de volume globulaire moyenne chez les patients atteints de MM (32.88% ± 2.81%) est supérieure à celle des sujets de témoin (41% ±3.5%).

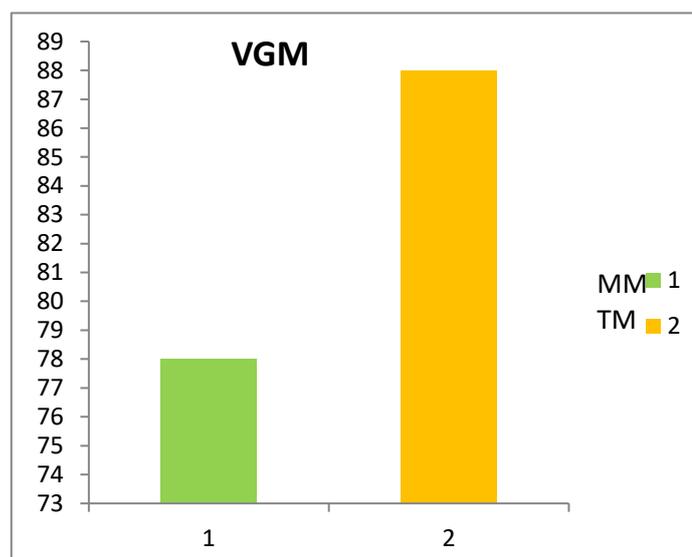


Figure20 : Taux de volume moyenne globulaire chez les sujets de témoins et les patients atteints de MM

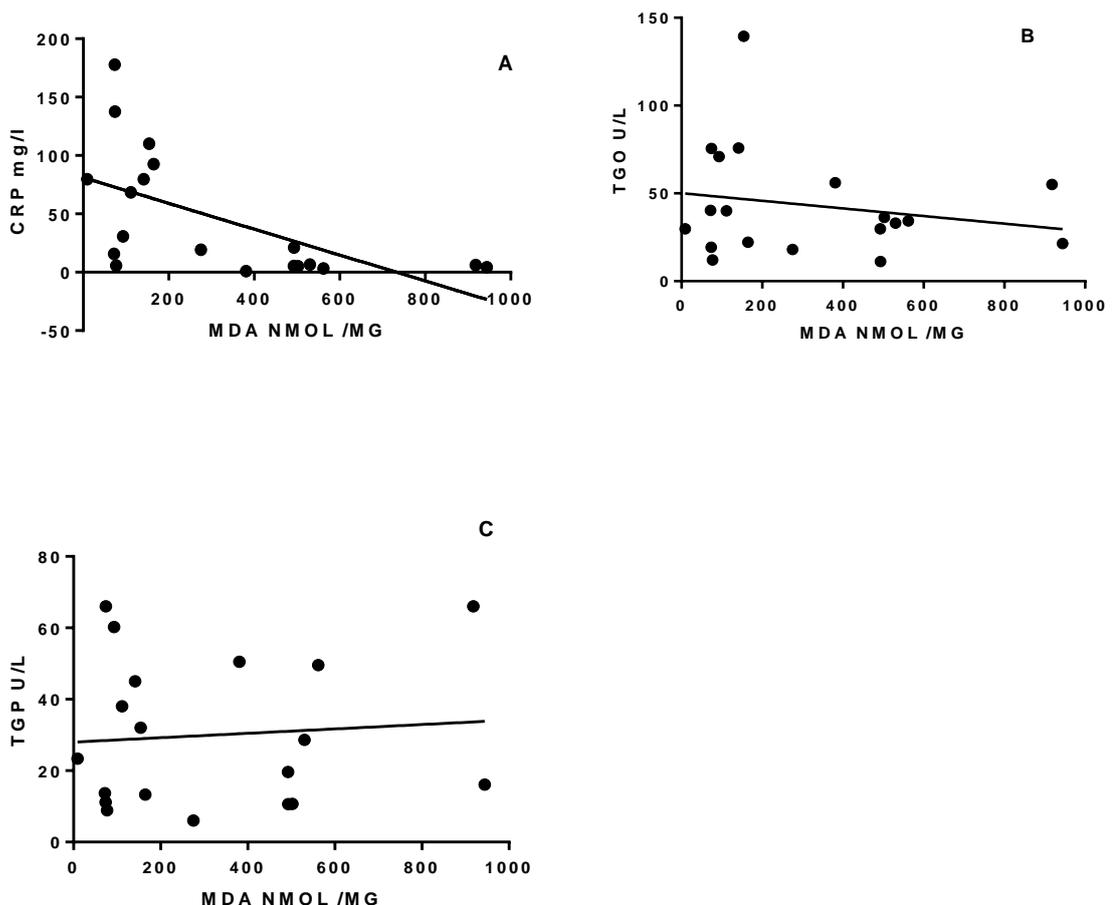
### III/Etude de l'éventuelle corrélation entre l'état oxydatif et la progression de MM

#### III.1.étude de la corrélation entre l'état oxydatif et les marqueurs inflammatoire

Dans le but d'étudier l'effet de stress oxydatif sur l'évolution des manifestations de MM et afin d'évaluer le rôle de ce dernier au cours de l'évolution de l'état inflammatoire chez les patients MM, nous avons procédé à étudier l'éventuelle corrélation entre la concentration des marqueurs de stress oxydatif MDA , NO ainsi que les enzymes antioxydant GSH , GPX et les marqueurs inflammatoire CRP , TGO , TGP (fig 8) , (fig 94) fig 10) , (fig 11),

#### III .1.1 .Etude de la corrélation entre les marqueurs de stress oxydatif (MDA,) et les marqueurs inflammatoire

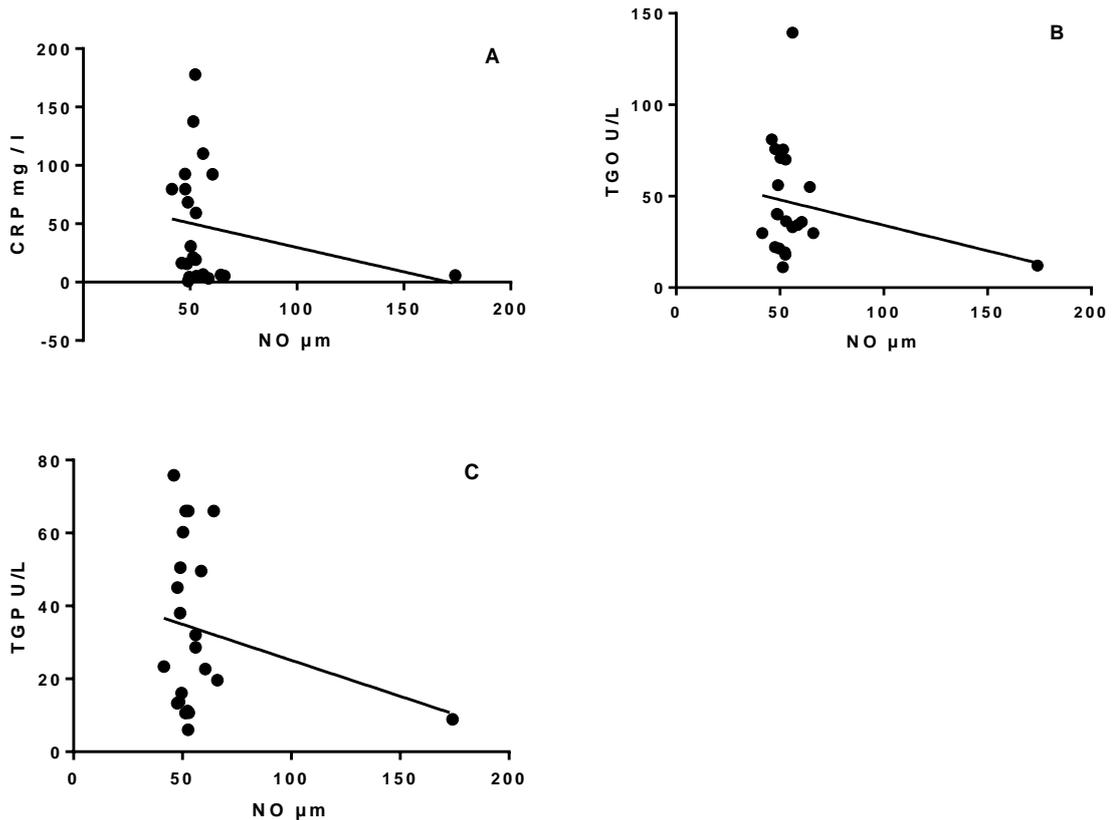
##### III.1.1.1. MDA



**Fig 21 :** Etude de la corrélation entre la concentration de MDA et les marqueurs de l'inflammation chez les patients MM. A : corrélation entre MDA et CRP, B : corrélation entre MDA et TGO d'OP. C : corrélation entre MDA et TGP.

Les résultats illustrés dans la Fig37 montrent une corrélation significative entre la concentration de MDA et la concentration de CRP dosée chez les patients MM A ( $r=0,5931$ ,  $P= 0,0074$ ). Cependant que, une absence d'une corrélation significative a été remarqué entre la concentration de MDA et la concentration de TGO ainsi que de TGP chez les patients MM B ( ) C ( )

### III.1.1.2. NO



**Fig 22 :** Etude de la corrélation entre la concentration de NO et les marqueurs de l'inflammation chez les patients MM. A : corrélation entre NO et CRP, B: corrélation entre NO et TGO d'OP. C : corrélation entre NO et TGP.

Les résultats illustrés dans la Fig 22 montrent une absence d'une corrélation significative entre la concentration de NO et la concentration de CRP ,de TGO ainsi que de TGP chez les patients MM A ( $r= 0,047$   $P= 0,3298$ ). B ( ) C ( )

### III.1.2 .Etude de la corrélation entre les enzymes antioxydant (GSH,GPX) et les marqueur inflammatoire

#### III.1.2.1. GSH

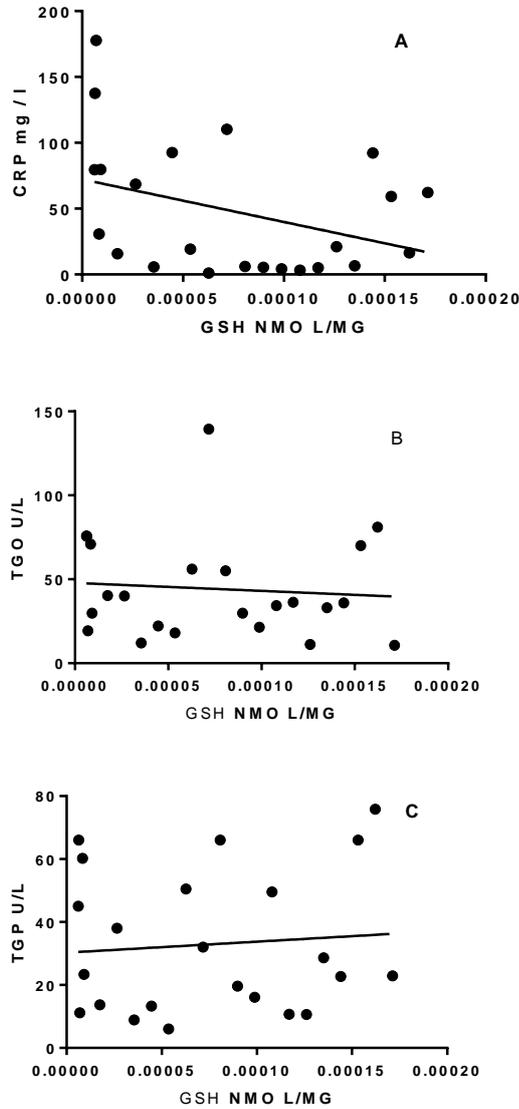
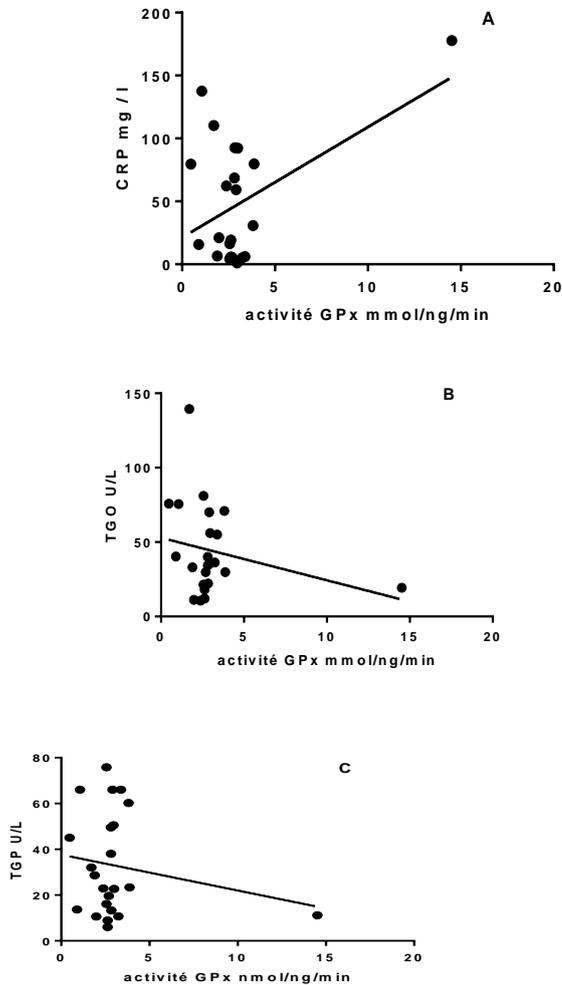


Fig 23: Etude de la corrélation entre la concentration de GSH et les marqueurs de l'inflammation chez les patients MM. A : corrélation entre GSH et CRP, B: corrélation entre GSH et TGO d'OP. C : corrélation entre GSH et TGP.

Les résultats illustrés dans la Fig 23 montrent une absence d'une corrélation significative entre la concentration de GSH et la concentration de CRP ,de TGO ainsi que de TGP chez les patients MM A ( $r=0,1337$ ,  $P=0,0862$ ). B ( ) C ( )

### III.1.2.2. GPX



**Fig 24** : Etude de la corrélation entre la concentration de GPx et les marqueurs de l'inflammation chez les patients MM. A : corrélation entre GPx et CRP, B: corrélation entre GPx et TGO d'OP. C : corrélation entre GPx et TGP.

Les résultats illustrés dans la Fig24 montrent une corrélation significative entre l'activité de GPX et la concentration de CRP dosée chez les patients MM A ( $r= 0,2181$ ,  $P=0,0247$ ). Cependant que, une absence d'une corrélation significative a été remarqué entre l'activité de GPX et la concentration de TGO ainsi que de TGP chez les patients MM B ( ) C ( )

### III.3. .Etude de la corrélation entre l'état oxydative et l'évolution des maladies osseuses associées au MM

Dans le but d'étudier l'effet de stress oxydatif sur l'évolution des manifestations de MM et afin d'évaluer le rôle de ce dernier au cours des maladies osseuses associées au MM chez les patients MM, nous avons procédé à étudier l'éventuelle corrélation entre la concentration des marqueurs de stress oxydatif MDA , NO ainsi que les enzymes antioxydant GSH , GPX et les marqueurs de remodelage osseuse PAL ,Ca<sup>++</sup>, phos (fig7),(fig22), (fig23) ,(fig24),(fig12),(fig13),(fig14).

### III.3.1. Etude de la corrélation entre les marqueurs de stress oxydatif (MDA,) et les marqueurs de remodelage osseuse

#### III.3.1.1 .MDA

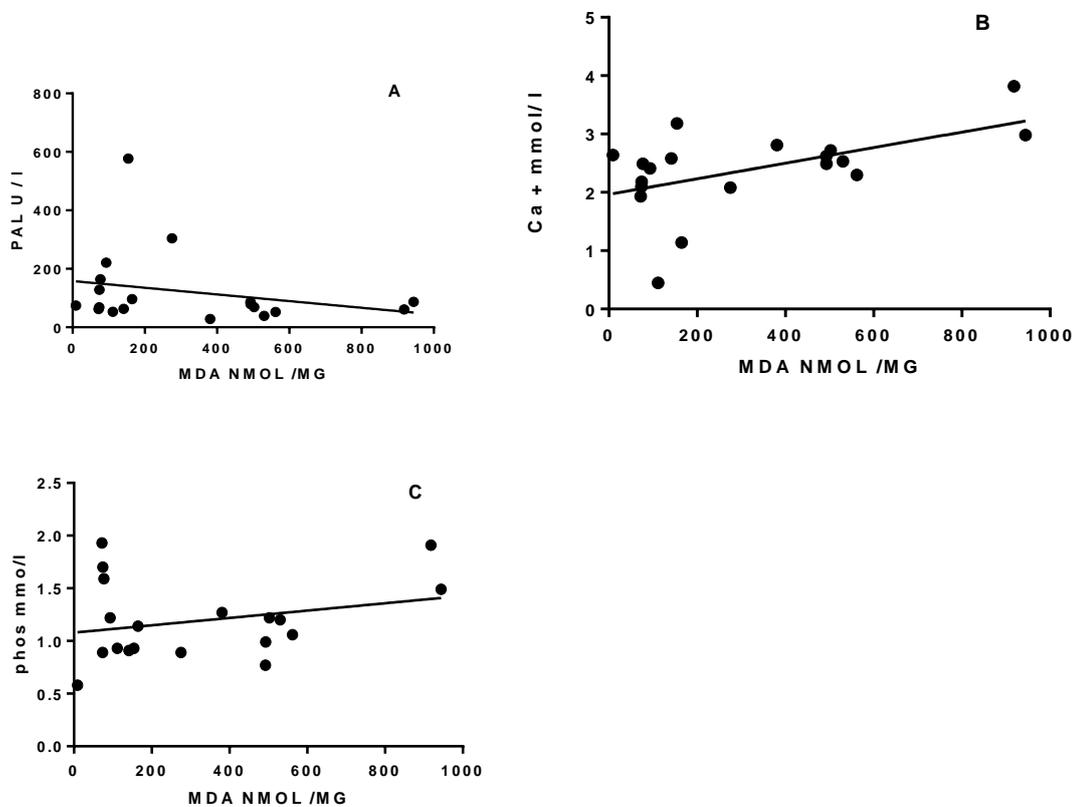
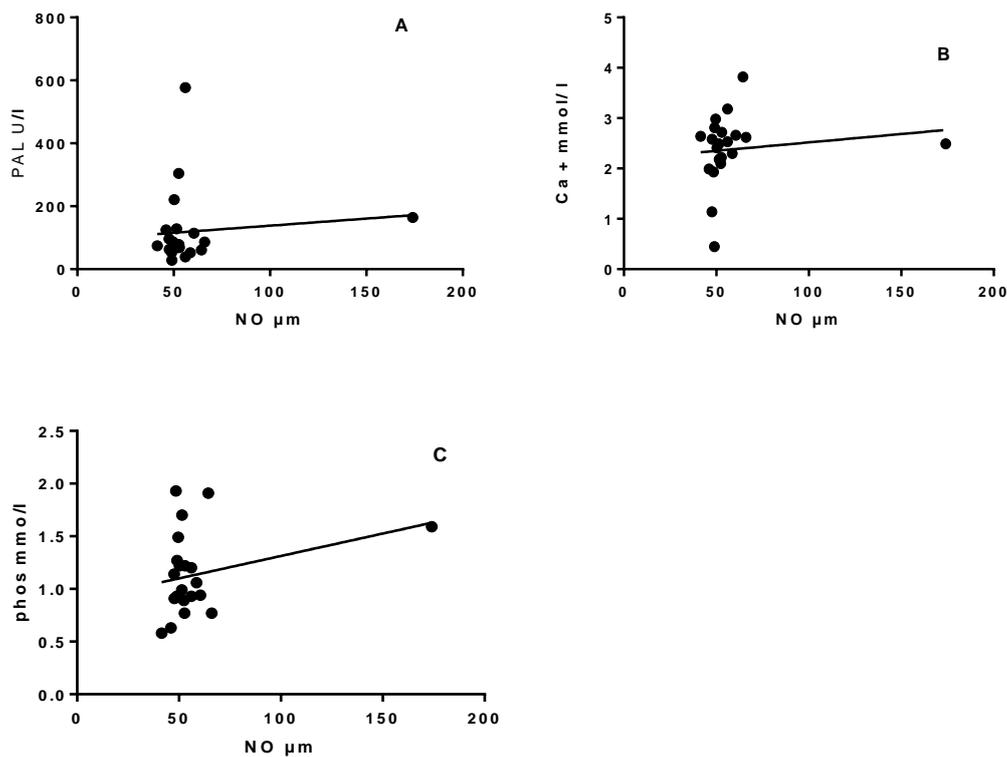


Fig. 25 : Etude de la corrélation entre la concentration de MDA et les marqueurs les marqueurs de remodelage osseuse chez les patients MM. A : corrélation entre MDA et PHOS, B: corrélation entre MDA et Ca<sup>++</sup> d'OP. C : corrélation entre MDA et PAL.

Les résultats illustrés dans la Fig 25 montrent une corrélation significative entre la concentration de MDA et la concentration de Ca<sup>++</sup> dosée chez les patients MM B ( $r=0,5297$ ,  $P=0,0197$ ). Cependant que, une absence d'une corrélation significative a été

remarquée entre la concentration de MDA et la concentration de PAL ainsi que de phos chez les patients MM A ( ) C ( )

### III.3.1.2 NO



**Fig 26 : Etude de la corrélation entre la concentration de NO et les marqueurs de de remodelage osseuse chez les patients MM. A : corrélation entre NO et CRP, B: corrélation entre NO et TGO d'OP. C : corrélation entre NO et TGP.**

Les résultats illustrés dans la Fig 26 montrent une absence d'une corrélation significative entre la concentration de NO et la concentration de .....ainsi que de phosph chez les patients MM A ( $r=0,009874$  ,  $P= 0,6600$ ). B ( ) C ( )

### III.3.1.3 GSH

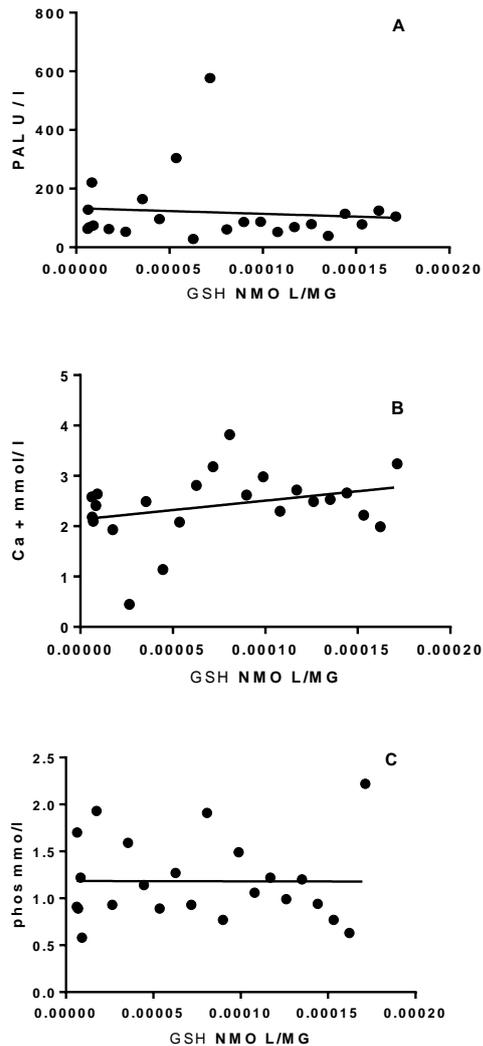


Fig 27 : Etude de la corrélation entre la concentration de GSH et les marqueurs de remodelage osseuse chez les patients MM. A : corrélation entre GSH et CRP, B: corrélation entre GSH et TGO d'OP. C : corrélation entre NO et TGP.

Les résultats illustrés dans la Fig 27 montrent une absence d'une corrélation significative entre la concentration de GSH et la concentration de Ca++ et PAL ainsi que de phosph chez les patients MM A ( $r=0,008243$   $P=0,6804$ ). B ( ) C ( )

### III.3.1.3 GPX

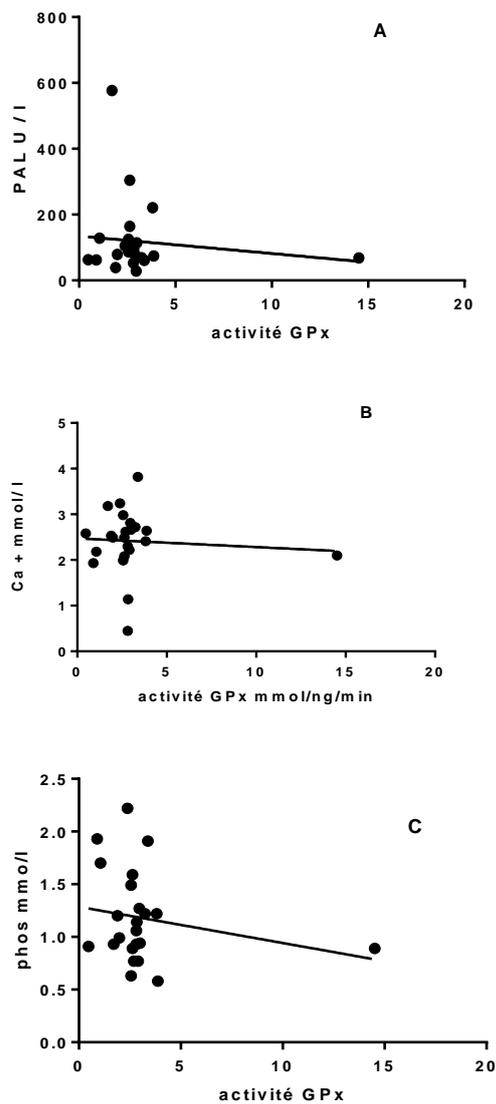


Fig 28 : Etude de la corrélation entre la concentration de GPX et les marqueurs de remodelage osseuse chez les patients MM. A : corrélation entre GPX et CRP, B: corrélation entre GPX et TGO d'OP. C : corrélation entre GPX et TGP.

Les résultats illustrés dans la Fig 28 montrent une absence d'une corrélation significative entre la concentration de NO et la concentration de .....ainsi que de phosph chez les patients MM A (r=0,008243 P=0,6804). B ( ) C ( ).

### III.4.Etude de la corrélation entre l'état oxydatif et l'évolution des maladies rénales associées au MM

Dans le but d'étudier l'effet de stress oxydatif sur l'évolution des manifestations de MM et afin d'évaluer le rôle de ce dernier au cours des maladies rénales associées au MM chez les patients MM, nous avons procédé à étudier l'éventuelle corrélation entre la concentration des marqueurs de stress oxydatif MDA , NO ainsi que les enzymes antioxydant GSH , GPX et les marqueurs des atteints rénales (CREA) et (Uricémie) (fig21),(fig22),(fig23),(fig24),

#### III .4.1 .Etude de la corrélation entre les marqueurs de stress oxydatif (MDA,NO) et les marqueurs des atteints rénales

##### III .4.1.1. MDA

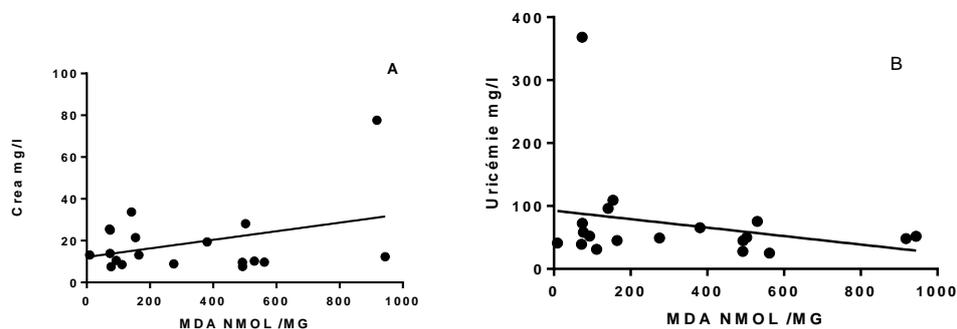


Fig 29 : Etude de la corrélation entre la concentration de MDA et les marqueurs des atteints rénales chez les patients MM. A : corrélation entre MDA et CREAT, B: corrélation entre MDA et URIC d'OP. C :

Les résultats illustrés dans la Fig 29 montrent une absence d'une corrélation significative entre la concentration de MDA et la concentration de ..... chez les patients MM

A (r= 0,3607 P=0,1292). B ( ) C ( ).

##### III .4.1.2. NO

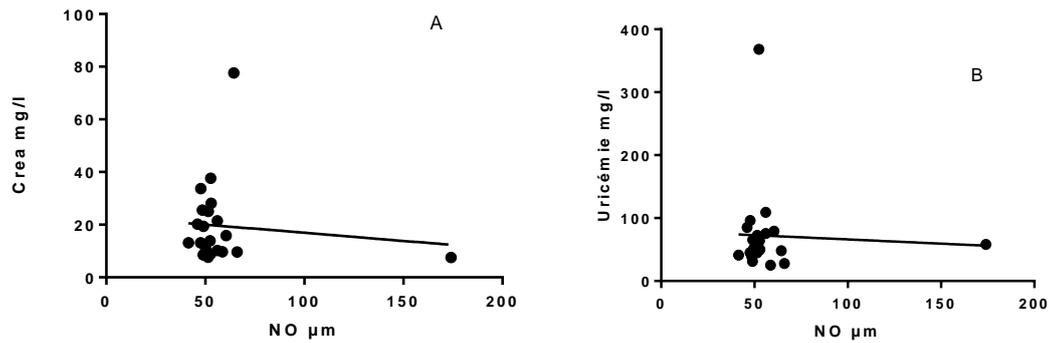


Fig 30 : Etude de la corrélation entre la concentration de NO et les marqueurs des atteints rénales chez les patients MM. A : corrélation entre NO et CREAT, B: corrélation entre NO et URIC

Les résultats illustrés dans la Fig 30 montrent une absence d'une corrélation significative entre la concentration de NO et la concentration de CREAT ET URIC chez les patients MM A ( $r=0,3607$   $P=0,1292$ ).

### III.5. Etude de la corrélation entre les enzymes antioxydant (GSH, GPX) et les marqueurs des atteints rénales

#### III.5. 1. GSH

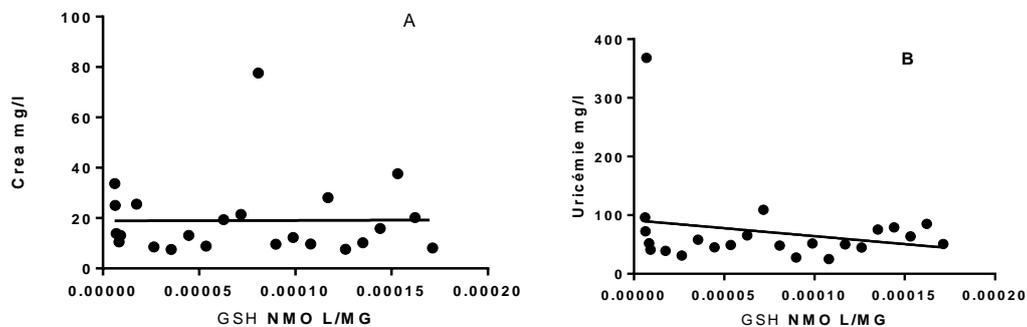


Fig 31 : Etude de la corrélation entre la concentration de GSH et les marqueurs des atteints rénales chez les patients MM. A : corrélation entre GSH et CREAT, B: corrélation entre GSH et URIC d'OP.

Les résultats illustrés dans la Fig 31 montrent une absence d'une corrélation significative entre la concentration de GSH et la concentration de CREAT ET URIC chez les patients MM A B ( $r=0,3607$   $P=0,1292$ ). ( ).

#### III.5..2. GPX

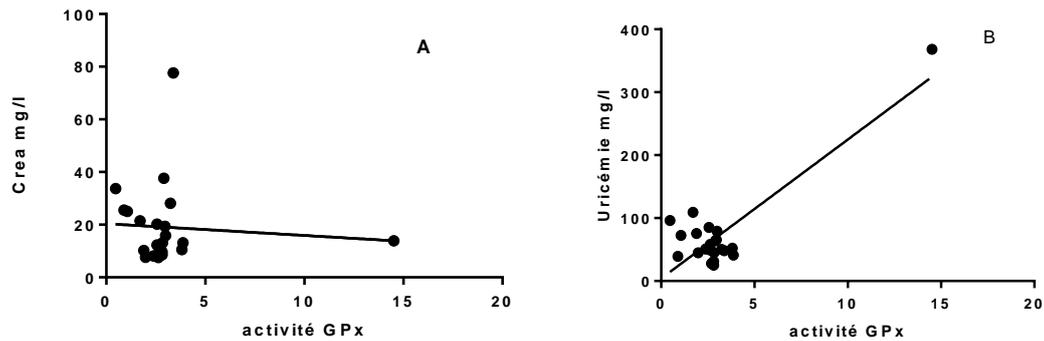


Fig 32 : Etude de la corrélation entre la concentration de GPx et les marqueurs des atteints rénales chez les patients MM. A : corrélation entre GSH et CREAT, B: corrélation entre GSHet URIC d'OP.

Les résultats illustrés dans la Fig 32 montrent une corrélation significative entre l'activité de GPX et la concentration d'acide urique dosée chez les patients MM A ( $r= 0,8565$   $P= 0,7336$ ). Cependant que, une absence d'une corrélation significative a été remarqué entre l'activité de GPX et la concentration de CREA chez les patients MM B ( )

## Discussion

Le cancer est une maladie provoquée par la transformation des cellules qui deviennent anormales et prolifèrent de façon excessive .C'est une maladie multifactorielle due à une interaction entre la génétique et l'environnement. Le cancer est causée par des facteurs internes (comme les mutations héréditaires, les hormones et les conditions immunitaires) et des facteurs environnementaux / acquis (comme le tabac, l'alimentation, les rayonnements et les agents infectieux). Le mode de vie semble avoir une grande influence sur l'origine et le développement des cancers,

Le stress oxydatif se définit comme un déséquilibre profond de la balance entre les ROS (espèces réactives de l'oxygène) et les antioxydants en faveur des premiers, ce qui conduit à des dégâts cellulaires irréversibles .dans le cas normal, un équilibre dynamique entre la production des radicaux libres et leur neutralisation par les systèmes de protection a été confirmé. Cet équilibre est parfois dépassé, soit lors d'une insuffisance d'apports en antioxydants ou une déficience des enzymes protectrices, soit à cause d'une augmentation de la production de radicaux libres et par conséquent l'organisme se trouve dans un état de « stress oxydatif », ouvrant la porte à de nombreuses pathologies,

De nombreuses études confortent l'hypothèse selon laquelle le stress oxydatif est impliqué dans les mécanismes et les processus pathologiques tel que le cancer . Le stress oxydatif entraîne une augmentation des ROS l'un des principaux intermédiaires cellulaires. à des niveaux faibles, les ROS présentent des effets bénéfiques (signalisation intracellulaire et homéostasie), tandis que l'accumulation excessive des ROS, peut provoquer plusieurs troubles, y compris la carcinogenèse . Les ROS ont également été impliqués dans la médiation de l'apoptose dans les cellules cancéreuses. Un niveau élevé des ROS dans n'importe quelle cellule normale peut la convertir en une cellule maligne et joue ainsi un rôle important dans les différentes étapes du cancer. Les ROS, générés de façon exogène ou endogène, vont d'abord contrecarrer les mécanismes de défenses antioxydantes et induisent des lésions de l'ADN. L'oxydation des protéines peut altérer leur fonction, y compris l'inactivation ou l'activation constitutive, ce qui peut contribuer à la croissance oncogène. Enfin, la peroxydation lipidique génère plusieurs molécules génotoxiques telles que des aldéhydes réactifs qui peuvent modifier les protéines et l'ADN.

Notre étude a pour objectif d'évaluer l'effet de stress oxydatif au cours de myélome ainsi que son rôle dans le développement de certaines complications majeur qui atteints les patients de MM y compris les maladies osseuses de MM et les maladies rénales associé au MM .

Le malondialdéhyde (MDA) est le produit principal d'oxydation des acides gras polyinsaturés peroxydés et représente un index important de peroxydation des lipides. Dans notre étude ,des teneurs plasmatiques élevé en malondialdéhyde a été remarqué chez les patients MM par rapport aux sujets témoins. Ces données affirment la sensibilité de MM par les composants de stresse oxydatif, d'un autre coté la détermination de la concentration du NO plasmatique chez les sujets de témoins et les patients MM dans cette étude a détecté des teneurs élevées de NO ont été au niveau des plasmas des patients MM par rapport aux témoins ce qui est aussi concordent avec les travaux de Parween et al 2017 qui ont trouvé une différence très importante et significative entre la concentration de NO plasmatique chez 100 patients atteints MM en comparant avec des sujets sains .Ainsi que ces données vont en direction avec ceux trouvés par les études de Sebastiano Gangemi et al 2012 qui ont trouvé un taux élevé des protéines S -nitrosylées sériques chez les patients MM par rapport sujets de MGUS et aux témoins ainsi qu'il ont rapporté l'association étroite de la pathologie de MM au stress oxydatif

Le glutathion est un élément crucial, antioxydant du mécanisme de défense et il fonctionne comme un réactif direct anti-radicalaire. D'après nos résultats, les teneurs en GSH plasmatiques sont significativement élevés chez les Patients MM par rapport aux témoins, ce qui a été aussi remarqué au cours des teneurs détecté du GPx qui représente un enzyme indispensable de la régulation du stress oxydant et l'élimination des ROS et permette de prendre en charge des ROS pour les transformer en espèce non réactive , Cependant que ces résultats contrastent avec ceux obtenus par les travaux de Sharma et al qui ont suggéré que les niveaux de superoxyde dismutase (SOD), de glutathion peroxydase (GPX), de catalase et de vitamine C et E diminuaient significativement chez les patients MM tandis que les taux de MDA étaient élevés par rapport aux sujets de témoins.

L'inflammation (tout comme le stress oxydatif) fait partie des efforts déployés par l'organisme pour combattre et régler les problèmes physiopathologiques du corps. L'inflammation persistante risque toutefois d'avoir l'effet contraire, lorsque l'inflammation persiste à long terme lorsqu'elle devient chronique — elle cesse d'être bénéfique et peut contribuer au développement de diverses maladies.

Dans la présente étude des teneurs élevés des marqueurs inflammatoire y compris le CRP, TGO , TGP ont été enregistré chez les patients MM par rapport aux témoins . nos observations concordent avec plusieurs études en déclarant que le niveau de CRP sérique était significativement plus élevé chez les patients de MM au moment de diagnostic et en rechute en comparant avec les patients en remise et aux MGUS , ces travaux également ont rapporté la corrélation de la CRP sérique avec la survie des patient atteint de MM et qui il est fortement lié à certains facteurs pronostiques tels que la prolifération de plasmocytes et le taux sériques de B2m.

Dans notre travail des teneurs élevées des marqueurs de remodelage osseux y compris (PAL, Ca<sup>++</sup>, phos) ont été remarqué ce qui a été confirmé par plusieurs études qui ont rapporté que les maladies osseuses associées au MM (MBD) constituent l'un des aspects les plus visibles du MM , aussi au cours des études des maladies associées aux MM au cours de ce travail les atteintes rénales ont été fortement détectées dans notre population par des teneurs élevés de créatinine et acide urique chez les patients MM par rapport aux sujets témoins .

Dans ce travail, l'étude de l'éventuelle corrélation entre le statut oxydatif et l'évolution des manifestations associées au MM montre une corrélation significative entre la concentration de MDA et la concentration de CRP qui constitue un marqueur

inflammatoire de valeur pronostique importante au cours de MM , ces donnée peut renforcer notre hypothèse de l'implication de stresse oxydatif dans l'évolution et la progression de MM ,ces résultats aussi vont en direction avec ceux trouvés par les études décrit précédemment ,Ainsi qu' une corrélation significative a été enregistré entre la concentration de MDA et la concentration de  $Ca^{++}$  au coure de la présente étude, ce qui pour être expliqué par l'implication de la physiopathologie de stress oxydatif dans l'évolution déséquilibre de remodelage osseuse au cours des maladies osseuses associées au MM d'un autre coté une corrélation significative a été enregistré entre l'activité de GPX et la concentration d'acide urique chez les patients MM dans ce travail, une augmentation qui pourrait être due aux complication oxydatives au cours des atteints rénales

## **Conclusion et Perspectives**

## **Conclusion et Perspectives**

Notre travail a pour objectif d'explorer le rôle de stress oxydatif dans la progression et le développement du cancer du myélome multiple et d'étudier son effet sur les maladies associées *au* MM. Notre étude a permis de conclure que :

- La concentration des certains marqueurs de stress oxydatif chez les patients atteints de MM de l'Est Algérien est élevée comparativement aux patients atteints d'OP et aux sujets témoins.
- La physiopathologie de stress oxydatif a un rôle dans la modulation du statut inflammatoire chez les patients atteints de MM.
- L'état oxydatif est impliqué fortement dans l'évolution des maladies associées au MM chez les patients atteints de MM .

## Annexe 1

<b>Patients</b>	<b>Sexe</b>	<b>Age (ans)</b>	<b>le type d'Acm</b>	<b>la survie des patients (Mois)</b>
<b>P1</b>	<b>H</b>	61	<b>CLL k</b>	25
<b>P2</b>	<b>F</b>	54	<b>IgG k</b>	07
<b>P3</b>	<b>F</b>	48	<b>IgG k</b>	19
<b>P4</b>	<b>F</b>	57	<b>IgA k</b>	25
<b>P5</b>	<b>H</b>	61	<b>CLL k</b>	06
<b>P6</b>	<b>F</b>	63	<b>IgG k</b>	06
<b>P7</b>	<b>F</b>	66	<b>IgA k</b>	20
<b>P8</b>	<b>H</b>	48	<b>IgG k</b>	21
<b>P9</b>	<b>F</b>	66	<b>IgG la</b>	25
<b>P10</b>	<b>H</b>	76	<b>IgG k</b>	25
<b>P11</b>	<b>F</b>	67	<b>CLL k</b>	12
<b>P12</b>	<b>F</b>	34	<b>IgA la</b>	25
<b>P13</b>	<b>F</b>	68	<b>IgA k</b>	25
<b>P14</b>	<b>F</b>	58	<b>IgG k</b>	25
<b>P15</b>	<b>H</b>	57	<b>IgG k</b>	25
<b>P16</b>	<b>F</b>	60	<b>IgG la</b>	25
<b>P17</b>	<b>F</b>	36	<b>CLL k</b>	25
<b>P18</b>	<b>H</b>	58	<b>IgG k</b>	25
<b>P19</b>	<b>F</b>	29	<b>IgA k</b>	25
<b>P20</b>	<b>F</b>	59	<b>CLL k</b>	25
<b>P21</b>	<b>H</b>	56	<b>IgG k</b>	07
<b>P22</b>	<b>F</b>	68	<b>IgG la</b>	12
<b>P23</b>	<b>F</b>	54	<b>CLL k</b>	06

**Tableau 1** : Listes des échantillons et données épidémiologiques des patients MM

## **Reference Bibliographique**

## Reference Bibliographique :

**1- I. Charlot-Lambrecht, J.-H Salmon, L. Gagneux-Lemoussu, P. Brochot, J.-P Eschard.**  
Appareil locomoteur : Myélome multiple. s.l. : EMC (Elsevier Masson), 2011. 14-027-B-10.

**2- Alwin Kienle, Lothar Lilge, I. Alex Vitkin, Michael S. Patterson, Brian C. Wilson, Raimund Hibst, and Rudolf Steiner,** « *Why do veins appear blue? A new look at an old question* », Applied Optics, vol. 35, n° 7, mars 1996, p. 1151-1160 (PMID 21085227, DOI 10.1364/AO.35.001151)

**3 .Anatomie et Physiologie de Elaine N. Marieb 8<sup>e</sup> Édition en français, page 732.**

**4-**

**.<https://fr.wikipedia.org/wiki/H%C3%A9mopathie#:~:text=H%C3%A9mopathie%20d%C3%A9signe%20une%20cat%C3%A9gorie%20g%C3%A9n%C3%A9rale,du%20sang%20ou%20ses%20m%C3%A9canisme%20>**

**5- Arrar L** Myélome multiple à propos de 121 cas, thèse de Médecine, N°201, 1999  
Casablanca.

**6- Bataille R,** Harousseau JL Multiple myeloma.

New England Journal of Medicine. 1997; 336: 1657-1664

**7- Bataille R** Plasmocytomes humains. Diagnostic et pronostic EMC : Hématologie, 13-014-C-10, 1994.

**8- Berenson James R** Biology and management of Multiple myeloma humana Press. 2004.  
ISBN 0-89603-706-1

**9- Claude Jacquillat,** Le Sang, PUF, coll. « Que sais-je ? », 1989

**10- Chantal Beauchamp,** Le sang et l'imaginaire médical : Histoire de la saignée aux XVIII<sup>e</sup> et XIX<sup>e</sup> siècles, Desclée de Brouwer, coll. « Esculape », 2000

**11-Anatomie Et Physiologie De Elaine N. Marieb 8<sup>e</sup> Édition En Français, Page 732.**

**12-Jean-Pierre Goullé, Elodie Saussereau, Loïc Mahieu, Daniel Bouige, Michel Guerbet, Christian Lacroix (2010)** « Une nouvelle approche biologique : le profil métallique » ; Annales de Biologie Clinique, Volume 68, Numéro 4, 429-440, juillet-août 2010

**13.centresantipoisoparis/DIU/Tox/Med/2017/2018/20180209/DIU/Tox/Med/2017/18/A/ViIl/Sang/et/toxiques.pdf**

**14.mds**

**15 Poisindex - MICROMEDEX, Healthcare Series Vol. 136 expires 6/2008**

- 16 .Demartini J., Wilson A. et al.** Lead arthropathy and systemic lead poisoning from an intraarticular bullet, A.J.R. 2001 : 176
- 17 National toxicology program. Health effects of low-level lead :** US Department of Health and Human Services ; 2012.
- 18 Fujie K, Ito Y, Maea S** - Acute cytogenetic effect of benzene on rat bone marrow cells in vivo and the effect of inducers or inhibitors of drug-metabolizing enzymes. *Mutation Research*, 1992 ; 298 : 81-90
- 19 IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to human.** Lyon : International agency for research on cancer ; 1982, vol. 29 : 93-127 ; 1987, suppl. 7 : 120-1
- 20 Truhaut R** - Compte rendu et résolutions finales du « Workshop » international sur la toxicologie du benzène. *Arch. Mal. Prof.*, 1977 ; 38 : 967-968.
- 21| Barlow S-M, Sullivan F-M** - Reproductive hazards of industrial chemicals. Londres : Academic Press ; 1982 : 83-103
- 22Buckley NA, Isbister GK, Stokes B, Juurlink DN,** « *Hyperbaric oxygen for carbon monoxide poisoning: a systematic review and critical analysis of the evidence* », *Toxicol Rev*
- 23Henry CR, Satran D, Lindgren B, Adkinson C, Nicholson CI, Henry TD,** « Myocardial Injury and Long-term Mortality Following Moderate to Severe Carbon Monoxide Poisoning », *JAMA*, vol. 295,p. 398– ,2006  
402(PMID 16434630, DOI 10.1001/jama.295.4.398, résumé
- 24 Scheinkestel CD, Bailey M, Myles PS, Jones K, Cooper DJ, Millar IL, Tuxen DV,** « Hyperbaric or normobaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning: a randomised
- 25 Hardy KR, Thom SR,** « Pathophysiology and treatment of carbon monoxide poisoning », *J Toxicol Clin Toxicol*, vol. 32, n° 6,p ,1994
- 26. Terriou L, Leleu X, Yakoub-Agha I.** Mise au point sur le traitement du myélome multiple. *Bull Cancer* 2006 ; 93 : 101 - 6.
- 27. Kumar S. Multiple myeloma** – current issues and controversies. *Cancer Treatment Reviews* 2010; 36S2: S3 – S11.
- 28. Harrouseau JL, Greil R, Kloke O.** ESMO Guidelines Task Force. ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of multiple myeloma. *Ann Oncol* 2005 ; 16 (Suppl. 1) :145 - 7.

- 29. Gùeye N, Mourtalla M.** Myélome multiple aspects cliniques et évolutifs (A propos de 22 observations colligées à la Clinique Médicale 1 CHU Aristide Le Dantec). Thèse de Médecine. Faculté de Médecine et de pharmacie et d'Onto-stomatologie, Université Cheikh Anta Diop de Dakar 2001; N°16 :101p.
- 30. Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P et al.** Genetic abnormalities and survival myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myélome. *Blood* 2007;109:3489 – 95
- 31. Gavrilovic M, Magnot M. J, Wallach J.** Manipulation d'analyse biochimique. Bioscience et techniques collection dirigée 1996.
- 32- Saidi .M , Abad . MT, Taoussi . S , Ghezlane .C, Hamladji .RM , Ahmed Nacer R . Belhatiri F et al. (2017).** Epidemiological Data from the Algerian Multiple Myeloma Registiy (AMMR) over 2 Years (June 2014-June 2016): Report of the Algerian Multiple Myeloma Study Group (GETMA) *Blood* 130:pp5385.
- 33- Saidi.M.** (2011) Epidemiology and clinical features of multiple myeloma in Algeria: Report of the Algerian myeloma study group (GETMA). *Haeatologica* ,-Abstract p-pp404: 96(S 1)
- 34- M'rabet.R, Bekadja.MA, Zouani.S et al. (1998).** Young adults with multiple myeletna. *Hématologie* ; 4: pp94
- 35- Saidi .M , Abad . MT, Taoussi . S , Ghezlane .C, Hamladji .RM , Ahmed Nacer R . Belhatiri F et al. (2017).** Epidemiological Data from the Algerian Multiple Myeloma Registiy (AMMR) over 2 Years (June 2014-June 2016): Report of the Algerian Multiple Myeloma Study Group (GETMA) *Blood* 130:pp5385.
- 36 Griffiths A.J, W.S.R, Carroll S.B, Doebley J. (2012).** Introduction to Genetic Analysis. 10 ed.' New York W.H . Freeman and Co.
- 37- Sagar Lonial .MD . (2008).** Myeloma therapy Pursuing the Plamna Cell; Ilumana Press
- 38- Hallek.M Bergsagel.P.L and Anderson K.C .(1998).** Multiple myeloma: increasing evidence for a multistep transformation process. *Blood.*, 91 ,pp 3-21.
- 39- Gonzalez.D, van der Burg.M, Garcia-Sanz.R, Fenton.J.A, Langerak. A.W,Gonzalez, M.,van Dongen.J.J, San Miguel J.F, and Morgan. G.J. (2007).** Immunoglobulin gene rearrangements and the pathogenesis of multiple myeloma ,*Blond* ;110: pp3112-3121.
- 40- Smadja.NV, Fruchart.C, Isnard.F et al. (1998).** Chromosomal analysis in multiple myeloma: cytogenetic evidence of two different diseases. *Leukemia* ; 12(6):pp960-9.

- 41- Fonseca.R, Barlogie.B, Bataille.R et al. (2004).** Genetics and cytogenetics of multiple myeloma: a workshop report. *Cancer Res*; 64 (4):pp1546-58.
- 42- Avet-Loiseau.H, Attal.M,Moreau.P, Charbonnel.C, Garban.F,Hulin.C, Leyvraz.S, Michallet.M ; Yakoub-Agha.I, Garderet,L, et al. (2007).** Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myelome. *Blood*: 109 :pp 3489-3495.
- 43- Avet -Loiseau.H, Hulin.C, Campion.L, Rodon.P, Marit.G, Attal. M, Royer.B, Dib.M ; Voillat.L, Bouscary.D et al. (2013).** Chromosomal abnormalities are major prognostic factors in elderly patients with multiple myeloma: the intergroupe francophone du myelome experience. *JClin Onc* 131: pp 2806-2809
- 44- Sagar Lonial .MD . (2008).** Myeloma therapy Pursuing the Plasma Cell; Ilumana Press
- 45- Benjamin.M ,Reddy.S, Brawley.O.W.(2003).** Myeloma and race : A review of the literature.*cancermetastasis reviews* ;22(1) :pp87-93
- 46- livre Multiple Myeloma, Thomas Moehler • Hartmut Goldschmidt (Editors) page 30**
- 47- livre Multiple Myeloma, Thomas Moehler • Hartmut Goldschmidt (Editors) page 29**
- 48- livre Multiple Myeloma, Thomas Moehler • Hartmut Goldschmidt (Editors) page 29**
- 49- Sagar Lonial .MD . (2008).** Myeloma therapy Pursuing the Plasma Cell; Ilumana Press.
- 50- Gerd-Riidiger .B, Antonio .P (1998)** atlas de poche d'immunologie bases.georg thieme Verlag.
- 51-JuhusM. cruse , Robert E. Lewk. (1937).** Atlas of immunology.2<sup>nd</sup> e .p. CRC Press LLC
- 52- Thomas.M,Hartmut.G.(2001)** multiple myeloma .Springer Heidelberg Dordrecht london new york
- 53- Gerd-Riidiger .B, Antonio .P (1998)** atlas de poche d'immunologie bases.georg thieme Verlag.
- 54- Thomas.M,Hartmut.G.(2001)** multiple myeloma .Springer Heidelberg Dordrecht london new york
- 55- gosta.G,brian GMD.(2004)** multiple myeloma and related disorders .A member Of the hodder headline Group LONDON
- 56- gosta.G,brian GMD.(2004)** multiple myeloma and related disorders .A member
- 57**
- 58**
- 59- Vincent, rajkumar.M kyle Mayo.A.(2009)** treatment of multiple myeloma and related disorders .cambridge university press.

- 60- I. Charlot-Lambrecht, J.-H Salmon, L. Gagneux-Lemoussu, P. Brochot, J.-P Eschard. Appareil locomoteur : Myélome multiple. s.l. : EMC (Elsevier Masson), 2011. 14-027-B-1**
- 61- James. N. P, M.D, Philip. M. P.(2004) .MULTIPLE MYELOMA .croup Internationa ISBN: 0-597-84045**
- 62-Sunita .T. (2012) .Role of Serum Protein Electrophoresis in the Detection of Multiple Myeloma: An Experience of a Corporate Hospital. J Clin Diagn Res; 6(9): pp1458-1461..**
- 63-Kenshi .S. (2012) . Diagnosis and treatment of multiple myeloma and AL amyloidosis with focus on improvement of renal lesion. Clin Exp Nephrol; 16:659-671.**
- 64- José M. M, Marshall R. P, Joseph R. T and Charles. E. (1991). Hypophosphatemia in Multiple myeloma Due to a Phosphate-Binding Immunoglobulin. Cancer; 68:pp1092-1094.**
- 65- Bruce .R, Kathryn L. P, Michael K. E, Neil E. K, Agusti P. D and Frank Q. N .(1992). Brief Report: Hypoglycemia Due to a Monoclonal Insulin-Binding Antibody in Multiple Myeloma. Engl J Med 326:994-998.**
- 66- Zhi-Qiang .H and Paul W.S. (1997) .Localization of a Single Binding Site for Immunoglobulin light Chains on Human Tamm-Horsfall Glycoprotein .The Journal of Clinical Investigation ; 99 (4):pp732-736.**
- 67-Atsushi S, Hiroshi K, Michael C. B, Shin K, Kazumi s, Yuichi H, Osamu S, Toshiro N.(2005) .Characterization of a myeloma patient with a life-threatening hemorrhagic diathesis**
- 68-Facon T., Yakoub-Agha I., Leleu X. Myélome multiple. Encyclopédie Médico-Chirurgicale. s.l. : Editions Scientifiques et Médicales Elsevier, 200**
- 69- E. Messaï. Guide des chiffres et formules utiles en pratique médicale. s.l. : Arnette Blackwell, 1995. 2-7184-0770-0**
- 70- S. Manier, X. Leleu. Immuno-analyse et biologie spécialisée. Myélome multiple : diagnostic clinique et perspective de traitement. Recommandations de l'International Myeloma Working Group (IMWG). s.l. : Elsevier Masson, 201**
- 71- Nelson Leung. Treating myeloma cast nephropathy without treating myeloma. The Journal Of Clinical Investigation. [En ligne] 01 mai 2012. [Citation : 15 avril 2016.] <http://www.jci.org/articles/view/63248/figure/2>. 1558-8238.**
- 72-Caroline Poulton. Glomerular Disease . Division of nephrology and hypertension. [En ligne] [Citation : 15 avril 2016.] <http://unckidneycenter.org/kidneyhealthlibrary/glomerulardisease>**

**73-Bruno MOULIN, Marie-Noëlle PERALDI. Chapitre 16 :** Items 217 et 317, Atteintes rénales du myélome et amylose AL. [auteur du livre] Collège Universitaire des Enseignants en Néphrologie. Néphrologie 6e édition. Septembre 2014

**74-A. Vital. Paraproteinemic neuropathies. Brain pathol. Octobre 2001.**

**75-Multiple Myeloma Research Foundation.** Myélome multiple : présentation du traitement. s.l. : MMRF, 2010

**76- Podar. K, Chauhan .D, Anderson KC.(2009).** Bone marrow microenvironment and the identification of new targets for myeloma therapy .Leukemia: 23(1): PP 10-24.

doi:10.1038/leu.2008.25

**77- Dvorak .H.F, Weaver V.M, Tlsty T.D, and Bergers. G. (2011).** Tumor microenvironment and progression. J Surg Oncol ;103:468-474. doi:10.1002/jso.21709.

**78-Burger.J.A, Ghia. P, Rosenwald .A., and Caligaris-Cappio .F.( 2009).** The microenvironment in mature B-cell malignancies: a target for new treatment strategies. Blood ;114:3367-3375.

**79-hideshima.T.CM.G, TononP.G.R and Anderson. K.C. (2007).** Understanding multiple myeloma pathogenesis in the bone marrow to identify new therapeutic targets.Cancer 7 :585-598

**80- Alexander D, Mink PJ, Adam HO, Cole P, Mandel JS, Oken MM, Trichopoulos D (2007)** Multiple myeloma: a review of the epidemiologic literature. Int J Cancer 120:40–6

**81- S Vincent, rajkumar.M kyleMayo.A.(2009)** treatment of multiple myeloma and related disorders .cambridge university press

**82 Abe R, Yamagishi S.** AGE-RAGE system and carcinogenesis. Curr Pharm Des. 2008;14:9405.

**83 Foster MW, Hess DT, Stamler JS.** Protein S-nitrosylation in health and disease: a current perspective. Trends Mol Med. 2009;15:391–404.

**84 Klaunig JE, Kamendulis LM.** The role of oxidative stress in carcinogenesis. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2004;44:239–67.