REPUBLIQUE DU BENIN
****
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
****
UNIVERSITE D'ABOMEY-CALAVI
****
FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE
****
UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE EN MEDECINE

Année : 2023 **N°2607**

PRONOSTIC DES MYELOMES MULTIPLES A L'ERE DES THERAPIES INNOVANTES AU BENIN

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

Par :

Shab Séna Mahutin Hurielle GNIMAGNON

Née le 13 Avril 1995 à Porto-Novo (BÉNIN)

Directeur de thèse :

MCA. Anthelme Kouessi AGBODANDE

Co-directeurs de thèse

Dr Tatiana BAGLO AGBODANDE

Dr Bienvenu HOUSSOU

Jury de soutenance :

Présidente : Pr Angèle AZON KOUANOU

Membres : MCA Anthelme K. AGBODANDE

MCA Freddy GNANGNON

Année académique : 2022-2023

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

[1]

REPUBLIQUE DU BENIN
*****
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE D'ABOMEY-CALAVI

FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE
****

N°1965 /2023/UAC/FSS/VD-Ecoles/VD-UFR Pharma/VD UFR Méd/SGE/OSRH/SA

UNIVERSITE D'ABOMEY-CALAVI FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE

Université d'Abomey - Calavi
LE DOYEN
FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

DOYEN : Professeur AVAKOUDJO Josué Dejinnin Georges

VICE-DOYEN U.F.R Médecine : Maître de Conférences Agrégé VODOUHE Ulrich Bidossèssi

VICE-DOYEN U.F.R Pharmacie : Maître de Conférences Agrégé GANFON Medessou Yowel Habib

VICE-DOYENNE /ECOLES : Professeur AZON KOUANOU Angèle

Année : 2023-2024 (version octobre 2023)

PROFESSEURS TITULAIRES

1.	Dr ADJIBABI Wassi	ORL-Chirurgie Cervico Faciale
2.	Dr MEHINTO Delphin Kuassi	Chirurgie Viscérale
3.	Dr LALEYE Anatole O. A	Histologie-Embryologie-Cytogénétique
4.	Dr AMOUSSOU-GUENOU Marcellin Kuassi	Biophysique, Médecine Nucléaire
5.	Dr FIOGBE Michel Armand	Chirurgie Pédiatrique
6.	Dr HANS-MOEVI Aristote	Orthopédie -Traumatologie
7.	Dr KPADONOU Toussaint Godonou	Médecine Physique et de Réadaptation
8.	Dr ODOULAMI-YEHOUESSI Lisette	Ophtalmologie
9.	Dr ZOUMENOU Eugène	Anesthésie-Réanimation
10.	Dr DENAKPO Justin Lewis	Gynécologie Obstétrique
11.	Dr DOSSOU Francis Moïse	Chirurgie Générale
12.	Dr ADEGBIDI Hugues Daniel Gbadébo	Dermatologie Vénérologie
13.	Dr AFFOLABI Dissou	Bactériologie-Virologie
14.	Dr ALAO Modjere Ola Maroufou Jules	Pédiatrie et Génétique Médicale
15.	Dr ATADOKPEDE Agbomènou Félix	Dermatologie- Vénérologie
16.	Dr AWEDE Bonaventure Lucien Sévérin	Physiologie
17.	Dr FIOSSI KPADONOU Emilie	Pédopsychiatrie
18.	Dr TONATO BAGNAN Josiane Angéline A	Gynécologie-Obstétrique
19.	Dr ADJIEN Kodjo Constant	Neurologie
20.	Dr OGOUYEMI HOUNTO Aurore Bertille	Parasitologie
21.	Dr SEHONOU Jean	Hépato-Gastro-Entérologie
22.	Dr AGODOKPESSI Gildas	Pneumo-Phtisiologie
23.	Dr ALAMOU Soulé	Ophtalmologie
24.	Dr ALLABI Aurel Constant Eustache	Pharmacologie Clinique
25.	Dr AVAKOUDJO Josué D. Georges	Urologie-Andrologie
26.	Dr AYELO Ahounmènou Paul	Médecine du Travail
27.	Dr GNONLONFOUN Dieu donné	Neurologie
28.	Dr HOUNKPATIN Benjamin I. Bodounrin	Gynécologie Obstétrique
29.	Dr TSHABU AGUEMON Christiane	Gynécologie Obstétrique
30.	Dr ZOMALHETO Zavier Cossi	Rhumatologie
31.	Dr YEKPE AHOUANSOU Hermione Patricia Frida	Imagerie Médicale
32.	Dr AGUEMON Badirou Din	Santé Publique
33.	Dr ALAGNIDE Hountondji Etienne	Médecine Physique et de Réadaptation
34.	Dr AZON KOUANOU Angèle	Médecine Interne

Université d'Abomey-Calavi • LE DOYEN • FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE

35. Dr GBESSI Dansou Gaspard	Chirurgie Générale
36. Dr HINSON Vikkey Antoine	Médecine du Travail
37. Dr HOUNKPE Pierre Claver	Anesthésie-Réanimation
38. Dr LALYA Francis Honorat	Pédiatrie et Génétique Médicale
39. Dr VIGAN Jacques	Néphrologie
40. Dr CODJO Houétondji Léopold	Cardiologie
41. Dr YEMOA Loconon Y. Achille.	Chimie Analytique-Bromatologie

MAÎTRES DE CONFERENCES AGREGES

1. Dr AVAKOUDJO François	ORL-Chirurgie Cervico Faciale
2. Dr LAWSON AFOUDA Sonia	ORL-Chirurgie Cervico Faciale
3. Dr SISSINTO SAVI DE TOVE Yolande	Parasitologie-Mycologie
4. Dr AGBODANDE Kouessi Anthelme	Médecine Interne
5. Dr ALIHONOU Thierry	Neurochirurgie
6. Dr BAGNAN TOSSA Léhila	Pédiatrie et Génétique Médicale
7. Dr GANFON M. Yowel Habib	Pharmacognosie
8. Dr KEREKOU Annelie Célestine.	Endocrinologie
9. Dr VODOUHE Ulrich B.	ORL-Chirurgie Cervico Faciale
10. Dr WANVOEGBE Armand	Médecine Interne
11. Dr ABOUBACAR Moufalilou	Gynécologie-Obstétrique
12. Dr ABOUKI Chakiratou Olaïdé Adoukê	Ophtalmologie
13. Dr ADJADOHOUN Sonia B.M. Gwladys	Radiologie, Radiodiagnostic et Imagerie médicale
14. Dr AKODJENOU Joseph	Anesthésie Réanimation
15. Dr AKPADJAN Gbèmawonmédè Fabrice	Dermatologie-Vénérologie
16. Dr ALIHONOU Florence Nathalie Yacoba	Pédiatrie et Génétique Médicale
17. Dr ANAGONOU LARY Lucrèce	Pédopsychiatrie
18. Dr ATTOLOU Sètondji Roger Gilles	Chirurgie Générale
19. Dr AZONBAKIN Azandégbé Simon	Histologie-Embryologie-Cytogénétique
20. Dr BIGOT Cédric Egnonwa Parfait	Médecine Légale
21. Dr BOGNON Gilles Modeste Alain	Pédiatrie et Génétique Médicale
22. Dr CHIGBLO Sègla Pascal Eric	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
23. Dr DEGBOE Kaï Bérénice Esthelle	Dermatologie-Vénérologie
24. Dr GNANGNON Freddy Houehanou Rodrigue	Cancérologie Chirurgicale
25. Dr HODONOU Dètondji Fred Jean-Martin	Urologie-Andrologie
26. Dr IMOROU SOUAÏBOU Yacoubou	Chirurgie Général
27. Dr KLIKPO Tchédié Etdéchié Elvire	Psychiatrie Adulte

Université d'Abomey - Calavi
LE DOYEN
FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE

28. Dr KPOSSOU Aboudou Raïmi	Gastroentérologie et Hépathologie
29. Dr LAWANI Ismaïl	Chirurgie Viscérale
30. Dr MIKPONHOUE OLOU Rose Christelle	Médecine du Travail
31. Dr OGOUDJOBI Ogourindé Mathieu	Gynécologie-Obstétrique
32. Dr PADONOU Abiodun Adébola Djossè	Traumatologie-Orthopédie
33. Dr PADONOU Caroline Sourou Clémence	Pédiatrie et Génétique Médicale
34. Dr PADONOU Sètondji Géraud Roméo	Santé Publique
35. Dr SEIDOU Falilatou	Anatomie et Cytologie Pathologique
36. Dr SONOU Djidjoho Joël Arnaud	Cardiologie
37. Dr TOGNIFODE Medesse Véronique	Gynécologie-Obstétrique
38. Dr WACHINOU Ablo Prudence	Pneumo-Phtisiologie
39. Dr YEVI Dodji Magloire Inès	Urologie Andrologie
40. Dr ZOHOUN GUIDIGBI Lutécia Myria A	Pédiatrie et Génétique Médicale

MAITRES ASSISTANTS

Université d'Abomey-Calavi LE DOYEN FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE

1. Dr GANDAHO Hugues Jean-Thierry	Neurochirurgie
2. Dr AGBOTON Bruno Léopold	Néphrologie
3. Dr ADJAGBA Mahouna Philippe Dotou	Cardiologie
4. Dr AMOSSOU Labissi François	Traumatologie-Orthopédie
5. Dr BADOU Agnès Oladun Sylvie	Sociologie et Anthropologie sociale
6. Dr GNINKOUN Comlan Jules	Endocrinologie Métabolisme et Nutrition
7. Dr LOKOSSOU Mègnissè S. Houévi Symphorose	Gynécologie-Obstétrique
8. Dr TOKOUDAGBA Kossi Jean-Marie Dénis	Chimie Organique et Chimie des Substances Naturelles
9. Dr ADJOBIMEY Mênonli	Santé au Travail
10. Dr BANCOLE POGNON Sylvie Arlette A	Chirurgie Buccale
11. Dr ZOHOUN Comlan Gildas Alban	Hématologie
12. Dr AHOUNOU Ernest Stéphane	Anesthésie-Réanimation
13. Dr AÏGBE Nestor	Ophtalmologie
14. Dr DANGBEMEY Djima Patrice	Gynécologie-Odstrétique
15. Dr DO SANTOS ZOUNON Alexis	OTO-Rhino Laryngologie et Chirurgie Cervico-Faciale
16. Dr HOUNKPONOU AMOUSSOU-GUENOU Eliane Kayivi Murielle	Cardiologie
17. Dr LALEYE Christel Marie Fortunat Olatumbossum B.I.	Anatomie
18. Dr MIZEHOUN Gbèdécon Carmelle	Nutrition
19. Dr AGBOKPONTO Janvier Engelbert	Chimie Analytique

OCTOBRE 2023

20. Dr ASSANHOU Assogba Gabin	Pharmacie Galénique
21. Dr AZA-GNANDJI Guy-Gérard	Psychiatrie
22. Dr BAGLO Dédé Priscillia Tatiana	Hématologie Biologie
23. Dr GOUKODADJA Oswald	Traumatologie Orthopédie
24. Dr SOSSA Jean	Urologie
25. Dr HOUNDETOUNGAN David Gilles	Biophysique
26. Dr VIGNON Koffi Rodolphe	Hépato-Gastroentérologie

ASSISTANTS

1. Dr LANKPEKO AFFOLABI Clémence M.	Pédiatrie et Génétique Médicale
2. Dr YAKOUBOU YOBO Annatou	Pédiatrie et Génétique Médicale
3. Dr AMONLES Yves D.	Psychiatrie
4. Dr HOUESSOU ENIANLOKO TCHIAKPE Nicole Zinhoué	Pédiatrie
5. Dr DADJO Kinski Aumar	Traumatologie Orthopédie

ASSISTANTS EN POSITION PROBATOIRE

1. Dr HOUEZE Richard Ghislain Constantin	Neurologie
2. Dr CHABI Yossounon	Pharmacie hospitalière
3. Dr DANSOU Eugénie	Médecine interne
4. Dr DJOSSOU Hontongnon Julien	Rhumatologie
5. Dr AYI MEGNANGLO Codjo Austher	Radiologie et Imagerie médicale
6. Dr DAHOUE Togbédji Richard	Orthopédie Dento-Faciale
7. Dr HOUNSOU Nounagnon René	Chirurgie générale
8. Dr KOGUI DOURO Akim	Urologie-Andrologie

ASSISTANTS DE RECHERCHE DE RANG DOCTORAL

1. Dr TOHON Gbèdolo Honesty	Toxicologie et Analyse du risque

Le Doyen,

Université d'Abomey - Calavi LE DOYEN FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE

Professeur Josué Dejinnin Georges AVAKOUDJO

OCTOBRE 2023

ACTION DE GRÂCE

ACTION DE GRÂCE

« A l'exemple du grand chêne sous lequel tu es assis, élève ton esprit et ton cœur vers Dieu, mais garde tes racines bien plantées en terre pour en tirer ta subsistance. […]. Aime Dieu et offre-lui les élans d'un cœur purifié par la souffrance. Intensifie ton aspiration vers lui, glorifie-le par l'ardeur de ton désir sacré et n'entreprends jamais rien sans avoir demandé au préalable sa bénédiction »

Paul Twitchell, L'étranger au bord de la rivière P.106

QUE LES BENEDICTIONS SOIENT !

IN MEMORIAM

IN MEMORIAM

A mon tuteur, feu Mahamadou Nouhoun : aucun mot ne pourra exprimer l'amour, l'estime, le respect que j'avais pour ta personne. Comme un père tu as guidé mes pas, tu m'as relevé tellement de fois, tu savais exactement utiliser les mots qu'il fallait. Je garde de toi de précieuses perles de principes de valeurs. Merci pour l'amour.

Que les bénédictions soient !

DÉDICACES

DÉDICACES

A mon Grand-père Adolphe GNIMAGNON: l'arbre qui cache la forêt, tu restes une source intarissable de valeurs. Tel un roc tu es mon rempart, ma source d'inspiration, mon ami. Aucune dédicace ne saurait exprimer tout mon amour pour toi. Apprécie donc ce travail comme une preuve de reconnaissance et d'amour de la part de ta « lé do adjo dji N° 1 » qui a eu la chance de t'avoir comme grand-père et de passer des moments de qualités avec toi. Que Dieu puisse te prêter longue vie afin que tu puisses jouir aussi de nous tes petits enfants.

A mes chers Parents Sabin GNIMAGNON et Augustine KPOYIHIN GNIMAGNON: je n'ai pas pu trouver dans le lexique français, des mots appropriés pour expliquer à la mesure ce que je ressens, le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour vous. Personnes de principes, vous vous êtes assuré aussi bien de ma formation scolaire et académique que de mon éducation morale et civique. Je sais que ce n'était toujours pas facile mais aujourd'hui, je peux vous dire merci pour ces valeurs semées en moi. Je suis très fière d'être votre fille. Vous n'avez jamais cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes mes années d'études. Vous avez toujours été présents à mes côtés pour me consoler quand il le fallait. En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour vous, recevez ce travail qui est également le vôtre en signe de ma vive reconnaissance et de ma profonde estime. Aucun mot, aucune dédicace ne pourrait exprimer mon respect, ma considération et mon amour pour les sacrifices consentis pour mon instruction et pour mon bien-être.

Puisse l'Eternel Dieu m'accorder la grâce de vous avoir à mes côtés encore de nombreuses années afin de profiter de vous et qu'enfin vous puissiez jouir des fruits de vos sacrifices. Je vous aime.

A ma tutrice Adiza ALADJI BONI SYLLA NOUHOUN : pour m'avoir accueilli et guidé tout le long de mes études universitaires, ainsi que pour tout l'intérêt que vous portez à ma petite personne, recevez ce travail comme un humble geste de profonde gratitude. Merci maman pour l'amour.

A toi ma chère sœur Bani ECKna Sessi Océane Joan GNIMAGNON: merci pour chaque instant qu'il soit heureux ou pas. Aujourd'hui je ne fais que te devancer sur le chemin de la vie professionnel se sera bientôt ton tour. Reçois donc ce travail en signe de mon amour et ma gratitude.

A mon tendre frère Tarzs Bakthiel Sènatomi GNIMAGNON: malgré la distance ces dernières années tu es resté assez présent pour ta grande sœur que je suis. Merci pour chaque larmes essuyées, chaque rire provoqué, chaque conseil avisé. Je te dédie ce travail en signe de ma profonde reconnaissance et amour.

Que Dieu accorde à chacun de nous la réussite afin de rendre nos parents heureux et fiers.

Au professeur Djimon Marcel ZANNOU : les mots me manquent pour vous exprimer toute ma reconnaissance et ma gratitude cher professeur. je n'aurai pas pu effectuer ce travail sans vous dans ma vie, recevez donc ce travail comme un humble geste de profonde gratitude. Que Dieu vous bénisse.

REMERCIEMENTS

REMERCIEMENTS

A tous mes oncles et tantes (maternelles et paternelles) : Merci à tout un chacun de vous. Que cela ait été de loin ou de près, vous avez participé à ma réussite. Recevez toute ma gratitude.

A mes amies devenues famille : Libérale ADOUNGOTCHODO, Samiath BAKARY, Garia Zoélia BETE, Gracia HOUNGBO, Gloria KOTY, Mounirath MAGAGI, Fortunée WOTTO, Fidélia ZOUNGNI, Fidélia ZOUNON: pour les mots que je ne saurai jamais dire, pour l'affection et l'attention que vous me donnez, pour votre présence dans ma vie, pour l'intérêt que vous me portez, votre soutien et vos encouragements. Pour tout merci d'être. Que ce travail soit témoin de mon respect et de ma gratitude. Que les bénédictions soient.

A mon ami Djivèdé Gilles ZOUNTCHEGBE: la route a été longue parsemée d'embuche mais on y est arrivé. Merci pour ta présence indéfectible, ton amitié sans pareille. Que Dieu te garde et te protège. Brillante carrière à toi.

A mes amis Régis GNAVO, Lionel AGBANRIN, Henock TONOUKOUIN, Mystère DJENONTIN, Razack ANDEMI : merci pour votre déterminante contribution à la réalisation de ce travail.

A mes amis d'internat : ABOUE Rollin, AGOSSADOU Stéphanie, AHOUANGAN Lucette, , HOUNDINTO Yves, HOUNLANKAN Hospice, MOUTAIROU Michkath, OBEY Cherif, OHOUKO Abraham, OKE Médéssè, TAKOU Zita, TCHEOU Hervé, TIAMOU Raïssa, VODOUNOU Chancelle, ZANNOU Pierre Claver, ZANNOU Vianney brillante carrière à vous !

A tout le personnel de la Clinique Universitaire des Maladies du Sang et de l'hématologie du CNHU-HKM et de la Clinique Universitaire de Médecine Interne du CNHU-HKM, profondément merci !

A tous mes collègues de la 45e promotion de la Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou : très belle carrière à vous

À tous ceux qui de près ou de loin, ont aidé à la réalisation de ce travail et dont les noms ne sont pas mentionnés : Merci

HOMMAGES

A tous les Maîtres de la Faculté des Sciences de Cotonou,

Nous tenons à exprimer notre profond respect et notre reconnaissance envers chacun d'entre vous pour votre dévouement à l'éducation et à la formation des futures générations. Votre expertise, votre engagement et votre partage de connaissances ont été une source inestimable d'inspiration pour nous en tant qu'étudiants !

Hommages respectueux !

A notre Maitre et Directeur de thèse, Dr Anthelme Kouessi AGBODANDE,

Maitre de Conférence Agrégé de Médecine interne à la Faculté des Sciences de la santé de Cotonou : en cette étape cruciale de notre parcours académique, nous tenons à vous exprimer notre profonde gratitude et notre respect pour votre mentorat inestimable et votre dévouement à notre formation. Votre expertise en médecine interne et votre passion pour l'enseignement ont été la boussole qui a guidé notre quête de connaissance. Votre patience infinie, vos conseils éclairés et votre soutien infaillible ont été essentiels pour notre succès. Chacune de vos leçons a été une perle de sagesse que nous avons recueillie avec gratitude, et chaque moment passé sous votre tutelle a été une occasion d'apprendre et de grandir. Cette thèse est le résultat de nos efforts conjoints, de vos enseignements précieux et de votre influence positive. Nous vous dédions ce travail cher Dr. Anthelme Kouessi AGBODANDE, en reconnaissance de votre contribution indélébile à notre formation et en signe d'appréciation pour les compétences et la compassion que vous apportez à votre rôle de maître. Puissiez-vous continuer à inspirer et à guider les générations futures d'étudiants, tout comme vous l'avez fait pour nous. Cette dédicace témoigne de notre profond respect et de notre reconnaissance éternelle envers vous. Avec tout notre respect et notre reconnaissance infinie, soyez-en bénis !

Hommages respectueux !

A notre Maitre et co-Directrice de thèse, Dr Tatiana BAGLO AGBODANDE

Maitre assistante d'hématologie biologique à la Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou, vous avez toujours été une source d'inspiration et d'admiration. Nous vous sommes très reconnaissante d'avoir accepté de co-diriger ce travail malgré vos nombreuses occupations. Votre expertise, votre mentorat, et votre dévouement ont été des éléments clés dans la réussite de ce travail. Votre influence a été inestimable. Recevez cher maître, l'expression de notre profond respect et de toute notre profonde gratitude

Hommages respectueux !

A notre Maître et Co-Directeur de thèse Dr Bienvenu HOUSSOU

Cher Maitre, Malgré votre agenda très chargé, vous avez accepté diriger ce travail afin de le conduire à sa réussite. Merci pour vos précieux conseils et orientations, votre dévouement pour la réussite de notre travail ! Soyez-en bénis !

Hommages respectueux !

LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

CMP : cyclophosphamide – melphalan – prednisolone
CNHU : Centre National Hospitalier Universitaire
CRAB : *calcium, renal, anemia, bone*
CRP : c-réactive protéine
CRD : cyclophosphamide – revlimid – dexaméthasone
CTD : cyclophosphamide – thalidomide – dexaméthasone
ECOG : *eastern cooperative oncology group*
EPS : électrophorèse des protéines sériques
FSS : Faculté des Sciences de la Santé
GMSI : gammapathies monoclonales de signification indéterminée
HKM : Hubert Koutoukou-Maga
HTA : hypertension artérielle
IgA : immunoglobulines A
IgD : immunoglobulines D
IgE : immunoglobulines E
IgM : immunoglobulines M
INMES : Institut National Médico-Sanitaire
IRM : imagerie à résonance magnétique
IMGW : *international myeloma group work*
MM : myélome multiple
MP : melphalan – prednisolone
NFS : numération formule sanguine
PBJ : protéinurie de Bence Jones
SMM : *smoldering myeloma*
SWOG : *south west oncology group*
TDM : tomodensitométrie
VAD : vincristine – adriamycine – dexaméthasone
VCD :velcad – cyclophosphamide - dexaméthasone
VRD : velcad – revlimid – dexaméthasone
VS : vitesse de sédimentation
VTD : velcad – thalidomide – dexaméthasone
% : pourcentage
≥ : supérieur ou égal
≤ : inférieur ou égal
< : inférieur

LISTE DES FIGURES

LISTE DES FIGURES

Figure 1: modèle d'oncogenèse du myélome multiple [32] …….40

Figure 2: radiographie de crâne de face montrant de multiple géodes [7]……58

Figure 3: radiographie de crane de profil montrant de multiples géodes [7]….. 58

Figure 4 : tomodensitométrie lombaire montrant une lyse étagée des corps vertébraux de L3, L4 et L5 (A). Atteinte du mur postérieur de L5. Volumineuse lésion lytique de l'aile iliaque droite (B) [7]. …….. 59

Figure 5 : Cadre conceptuel du pronostic du myélome multiple…… 75

Figure 6: Diagramme de flux de l'échantionnage des patients présentant un myélome multiple du 1erOctobre 2013 au 30 septembre 2023……. 85

Figure 7: distribution des patients selon l'âge…….. 86

Figure 8 : Distribution des patients selon leur niveau d'étude……. 88

Figure 9 : Distribution des patients selon les signes généraux à la clinique….. 93

Figure 10: Distribution des patients selon la plasmocytose médullaire…… 96

Figure 11: diagramme de flux du traitement des patients……100

Figure 12 : Courbe de survie globale comparative des deux bras thérapeutiques ……102

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Critères diagnostique du MM, MMI et GMSI 62

Tableau II : Score pronostique international (ISS*) [107] 64

Tableau III : Les principaux facteurs pronostiques biologiques et cytogénétiques décrits dans le MM [53,107]. 66

Tableau IV : Répartition des patients selon l'âge ..... **Erreur ! Signet non défini.**

Tableau V : Répartition des patients selon leur profession. 87

Tableau VI : Répartition des patients selon leur lieu de résidence. 87

Tableau VII : Répartition des patients selon l'origine ethnique. 88

Tableau VIII : Répartition des patients selon leur situation matrimoniale 89

Tableau IX : répartition des patients en fonction des antécédents et des facteurs de risques du myélome multiple 90

Tableau X : Répartition des patients selon les circonstances de découverte 91

Tableau XI : répartition des patients en fonction du parcours thérapeutique 92

Tableau XII : répartition des patients selon les manifestations cliniques 94

Tableau XIII : Répartition des patients selon les caractéristiques de l'hémogramme. 95

Tableau XIV : Répartition des patients en fonction des paramètres biochimique 98

Tableau XV : Répartition des patients en fonction du sièges des lésions 99

Tableau XVI : Répartition des patients en fonction des stades MM 100

Tableau XVII : Répartition des patients en fonction du statut et de la créatininémie 103

Tableau XVIII : Répartition des patients en fonction du statut et du nombre de cure 104

PAR DELIBERATION, LA FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE A ARRETE QUE LES OPINIONS EMISES DANS CETTE THESE N'ENGAGENT QUE SON AUTEUR

SOMMAIRE

SOMMAIRE

INTRODUCTION _____ *30*

GENERALITES _____ *34*

CADRE ET METHODE D'ETUDE _____ *76*

RESULTATS _____ *84*

DISCUSSION _____ *105*

CONCLUSION _____ *117*

SUGGESTIONS _____ *118*

REFERENCES _____ *121*

ANNEXES _____ *134*

TABLE DES MATIERES _____ *169*

SERMENT D'HYPPOCRATE _____ *174*

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Le myélome multiple est une hémopathie maligne caractérisée par le développement d'un clone de plasmocytes tumoraux envahissant la moelle hématopoïétique [**1**]. Il s'agit d'une néoplasie systématisée de plasmocytes, de degré de différenciation variable, responsable de production tumorale circonscrite et/ou d'une infiltration diffuse, intéressant habituellement la moelle osseuse, mais aussi les autres organes [**2**].

Le myélome multiple est le second cancer hématologique le plus fréquent après les lymphomes non Hodgkiniens [**2**]. Il représente environ 1,80% de tous les cancers aux Etats-Unis [**3**], 80 % des gammapathies monoclonales malignes et 15 % des hémopathies malignes [**4**]. Il est responsable d'environ 1% de décès par cancer et 19% de décès par hémopathie maligne [**5**].

Le myélome multiple est une maladie rare. Dans la plupart des pays occidentaux industrialisés, l'incidence annuelle du myélome multiple est comprise entre 4 et 7 pour 100 000 habitants [**5**]. Au Royaume Uni, cette incidence est de 6,1 pour 100 000 habitants [**6**]. Le myélome est moins fréquent dans les populations asiatiques avec une incidence de 1 pour 100 000 habitants en Chine [**7**]. En Afrique, au Maroc, l'incidence du myélome multiple, était de 2,12 nouveaux cas pour 100 000 habitants chez les hommes, et de 0,94 pour 100 000 habitants chez les femmes [**6**]. Au Zimbabwe, elle est de 7,9 pour 100 000 habitants chez les hommes contre 4,7 pour 100 000 habitants chez les femmes [**6**]. Au Sénégal, une étude dans le service de médecine interne de Dakar, a retrouvé que, le myélome multiple, dominait les étiologies des gammapathies monoclonales soit 57 cas sur les 80 étudiés [**5**]. L'incidence réelle du myélome multiple qui est le plus fréquent des cancers primitifs osseux de l'adulte semble mal connue en Afrique noire [**6**].

Sur le plan diagnostique, le myélome multiple est retenu devant la preuve d'une infiltration plasmocytaire médullaire clonale significative d'au moins 10% et de ses conséquences décrite à travers les critères diagnostique IMWG 2014 [**8**, **9**].
Sur le plan thérapeutique, des avancées notables ont été observées ces deux dernières décennies. En effet, les premiers médicaments utilisés pour le traitement du myélome multiple depuis les années 1960 étaient constitués des agents alkylants (cyclophosphamide, melphalan), des glucocorticoïdes et des anthracyclines qui ont montrés leurs insuffisances [**10**]. La découverte de molécules innovantes, telle que les immunomodulateurs (thalidomide et ses analogues), les inhibiteurs de la protéasome (bortezomib) et les anticorps monoclonaux a considérablement amélioré le pronostic [**1**].
Au Bénin, à la Clinique Universitaire des Maladies du Sang jusqu'en 2018, malgré les avantages déjà bien connues des inhibiteurs de protéasome et des immunomodulateurs, les premiers protocoles continuaient d'être utilisés puisque les nouvelles molécules sont onéreuses et non disponibles sur le marché Béninois. Avec l'appui d'une organisation caritative, ces nouvelles thérapies ont été introduites en Octobre 2020. La présente étude se propose d'évaluer le pronostic des myélomes multiples à l'ère de ces thérapies innovantes au Bénin afin de justifier la mise en place d'une politique nationale d'accès à ses traitements.

Dans cette recherche nous étudierons la présentation cliniques, l'évolution des patients suivis et déterminerons les principaux facteurs pronostiques du myélome multiple au Bénin.

OBJECTIFS

OBJECTIFS

Objectif général

Evaluer le pronostic du myélome multiple à l'ère des thérapies innovantes au Bénin.

Objectifs spécifiques

- Décrire la présentation clinique des myélomes multiples au Bénin ;
- Décrire l'évolution des patients suivis pour myélome multiple au Bénin ;
- Déterminer les principaux facteurs pronostiques du myélome multiple au Bénin.

GENERALITES

1. GENERALITES

1.1 DEFINITION

Le myélome multiple (MM) ou maladie de Kahler est une hémopathie maligne des lymphocytes B caractérisée par la prolifération médullaire d'un clone plasmocytaire anormal et associée ou non à une sécrétion complète ou incomplète d'une immunoglobuline monoclonale [**11**]. Il s'agit d'une néoplasie systématisée de plasmocytes, de degré de différenciation variable, responsable de production tumorale circonscrite et/ou d'une infiltration diffuse, intéressant habituellement la moelle osseuse, mais aussi les autres organes [**2**].

1.2 HISTORIQUE

Depuis la découverte par le Dr Henry Bence Jones d'une protéine anormale dans les urines d'un patient présentant un MM, de très nombreuses étapes ont été successivement franchies dans la compréhension de cette maladie [**13**].

Les principales étapes sont :

- **1844-1850:** première description du MM nommé «*mollities and fragilitas ossium*». Le premier patient, Thomas Alexander Mac Bean, fut diagnostiqué en 1845 par le Dr William Macintyre, un médecin londonien [**14**]. L'anomalie urinaire qu'il découvrit, fut étudiée par le Dr Henry Bence Jones, qui publia ses résultats en 1848 [**14**]. Le premier cas de myélome (Sarah Newbury) semble toutefois avoir été publié par le Dr Samuel Solly en 1844, mais sans les études urinaires détaillées [**15**].

- **1873:** Rustizky introduisit le terme << myélome multiple » pour désigner la présence de multiples lésions plasmocytaires dans les os [**14**].

- **1889**: Otto Kahler publia une description clinique détaillée du MM et la nomma << maladie de Kahler >>. [**13**]

- **1890**: Ramony Cajal rapporta la première description microscopique des plasmocytes. [**14**]

- **1900**: Wright a montré que les cellules myélomateuses sont des plasmocytes [**15**]. Depuis, plusieurs auteurs ont travaillé sur cette entité pathologique. [**16, 17**]

- **1930**: les aspirations médullaires sont devenues plus courantes et le diagnostic du myélome multiple est devenu plus facile. Le développement de l'ultracentrifugation et de l'électrophorèse des protéines sanguines et urinaires a facilité également le diagnostic de la maladie [**14**]

- **1953**: l'immuno-électrophorèse et l'immunofixation ont été introduites pour l'identification exacte des protéines monoclonales [**14**].

- **1956**: Korngold et Lipari ont montré que les protéines de Bence Jones (BJ) avaient un lien avec les gamma-globulines sériques normales et les protéines sériques anormales. En leur honneur, les protéines de Bence Jones ont été appelées kappa (K) et lambda (λ ou L) [**18**].

- **1958**: découverte de la Sarcolysine qui permettra la synthèse du Melphalan (Alkeran) [**19**].

- **1962**: premier cas de traitement efficace avec le Melphalan (Alkeran) rapporté par Bergsagel [**20**].

- **1969**: Alexanian rapporta que la combinaison Melphalan-Prednisone (MP) donnait de meilleurs résultats que le Melphalan seul [**13**].

- **1975**: la classification en stade pronostique fut introduite par Durie et Salmon.[**14**]

- **1976-1982**: plusieurs protocoles de poly chimiothérapie ont été testés en vue d'améliorer la prise en charge thérapeutique [**14**].

- **1983**: première utilisation de la B2-microglobuline comme marqueur pronostique (Bataille, Child et Durie)[**14**].

- **1984**: Barlogie et Alexanian introduisirent le protocole Vincristine Adryamicine Dexaméthasone (VAD) [**21**].

- **1984-1986**: premières utilisations de la greffe allo génique dans le myélome multiple par Mc Elwain [**14**].

- **1986-1996**: Barlogie a démontré l'efficacité des traitements intensifs avec greffe de moelle osseuse (MO) ou de cellules souches périphériques (CSP) [**22**].

- **1996**: mise en évidence de l'intérêt des biphosphonates dans la prévention des lésions osseuses [**14**].

- **1998**: rôle pronostique défavorable de la délétion du chromosome 13[**14**].

- **1999**: efficacité de la thalidomide chez les patients présentant une maladie resistante ou réfractaire [**23**].

- **2000**: introduction des dérivés de la thalidomide, du trioxyde d'Arsenic, de certains agents anti-angiogéniques tels que les inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase du VEGF, des molécules bloquants l'adhésion cellulaire et des inhibiteurs du protéasome [**24, 25**].

- **2001**: de nouvelles classifications pronostiques ont été proposées :
  - Le SWOG propose un système en 4 groupes, basé sur les taux sériques de la B2-microglobuline et de l'albumine [**14**].
  - L'IFM propose un système, en 3 groupes, basé sur les taux sériques de la B2microglobuline et la présence ou non d'anomalies du chromosome 13 détectée par FISH (hybridation in situ en fluorescence).

- **2003**: l'IFM a publié la supériorité de 2 autogreffes par rapport à une seule [**26**]

- **2004**: le groupe ECOG a montré la supériorité du protocole Thalidomide- Dexaméthasone vis-à-vis de la Dexaméthasone seule [**27**].

- **2005:**
  - Présentation d'une nouvelle classification pronostique, l'ISS [**28**].
  - Supériorité de la combinaison Lénalidomide-Dexamethasone par rapport à la Dexamethasone seule pour le MM en rechute [**29**].

- **2010**:

- ❖ Aux États-Unis, la FDA a approuvé une stratégie d'évaluation d'atténuation des risques(SEAR) visant à assurer l'usage sécuritaire d'agents et stimulant l'érythropoïèse (ASE) lesquelles sont susceptibles de favoriser la Croissance des tumeurs, de réduire la survie et d'augmenter le risque d'effets cardiovasculaires indésirables [**30**].
- ❖ Identification préliminaire de récepteurs EPO sur les cellules de myelome [30].

- ➢ **2010 à 2015:** de nouveaux agents ont été développer [**14**].

1.3 PHYSIOPATHOLOGIE

Dans le myélome multiple, les cellules cancéreuses sont des plasmocytes monoclonaux c'est-à-dire des cellules de la lignée B au stade post germinatif qui ont franchi les étapes de recombinaison des gènes codants pour les immunoglobulines, de «*class switching*» et d'hyper mutation somatique, et qui sécrètent une immunoglobuline monoclonale appelée para protéine ou M-protéine [2]. Il s'agit d'une maladie cliniquement et biologiquement hétérogène [31]. Son hétérogénéité s'explique d'une part parce que la récurrence des anomalies moléculaires est faible, et d'autre part parce qu'au sein du même patient, plusieurs sous-clones cohabitent et évoluent de façon différentielle [32]. Le myélome multiple (MM) est une maladie complexe parce que son développement et sa progression sont induits par de multiples évènements génomiques [32] Même si la relation de cause à effet n'est certainement pas linéaire, tout cela participe indubitablement à une hétérogénéité clinique et pronostique particulièrement marquée chez les patients [32].

Le développement du MM peut passer donc par un état préclinique appelé gammapathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI), qui correspond à une prolifération d'un clone plasmocytaire sécrétant une immunoglobuline

monoclonale, mais sans autre effet délétère et asymptomatique sur le plan clinique [31]. Il s'agit d'une anomalie fréquente dans la population générale puisqu'elle touche 3 % des sujets de plus de 50 ans [**32**]. Heureusement, seuls 1 % par an des sujets qui en sont porteurs évolueront vers un myélome symptomatique [**32**]. L'analyse cytogénétique et moléculaire des plasmocytes de GMSI révèle la présence presque constante d'anomalies chromosomiques tout à fait superposables à celles observées dans le MM [**32**]

1.3.1. Oncogenèse du myélome multiple

Le modèle d'oncogenèse communément admis a été proposé en 2005 par Bergsagel et Kuehl [**33**], mettant en évidence deux voies quasi exclusives : la première fondée sur la présence de multiples trisomies des chromosomes impairs, la seconde sur la présence de translocations impliquant le locus *IGH* en 14q32 [**32**].

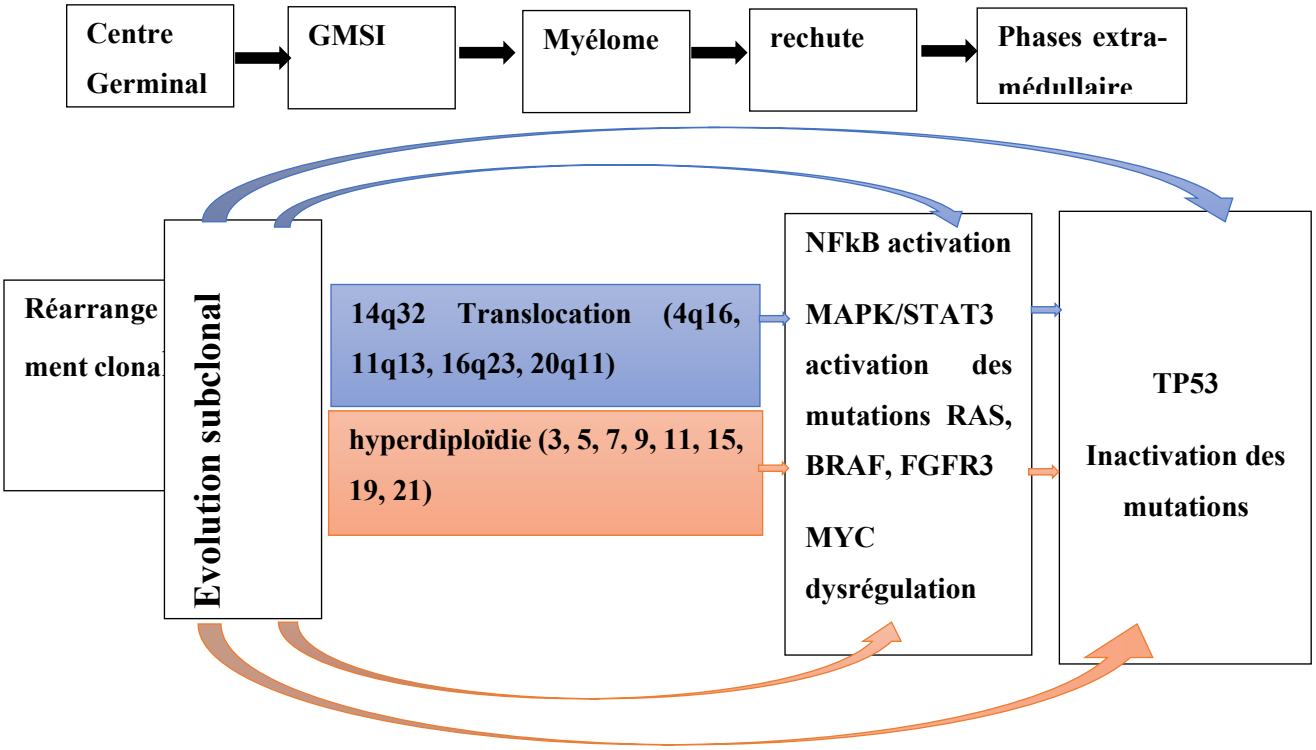


Figure 1: modèle d'oncogenèse du myélome multiple [32]

Ce modèle a depuis partiellement été remis en cause par la démonstration de l'existence de sous-clones, présents dès le diagnostic et parfois même du MGUS [34, 35]. Des sous-clones minoritaires au diagnostic peuvent être sélectionnés en cours d'évolution, probablement par différents mécanismes incluant la pression thérapeutique et celle du microenvironnement, et être responsables des rechutes successives[32]. Il a ainsi été montré que la translocation t (4 ;14) pouvait être présenté dans le clone principal du diagnostic et absente à la rechute, et vice-versa, ce qui laisse supposer l'existence d'un clone ancestral a l'origine de ces différents sous-clones [36]. L'hypothèse d'une cellule souche myélomateuse localisée dans les centres germinatifs des organes lymphoïdes secondaires est actuellement privilégiée, même si une étude récente suggère que certaines translocations impliquant la région 14q32 pourraient prendre naissance dans la moelle osseuse au cours des réarrangements précoces du gène *IGH* [37]. Enfin, ce modèle n'intègre pas les relations des plasmocytes tumoraux avec leur microenvironnement médullaire, sans doute crucial dans le développement du MM [37].

Des anomalies, dites secondaires, sont observées plus tardivement dans l'oncogenèse et sont responsables de l'évolution et de la sélection clonale, telles que des translocations impliquant l'oncogène MYC, des mutations des voies MAPK, des altérations de la voie de la réparation de l'ADN [38], ainsi que des anomalies du nombre de copie d'un gène telles que la perte du bras court du chromosome 1 (del(1p), le gain du bras long du chromosome 1 (gain(1p) ou encore la délétion du bras court du chromosome 17 (del(17p) [39, 40]. Des études de génome entier ont également mis en évidence des signatures mutationnelles, notamment APOBEC, liées à la l'évolution du clone tumoral dans le cadre des SMM [38, 41]. Actuellement, l'International Myeloma Working Group recommande la détection de la translocation t(4;14), la délétion 17p et la translocation t(14;16) pour définir les myélome multiple de haut risque [42]. En plus des mécanisme génétiques, il est de plus en plus décrit de nombreux

mécanismes épigénétiques qui jouent un rôle essentiel dans la régulation de l'expression des gènes impliqués dans la genèse du MM.

1.3.2. Les anomalies cytogénétiques du myélome multiple

les anomalies cytogénétiques et moléculaires sont indubitablement des facteurs de mauvais pronostique [39, 43].

➢ Hyperdiploidie

L'anomalie cytogénétique la plus fréquente est l'hyperdiploïdie, présente chez 55% des patients [44]. Les trisomies observées touchent préférentiellement les chromosomes impairs (3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 et 21) [32]. Les raisons de cette sélection des chromosomes impairs ne sont à ce jour pas établies, mais l'hypothèse d'un échec mitotique « catastrophique » unique est privilégiée par rapport à celle d'une acquisition séquentielle des trisomies [32]. Cette hyperdiploïdie est généralement associée à un pronostic plutôt favorable, bien qu'une étude ait récemment démontré que seules certaines trisomies ont véritablement un impact favorable sur la survie globale, les trisomies 3 et 5 ; à l'inverse la trisomie 21 est associée à un pronostic défavorable [45]. L'hyperdiploïdie dans le MM représente très probablement une voie oncogénique distincte de celle liée aux t(14q32). En effet, les réarrangements récurrents impliquant la région 14q32 sont pratiquement incompatibles avec une hyperdiploïdie [46]. De plus, tout comme les t(14q32), l'hyperdiploïdie a été démontrée dans les GMSI, montrant ainsi le caractère précoce de survenue de ces anomalies[47].

➢ Translocations 14q32

La seconde anomalie en termes de fréquence touche la région 14q32.3, remaniée chez 45 à 50 % des patients sous la forme de translocations, et implique le gène des chaînes lourdes des immunoglobulines (IGH). La plus fréquente est la t(11;14)(q13;q32), retrouvée chez 20 % des patients, conduisant comme dans le

lymphome du manteau à une hyper expression de la cycline D1[48, 49]. La seconde est la t(4;14)(p16;q32), retrouvée chez 12 à 14 % des patients [32]. Spécifique du MM, elle présente la particularité de déréguler deux gènes situés en 4p16, FGFR3 et MMSET [32]. Le gène FGFR3 est transloqué sur le chromosome 14, où il est activé par les « enhancers » du gène IGH, conduisant à son hyperexpression [32]. Le gène MMSET reste sur le chromosome 4 et fusionne avec l'enhancer Eμ du gène IGH, conduisant à la formation de transcrits de fusion IGH-MMSET [32]. Chez 30 % des patients avec t(4;14), FGFR3 n'est pas hyperexprimé et cela sans aucune conséquence pronostique, ce qui suggère fortement que la cible principale de cette translocation est le gène MMSET [32]. La t(4;14) est associée à un pronostic défavorable, mais plusieurs éléments doivent être pris en compte pour l'interpréter correctement. D'abord, certains facteurs comme la délétion 1p32 [50] et la trisomie 21 peuvent aggraver considérablement sa valeur pronostique, tandis que les trisomies 3 et 5 peuvent au contraire la neutraliser [45]. Il est cliniquement clairement établi que certaines t(4;14) confèrent un pronostic effroyable, alors que d'autres semblent neutres [32]. D'autres translocations récurrentes ont été décrites à une fréquence bien plus faible (moins de 3 % des patients), en particulier la t(14;16)(q32;q23), la t(14;20)(q32;q11) et la t(6;14)(p21;q32), impliquant respectivement les gènes MAF, MAFB, et CCND3[32]. Les données sur la valeur pronostique de la t(14;16) sont contradictoires, ce qui n'est pas étonnant compte tenu de la difficulté de les établir de façon robuste avec une si faible incidence. Bien qu'inclus dans l'International Staging System récemment révisé [51] au même titre que la t(4;14) et la del(17p), il semblerait que son poids pronostique soit en fait neutre [32].

➢ Anomalies secondaires

D'autres anomalies considérées comme plutôt secondaires sont fréquemment retrouvées dans le myélome multiple. La plus fréquente est la del(13q14), ou encore la monosomie du chromosome 13 [32]. Observée chez 45 à 50 % des patients, cette anomalie étendue en terme de région génétique impliquée n'est pas

liée à une anomalie moléculaire particulière [32]. Il s'agit de la première anomalie à avoir été identifiée comme associée à une médiane de survie plus courte [32]. Depuis, il a été clairement démontré que son impact pronostique n'était lié qu'à sa fréquente association à la t(4;14) et la del(17p). La seconde est le gain d'un bras long du chromosome 1 [32]. Là encore, cette anomalie, retrouvée chez 30 à 35 % des patients, n'est pas spécifique du myélome multiple mais observée dans de nombreux cancers [32]. La valeur pronostique réelle de ces gains 1q fait l'objet d'un débat. En raison de la fréquence de cette anomalie chromosomique, il ne peut s'agir d'un paramètre pronostique fort, au même titre que la del(17p) [32]. Des données récentes suggèrent que le nombre de copies 1q pourrait jouer un rôle, les patients à risque élevé étant ceux ayant plus de trois copies (amplification 1q) [52], mais cela devra être confirmé dans des études prospectives. La troisième anomalie secondaire associée à un pronostic défavorable est la délétion de la région 1p32, ciblant deux gènes, FAF1 et / ou CDKN2C [32]. Lequel de ces deux gènes est la cible principale de la délétion ? Cette question reste actuellement sans réponse. Dans la publication princeps de l'Intergroupe Francophone du Myélome, la del(1p32) a été observée chez 7 % à 8 % des patients et présente un impact pronostique presque identique à celui de del(17p) [32]. Enfin, s'il ne doit en rester qu'une, c'est bien la délétion du bras court du chromosome 17 [32]. Il s'agit sans aucun doute du facteur cytogénétique pronostique le plus puissant du myélome multiple [53]. Même si cette anomalie est reconnue par l'ensemble de la communauté scientifique, certains débats sont toujours ouverts. Le premier aborde la question de la cible moléculaire de cette délétion ; la plupart des études ont focalisé leur analyse sur le gène suppresseur de tumeur TP53, contenu dans la région délétée minimale, mais il est troublant d'observer que l'allèle TP53 restant n'est muté que chez seulement 30 % des patients, contrairement à ce que l'on observe dans les tumeurs solides [32]. Le deuxième débat, plus pratique, concerne l'importance de la taille du clone pour la valeur pronostique [32]. Afin de résoudre définitivement cette question, une méta-analyse de données européennes incluant

plus de 1 000 patients présentant une del(17p) à tous les niveaux a été réalisé. Cette étude a confirmé les données déjà anciennes de l'Intergroupe Francophone du Myélome [53], avec une valeur limite de 55-60 % par FISH [54]. Avec cette limite, la fréquence de del(17p) est de 7 à 8 % des patients. La conséquence pratique de cette valeur limite est la nécessité de quantifier toute délétion 17p par méthode FISH [32].

La prolifération tumorale est sous la dépendance de plusieurs facteurs de croissance dont principalement L'IL-6, produite surtout par l'environnement tumoral. L'IL-6 a un rôle majeur dans la survie et la prolifération des plasmocytes tumoraux, c'est le facteur de croissance le plus important des cellules myélomateuses [47]. La voie NF-kb impliquée dans la production d'Il-6 qui est une cytokine nécessaire à la croissance des plasmocytes tumoraux [47] .

1.3.3. Conséquences physiopathologiques

La prolifération non contrôlée des cellules myélomateuses a des conséquences diverses. Les principales conséquences physiopathologiques engendrées par le processus tumoral sont les suivantes [55]:

- **Atteintes osseuses**

Sa physiopathologie est celle d'une hyper résorption osseuse maligne ostéoclastique médiée par les plasmocytes tumoraux, qui inhibent par ailleurs les ostéoblastes. Elle fait du MM une maladie douloureuse, handicapante, se compliquant volontiers de fractures, dites « spontanées » ou « pathologiques » car survenant sans notion d'effort ou lors d'un effort minime [10]. L'infiltration plasmocytaire s'accompagne d'une résorption ostéoclastique et d'une inhibition de la fonction reconstructrice osseuse des ostéoblastes **[56]**La destruction osseuse observée au cours du MM se fait par l'intermédiaire des ostéoclastes de morphologie normale mais nombreux et très actifs. L'augmentation de l'activité de résorption osseuse est mise en évidence au contact des cellules myélomateuses

dans tous les cas de maladie active, indépendamment de la présence ou non d'images lytiques radiologiques. L'hyperrésorption ostéoclastique est précoce au cours du MM et initialement couplée à la formation osseuse. **[57]**. L'hypercalcémie, l'hypercalciurie, les fractures osseuses sont le reflet de l'hyperrésorption ostéoclastique **[58]**.

➢ Atteintes extra-médullaires

L'atteinte des autres organes est justifiée par un envahissement secondaire par des cellules myélomateuses. Il s'agit souvent d'atteinte des tissus mous, le plus souvent au niveau ORL (la tête, le cou), mais également hépatique, rénal ou d'autres tissus mous.

➢ Sang périphérique :

Les manifestations hématologiques sont fréquentes et secondaires à l'envahissement médullaire [7]. L'anémie, son origine est multifactorielle, liée à l'infiltration médullaire tumorale, à une augmentation de cytokines inflammatoires inhibant l'érythropoïèse ainsi qu'une production insuffisante d'érythropoïétine **[59]**, un phénomène d'hémodilution parfois observé, secondaire à la dysglobulinémie **[60,61]**. La leuco neutropénie et la thrombopénie sont rares au diagnostic mais fréquentes au cours de l'évolution, reflétant une importante masse tumorale [7].

➢ Protéines plasmatiques :

L'hypersécrétions d'immunoglobulines monoclonal entières entraine une hyperprotéinémie, hypervolémie, hypoalbuminémie [7].

➢ Anomalies Rénales :

L'atteinte rénale est le plus souvent secondaire à une tubulopathie myélomateuse (63 à 87 % des atteintes rénales). Il existe plusieurs types d'atteinte rénale :

❖ La tubulopathie myélomateuse :

C'est la plus fréquente et la grande pourvoyeuse de l'insuffisance rénale. Elle est caractérisée par la précipitation de cylindres intra-tubulaires (les tubules distaux),

ces derniers sont constitués de chaînes légères d'immunoglobulines monoclonales et de protéines de Tamm-Horsfall **[62,63].**

Elle peut être favorisée par d'autres facteurs : tels qu'une hypercalcémie, une déshydratation (fièvre, diarrhée, diurétiques), des médicaments néphrotoxiques (anti-inflammatoires non stéroïdiens, antibiotiques, produits de contraste iodés, etc), une infection des voies urinaires ou plus rarement une amylose rénale [7].

❖ L'amylose :

L'amylose survient dans 5 à 15% des cas environ, elle est observée plus souvent lors des myélomes à chaînes légère **[64]**. Elle entraîne des manifestations rénales (syndrome néphrotique), cardiaques (insuffisance cardiaque congestive), digestives (macroglossie , hémorragies), neurologiques (syndrome du canal carpien , neuropathies périphériques), hématologiques (déficit acquis en facteur X). Le pronostic est sombre **[65]**, et dans plus de 50% des cas , on retrouve un excès de plasmocytes médullaires, et la recherche d'une clonalité sur la moelle en immunohistochimie est le plus souvent positif **[66,67]**.

❖ Les Maladies des dépôts non amyloïdes d'immunoglobuline monoclonale (Monoclonal Immunoglobuline Deposition Disease) ou maladie de Randall :

Ce type d'atteinte est retrouvé chez 5% des patients atteints du myélome multiple à l'autopsie [7]. L'atteinte glomérulaire se caractérise par des dépôts monotypiques de chaînes légères, ou plus rarement de chaînes lourdes, le long des membranes basales des glomérules et de nombreux tissus **[66]**.

❖ Le syndrome de Fanconi :

Il est d'une fréquence sous-estimée au cours du myélome multiple, c'est une traduction clinique d'une atteinte tubulaire proximale, s'observe dans des myélomes peu agressifs à chaîne légère Kappa .Sa physiopathologie est liée à des

propriétés physicochimiques particulières des chaînes légères Kappa, dont la région variable semble utiliser deux gènes au sein d'un sous-groupe particulier VkI **[66]**.

1.4 DIAGNOSTIC POSITIF

1.4.1. Circonstances de découverte

Le myélome multiple est une maladie très « polymorphe», toutes les disciplines médicales peuvent être confrontées aux manifestations d'un myélome non connu [7]:

- Altération de l'état général
- Syndrome douloureux osseux,
- Syndrome anémique,
- Complications: infection, insuffisance rénale, complications
    - ❖ neurologiques (radiculalgies symptomatiques, compressions médullaires, syndrome de la queue de cheval…),
    - ❖ fractures pathologiques,
    - ❖ manifestation viscérale d'une amylose [7]
- Examen biologique systématique : découverte d'une augmentation de la vitesse de sédimentation (VS), d'une anomalie de l'hémogramme, d'un pic monoclonal à l'électrophorèse des protides, hypercalcémie symptomatique) **[68]**.

1.4.2. Manifestations cliniques

1.4.2.1 Les signes généraux

- l'asthénie,
- l'amaigrissement,

- la fièvre en dehors de toute infection, peuvent être révélatrice de la maladie **[69]**.

1.4.2.2 Atteinte osseuse

➢ Les douleurs osseuses

Les douleurs osseuses sont très fréquemment révélatrices de myélome. Elles sont présentes dans environs 2 sur 3 des cas au moment du diagnostic. Elles s'aggravent progressivement sans accalmie **[70]**, insomniantes et rebelles aux thérapeutiques **[71]**. Elles sont de type inflammatoire, localisées principalement au rachis ,au bassin et aux côtes, évocatrices quand elles sont diffuses. Les lésions lytiques du crâne sont fréquentes mais rarement symptomatiques **[68]**. Le MM est une maladie douloureuse, handicapante, se compliquant volontiers de fractures, dites « spontanées » ou « pathologiques » car survenant sans notion d'effort ou lors d'un effort minime [10]

➢ Les fractures pathologiques

Les fractures pathologiques sont fréquentes au cours de l'évolution de la maladie, spontanées ou provoquées par des traumatismes minimes [7]. Elles surviennent au niveau des os longs (humérus, fémur), des côtes, du sternum et surtout du rachis **[72]**. Les tassements vertébraux concernent environ 50 % des patients et peuvent être à l'origine de complications neurologiques, compressions radiculaires ou médullaires [10]

➢ Les tuméfactions osseuses

Beaucoup plus rares, elles sont souvent indolores ou peu sensibles, doivent être systématiquement rechercher, toute tuméfaction osseuse qui dure , doit faire penser au myélome**[73, 74]**. Elles sont parfois palpables sur les clavicules, le grill costal, le crâne, les os iliaques et les omoplates**[75]**.

➢ Les douleurs radiculaires

Elles affectent la région dorsale ou cervicale, elles sont dues à une lyse

vertébrale avec atteinte du mur postérieur et/ou infiltration tumorale intrarachidienne **[76]**. Elles doivent faire rechercher systématiquement une compression médullaire compliquant un envahissement épidural [**73**].

L'atteinte de la région lombaire se manifeste sous forme de sciatique ou de cruralgie rebelles au traitement, elles doivent faire rechercher un syndrome de la queue de cheval.

- **Manifestations articulaires [76,77].**

Elles sont exceptionnelles, peuvent être sous forme d'arthralgies inflammatoires. Elles correspondent soit à des lésions osseuses à proximité de l'articulation ou soit à des arthropathies métaboliques tels qu'un accès goutteux, une chondrocalcinose ou une infiltration amyloïde.

1.4.2.3 Atteinte rénale

L'insuffisance rénale est une complication fréquente du myélome, présente chez environ 50% des patients au diagnostic, à des degrés divers, aggrave le pronostic du myélome, sauf lorsqu'elle est réversible **[78,79]**. Un diagnostic précis de l'atteinte rénale est nécessaire pour adapter le traitement, surtout en cas d'IRA [7].

1.4.2.4 Atteinte médullaire

Les manifestations hématologiques sont fréquentes et secondaires à l'envahissement médullaire [7]. Elles peuvent être rencontrées au diagnostic de la maladie comme elles peuvent apparaître au cours de son évolution. L'anomalie constante est une anémie normochrome normocytaire, voire macrocytaire et arégénérative **[75]**.

- **Anémie, leucopénie, thrombopénie**

Cette anémie est présente dans plus de la moitié des cas au diagnostic et elle est constante au cours de l'évolution, entraînant une asthénie, une dyspnée d'effort, des précordialgies. L'étude cytologique des frottis sanguins peut révéler l'image classique d'hématies en rouleaux.

La leuco neutropénie et la thrombopénie sont rares au diagnostic mais fréquentes au cours de l'évolution, reflétant une importante masse tumorale [7]. Au cours de l'évolution, l'insuffisance médullaire peut s'installer jusqu' à une pancytopénie franche, résultat de l'augmentation de la masse tumorale et aggravée par les chimiothérapies reçues [7]. Il est très rare de constater au diagnostic et avec les techniques de routine, une plasmocytose sanguine, mais un faible contingent de plasmocytes circulants peut souvent être mis en évidence par des techniques plus sensibles [7]. En phase terminale du myélome multiple, une plasmocytose sanguine entre 1 et 20% est parfois présente **[60,61,80]**. Un syndrome d'hyperviscosité sanguine avec manifestations neuro -sensorielles n'est observé que dans les très fortes hyper protidémies **[81]** .

➢ Troubles de l'hémostase

Les troubles de l'hémostase n'ont de traduction clinique que tardive et inconstante dans 15% des cas **[64]**.

❖ Syndrome hémorragique

Il est principalement cutanéo-muqueux sous forme d'épistaxis ou de gingivorragie. Il semble d'autre part y avoir parfois des hémorragies rétiniennes que seul l'examen du fond d'œil permet de reconnaître**[73,82]**. Rarement il peut s'agit d'hémorragies digestives.

Les causes les plus importantes sont :

- La thrombopénie **[83]**.
- La thrombopathie [**7**].
- La présence d'un anticoagulant circulant dirigé contre le facteur VIII [**7**].
- Déficit électif du facteur X [**7**].

Ces manifestations hémorragiques sévères engagent parfois le pronostic vital **[84]**.

❖ Syndrome d'hyperviscosité

Il s'observe lorsque le taux du composant monoclonal sérique (IgA ou IgG) est très élevé mais reste rare dans le myélome multiple, ce qui s'explique par le fait que l'IgG (monomérique) et l'IgA (dimérique) ont un poids moléculaire plus faible que l'IgM (pentamérique) [**7**]. Ses signes cliniques sont neurosensoriels (troubles visuels ou auditifs), neuropsychiques (céphalées, vertiges, convulsions, coma) et hémorragiques (hémorragies au fond d'œil, épistaxis) [**7**]. En cas de suspicion clinique, le diagnostic est facilement confirmé par la réalisation en urgence d'un fond d'œil, retrouvant des lésions telles que des dilatations veineuses, des hémorragie rétinienne, des micro anévrismes, des exsudats et un œdème papillaire [**7**].

Un traitement par plasmaphérèse en urgence est indiqué en complément de la mise en place d'un traitement spécifique du myélome [**7**].

❖ Syndrome thromboembolique

Le risque thromboembolique est élevé (incidence entre 3 et 10 %) chez les patients atteints de myélome multiple et ce pour plusieurs raisons dont la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par les plasmocytes tumoraux, la présence d'une immunoglobuline aux propriétés prothrombotiques, l'âge souvent élevé des patients, l'utilisation de facteur de croissance érythropoïétique, une mobilité réduite liée aux complications osseuses et neurologiques, voire la présence d'un syndrome néphrotique chez certains patients [7]. Une cause majeure de maladie thromboembolique veineuse ou artérielle dans le myélome reste l'utilisation de chimiothérapie telle que les anthracyclines, la dexaméthasone à hautes doses et les IMiDs (thalidomide et lénalinomide). Une prévention du risque thromboembolique est nécessaire en cas d'utilisation de ces agents thérapeutiques [**85]**.

1.4.2.5 Atteintes neurologiques

➢ Les compressions médullaires ou radiculaires

Elles s'observent dans 10 à 15 % des cas. Elles s'expliquent soit par une ostéolyse vertébrale compressive, soit par une infiltration tumorale intrarachidienne sans ostéolyse [**86**]. Les tassements vertébraux sont parfois responsables de compression médullaire et /ou radiculaire [**66]**. Quel que soit leur mécanisme, elles grèvent lourdement le pronostic à court terme, nécessitant un diagnostic rapide puis un geste chirurgical à visée décompressive [**87]**.

➢ Les neuropathies périphériques [88,89]

❖ Neuropathie associée à une cryoglobuline : Il s'agit le plus souvent d'une neuropathie asymétrique des membres inférieurs, à prédominance sensitive, douloureuse. Elle est typiquement aggravée par le froid, et associée à d'autres manifestations de cryoglobulinémie tels qu'un purpura vasculaire ou un syndrome de Raynaud.

❖ Neuropathie amyloïde : Elle réalise une atteinte progressive, distale et symétrique, sensitivomotrice avec atteinte thermoalgique prédominante, et des manifestations dysautonomiques associées (hypotension orthostatique, diarrhée, troubles sexuels et vésicaux).

❖ Polyneuropathies des myélomes ostéo condensants : Il s'agit d'une polyradiculonévrite chronique, sensitivomotrice, bilatérale et symétrique, à prédominance distale. D'autres manifestations sont fréquemment associées, regroupées sous l'acronyme POEMS « *Polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal protein , skin changes* »

➢ **Atteintes neurologiques centrales :** elles sont exceptionnelles [7].

1.4.2.6 Les infections

Les infections peuvent être un mode de révélation du myélome multiple, qui n'est pas une hémopathie fébrile. Elles représentent une cause majeure de morbidité [**66**, **90**]. Les infections sont favorisées par l'hypogammaglobulinémie polyclonale. Les pneumopathies à *Streptococcus pneumoniae* restent la complication infectieuse la plus classique au cours du myélome multiple [**66**].

1.4.3. Manifestations biologiques

1.4.3.1 Spécifique

La détection du composant monoclonal dans le sang et les urines est souvent le point d'appel du diagnostic.

- **L'électrophorèse des protéines sériques**

montre :

- ❖ Une hyperprotidémie supérieure à 80 g/l voir 100g/l
- ❖ Un pic monoclonal, étroit, élevé, symétrique, à base étroite dans la région des gammas et parfois des bêta-globulines, entraînant une diminution des autres immunoglobulines [14].

- **Le myélogramme**

Il permet de retrouver une prolifération plasmocytaire supérieure ou égale à 10%, la normale étant inférieure à 5%. En cas de doute ou si la moelle est pauvre, il faudrait réaliser une biopsie ostéo médullaire qui retrouve des amas nodulaires correspondants à des nids de plasmocytes [14].

- **L'immunofixation des protéines sériques**

Elle permet de confirmer une anomalie détectée à l'électrophorèse des protéines permettant de définir l'isotype de la chaine lourde et de la chaine légère associée.

Le type kappa est deux fois plus fréquent que le type lambda. Elle visualise également le déficit en Ig normale associé [7].

➢ La protéinurie de Bence Jones

La protéinurie de Bence Jones est l'élimination urinaire des chaînes légères libres monoclonales, Cette élimination peut s'accompagner de l'excrétion de l'Ig monoclonale entière [7]. La recherche de la classique protéinurie thermolabile de Bence Jones a été remplacée par l'Immunofixation des protéines urinaires concentrées. On détermine le composant monoclonal sous forme d'immunoglobuline complète ou de chaînes légères λ et k. [7]

1.4.3.2 Non spécicique

➢ La Protéine C-Réactive

Il est le reflet direct de la production d'IL-6, elle appartient aux facteurs pronostiques liés à la malignité intrinsèque du clone [7]. Sa concentration sérique est corrélée à la survie et à l'activité proliférative des cellules myélomateuses [**91**]. Dans le myélome multiple, la CRP est significativement augmentée [**92**]. La CRP pourrait être un bon critère d'efficacité thérapeutique et surtout un indicateur sensible de rechute pour les MM mis en rémission [**93**]

➢ Le dosage de la β2-microglobuline

Protéine formée par une chaîne légère du système d'histocompatibilité de classe I présente dans toutes les cellules malades, est sécrétée par les cellules tumorales [**91**]. La β2-microglobuline est un facteur pronostique essentiel. Son élévation est liée à une forte masse tumorale, et corrélée à une survie plus courte [**91**].

➢ Le taux d'albumine

Une hypoalbuminémie inférieure à 29 g/L témoigne d'une maladie avancée. Ce paramètre est corrélé avec le taux de l'hémoglobine et l'immunoglobuline monoclonale, donc avec la masse tumorale [**94**].

➢ La calcémie

Le dosage de la calcémie fait partie des examens systématiques dans le bilan initial, et dans la surveillance du MM [7]. L'hypercalcémie représente une urgence médicale, elle est présente au moment du diagnostic chez environ 20% des patients. Elle est considérée comme la cause essentielle de l'insuffisance rénale au cours du MM. La calcémie est un bon témoin des lésions osseuses, bien qu'il n'existe pas de parallélisme strict entre ces deux paramètres [**95**]. C'est d'ailleurs un des éléments de la classification de Durie et Salmon [**94**].

➢ La fonction rénale

L'atteinte rénale est fréquente au cours du MM, et pose des problèmes de diagnostic et de choix thérapeutique [7]. Au diagnostic, l'insuffisance rénale est présente chez 20 à 56% des patients [**96**]. L'insuffisance rénale aggrave le pronostic du myélome, elle est associée à une mortalité et à une morbidité plus élevée [**96**,**97**]. Elle est plus fréquente dans le myélome multiple à chaînes légères isolées quel que soit le type Kappa ou Lambda [**92**].

➢ L'anémie

Elle est constamment régénérative, souvent normochrome normocytaire, plus rarement macrocytaire ou hypochrome et/ou microcytaire [7]. L'anémie est une caractéristique du MM. Bien que l'envahissement médullaire par les plasmocytes malins joue probablement un rôle direct, une inhibition spécifique de l'érythropoïèse par des cytokines du microenvironnement et par des phénomènes d'interactions cellulaires directes représente une explication certainement plus fonctionnelle [**98**].

➢ La leucopénie et la thrombopénie

Elles sont rares au diagnostic et de mauvais pronostic. Au cours de l'évolution, l'insuffisance médullaire peut s'installer jusqu'à une pancytopénie franche. Dans

de très rares cas, la NFS peut révéler la présence de 2G/L de plasmocytes ou de nombre de plasmocytes supérieure à 20% signe alors une leucémie à plasmocytes [7].

- **La vitesse de sédimentation**

La VS est le plus souvent élevée (> 50 mm à la première heure) ou très élevée (> 100 mm). Une VS > 120mm en dehors d'un contexte infectieux ou inflammatoire est très évocatrice de MM [**75**].

1.4.4. Manifestations radiologiques

1.4.4.1 Radiographie standard

Ils sont à la recherche de lésions osseuses à type de lacunes ou de géodes à l'emporte-pièce, d'ostéolyse ou d'ostéocondensation avec comme sièges de prédilection, le crâne, le bassin, le rachis, l'humérus et le fémur [14]. La localisation préférentielle est située sur la voûte crânienne, mais on peut également en retrouver sur les os longs, le bassin ou encore le gril costal [7]. On peut observer aussi une déminéralisation diffuse des os surtout du rachis dorso-lombaire avec déformation et tassement des vertèbres [14]. Les clichés standards ont une bonne spécificité mais il faut une destruction d'au moins 50% de la trame osseuse pour que l'ostéolyse soit visible sur les radiographies, ce qui leur confère une faible sensibilité. D'autres techniques d'exploration sont donc parfois nécessaires [7].

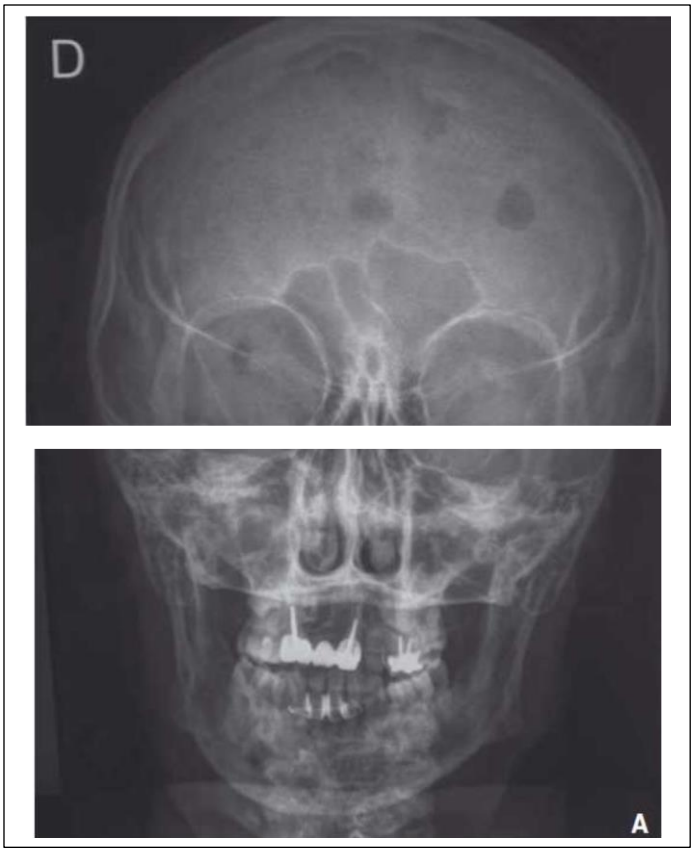


Figure 2: radiographie de crâne de face montrant de multiple géodes [7]

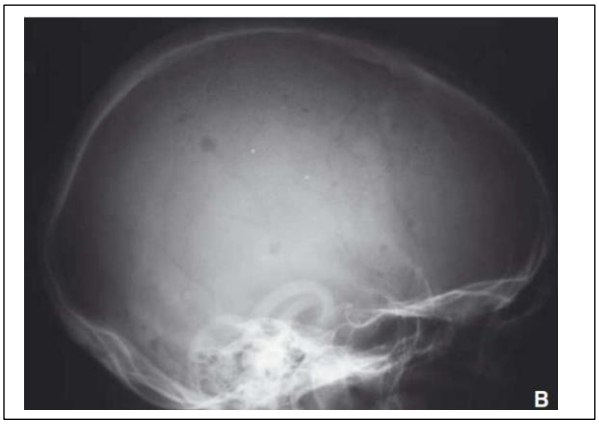


Figure 3: radiographie de crane de profil montrant de multiples géodes [7]

1.4.4.2 Tomodensitométrie (TDM) osseuse

La TDM osseuse permet de détecter une ostéolyse à un stade précoce et d'estimer aussi le risque de fractures. Elle détecte les petites lésions ostéolytiques et est particulièrement utile pour examiner l'os cortical. Sa sensibilité et sa spécificité sont meilleures que la radiographie standard [**99**].

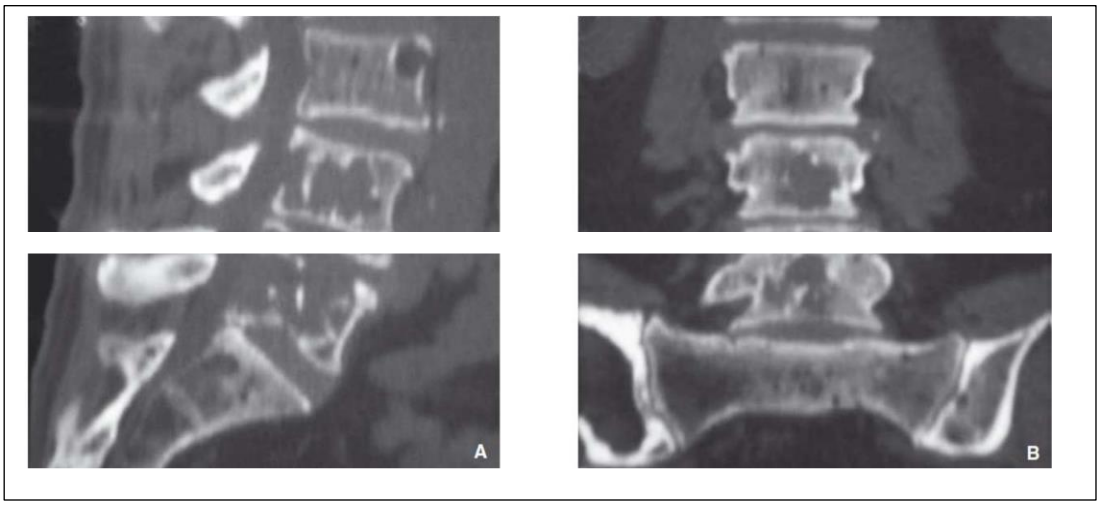


Figure 4 : tomodensitométrie lombaire montrant une lyse étagée des corps vertébraux de L3, L4 et L5 (A). Atteinte du mur postérieur de L5. Volumineuse lésion lytique de l'aile iliaque droite (B) [7].

1.4.4.3 Imagerie par résonance magnétique (IRM) :

L'IRM est l'examen le plus performant pour l'étude de l'infiltration médullaire, pour l'exploration du rachis et particulièrement des structures nerveuses, mais aussi les lésions infra radiographique et infra TDM surtout dans les formes ostéoporotiques [7]. Les anomalies observées sont liées au remplacement de la graisse de la moelle osseuse normale par une infiltration cellulaire [7]. Les lésions myélomateuses en IRM apparaîssent en hyposignal T1, en hypersignal plus ou moins important en T2 et short tau inversion recovery (Stir); les lésions fixent le gadolinium ; l'aspect particulier de lésions en « cocarde » à centre hypo-intense en pondération T1 avant et après injection de gadolinium a été décrit et semble assez évocateur du myélome [7].

1.4.5. Critères diagnostiques

Les critères diagnostiques du MM ont été actualisés en 2003 par le « International Myeloma Working Group » ce qui a permis une simplification et beaucoup plus de clarté dans ce domaine [2]. Ils ont été mis à jour en 2014, incluant de nouveaux marqueurs biologiques et radiologiques dans la définition du myélome multiple (critères SLiM CRAB) [5]. Cette mise à jour a pour but d'adapter les critères diagnostiques aux réponses thérapeutiques dans l'évolution de la maladie. A ce jour, le MM est défini par la présence de plus de 10 % de plasmocytes à l'évaluation médullaire (ou d'une infiltration plasmocytaire monotypique sur une biopsie) ou d'une immunoglobuline monoclonale sérique quantifiée à plus de 30 g/L ou d'une protéine monoclonale urinaire quantifiée à plus de 500 mg/24h, et la présence d'au moins un critère CRAB ou SLIM [5]. Sont compris parmi les critères CRAB :

- Hypercalcémie : calcémie supérieure à 0,25 mmol/L ou à 1 mg/dL (supérieure à la limite supérieure de la normale qui est 2,75 mmol/L ou 11 mg/dL) [**100**] ;
- Insuffisance rénale : clairance de la créatinine <40 mL par min ou créatinine sérique >177 µmol/L (>2 mg/dL) [**100**].
- Anémie : taux d'hémoglobine de 20 g/L inférieur à la limite inférieure de la normale, ou taux d'hémoglobine <100 g/ L [**100**] ;
- Lésions osseuses : une ou plusieurs lésions ostéolytiques à la radiographie squelettique, à la TDM ou à la TEP-TDM [**100**].
- Sont compris parmis les critères SliM :
- plasmocytose médullaire ≥ 60 % [**101]**
- rapport sérique de chaînes légères libres impliquées sur chaînes légères libres non impliqué ≥ 100 dans le sang [**101]**
- plus d'une lésion focale ≥ 5mm à l'IRM [**101**].

Le MM est toujours précédé d'une phase asymptomatique. Il s'agit de la MGUS, retrouvée chez plus de 3 % de la population de plus de 50 ans et jusqu'à 10 % de la population de plus de 80 ans . Elle est définie par la présence d'une protéine monoclonale sérique inférieure à 30 g/L et d'une plasmocytose médullaire inférieure à 10 % en l'absence d'atteinte d'organe (absence de critère CRAB). On évalue le risque de progression en MM à 1 % par année d'évolution [5].

On définit un stade plus intermédiaire dans l'oncogenèse du MM : le stade de myélome multiple asymptomatique, ou indolent (*smoldering multiple myeloma*, SMM). Il reprend les critères diagnostiques du MM tout en excluant les critères de traitement (critères CRAB et SLiM). Le risque de progression en myélome symptomatique est estimé à 10 % par an les cinq premières années, puis 3 % par an les cinq années suivantes puis 1,5 % par an à partir de la dixième année [5].

Tableau I : Critères diagnostique du MM, MMI et GMSI

Type de MM	Critères
Myélome multiple symptomatique	Plasmocytose médullaire ≥10 % **ET** présence d'au moins 1 critère CRAB **ET/OU** présence d'au moins 1 critère SliM Plasmocytose médullaire ≥60 % et absence de critère CRAB et/ou plus d'une lésion focale à l'IRM
Myélome multiple asymptomatique	Plasmocytose médullaire ≥10 % et ≤60 % **ET/OU** immunoglobuline monoclonale ≥30g/L **ET/OU** protéinurie de Bence-Jones ≥500mg/24h **ET absence de critère CRAB ou SLiM**
GMSI	Plasmocytose médullaire ≤10 % **ET** immunoglobuline monoclonale ≤30g/L **ET absence de critère CRAB ou SLiM**

1.4.6. Facteurs pronostiques

Malgré une survie médiane atteignant 10 ans chez les sujets éligibles à une intensification thérapeutique [**102**] et une survie médiane supérieure à 5 ans chez les sujets inéligibles à une intensification [**103**], le pronostic des patients est hétérogène. Certains patients décéderont en quelques mois alors que d'autres survivront plus de 20 ans [**104**]. Cette hétérogénéité résulte de facteurs liés au patient, tels que l'âge et les comorbidités et de facteurs liés à la maladie elle-même tels que les anomalies cytogénétiques [**5**].

1.4.6.1. Facteurs pronostiques liés au patient

L'un des facteurs les plus importants est l'âge du patient, qui, avec ses comorbidités, détermineront l'éligibilité à un traitement intensif par une chimiothérapie myéloablative suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques ainsi que la tolérance aux différentes lignes thérapeutiques [5]. L'état général du patient, évalué par le Performance Status de l'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), est également prédictif de la survie [5].
La *frailty* (fragilité) des patients est également un facteur important à évaluer. Des scores de *frailty* ont été établis, notamment par l'IMWG en 2015, prenant en compte l'âge du patient, ses comorbidités définies par le score de Charlson, ainsi que deux scores évaluant les activités de la vie quotidienne du patient : le *Katz basic Activities of Daily Living (*ADL*) scale* et l*'Instrumental Activities of Daily Living scale (*IADL*)* [**105**].

1.4.6.2. Facteurs pronostiques liés à la maladie

Historiquement, un premier score pronostique, établi en 1975 par Salmon et Durie, définissait 3 groupes pronostiques en fonction du taux de l'immunoglobuline, l'hémoglobinémie, la calcémie, la présence de lésions osseuses et la quantification de la protéinurie de Bence Jones. Il n'est actuellement plus utilisé [**106**]

Un deuxième score pronostique, l'*International Staging System* (ISS), a été établi en 2005 par l'IMWG. Son utilisation se base sur 2 examens biologiques : la β2-microglobulinémie et l'albuminémie, réalisés en routine [**107**]. Celui-ci a été révisé en 2015 (*Revised ISS*, R-ISS), en incorporant le taux de LDH ainsi que trois (3) anomalies cytogénétiques, que sont les t(4 ;14), t(14 ;16) et la del(17p), et permettant de distinguer trois (3) groupes pronostiques avec une survie globale à 5 ans de 82 % pour le R-ISS I, 62 % pour le R-ISS II et 40 % pour le R-ISS III [51].

Tableau II : Score pronostique international (ISS*) [107]

	Stade I	Stade II	Stade III
Critères	β2-microglobuline < 3,5 mg/L et Albumine > 3,5 g/dl	β2-microglobuline < 3,5 mg/L et Albumine < 3,5 g/dl ou 3,5 mg/L < β2-microglobuline < 5,5 mg/L	β2-microglobuline > 5,5 mg/L
Survie médiane	62 mois	44 mois	29 mois

L'insuffisance rénale, pouvant être présente au diagnostic ou à la rechute, est un facteur pronostique de la survie globale des patients [5]

La cytogénétique a pris une part prépondérante dans le pronostic des patients. En plus des trois (3) anomalies caryotypiques de mauvais pronostic prises en compte dans le score R-ISS, d'autres anomalies, notamment des altérations du nombre de

copie intéressant le chromosome 1 ont également un fort impact pronostique négatif sur la survie globale des patients [**108**, **109**]. C'est pourquoi l'Intergroupe Francophone du Myélome (IFM) a proposé en 2019 un score pronostique pondéré en fonction de 6 anomalies cytogénétiques, recherchées par séquençage nouvelle génération (*Next Generation Sequencing*, NGS), avec 5 facteurs pronostiques négatifs qui sont la del(17p) dans plus de 55 % des plasmocytes, la t(4 ;14), le gain1q, la del(1p32) et la trisomie 21, et 1 facteur pronostique favorable qui est la trisomie 5 [**110**].

D'autres facteurs actuellement émergents sont en cours d'évaluation et viendront affiner ces scores pronostics, comme la présence et le nombre de cellules plasmocytaires circulantes, l'atteinte extramédullaire, l'amplification de 1q (≥4 copies) et la mutation de tp53 [**111**,**112**].

La réponse au traitement est également un facteur pronostique majeur du myélome multiple. Cette réponse, pouvant être définie par sa cinétique, sa profondeur et sa durée, introduit la notion de risque dynamique, évoluant avec le temps [5].

Tableau III : Les principaux facteurs pronostiques biologiques et cytogénétiques décrits dans le MM [53,107].

Paramètres	Impact pronostique
β2-microglobuline élevée	Défavorable +++
Albuminémie basse (< 35g/l)	Défavorable ++
CRP élevée	Défavorable ++
Anémie (<10g/dl)	Défavorable ++
Thrombopénie (<130G/l)	Défavorable ++
t(4 ;14)	Défavorable +++
del (17p)	Défavorable +++
t(14,16)	Défavorable +++
Index de prolifération élevé	Défavorable +++
Caryotype anormal	Défavorable +++
Hyperdiploïdie	Favorable +

1.4.7. Diagnostic différentiels

1.4.7.1. Amyloïdose primaire

L'amyloïdose primaire ou amyloïde AL est une maladie primitive et le diagnostic de myélome doit être écarté [**114**, **115**]. Elle correspond à des dépôts dans les tissus, d'une substance protéique fibrillaire amorphe, constituée en partie des chaînes légères d'une immunoglobuline monoclonale de type lambda dans deux tiers des cas. De l'amyloïde AL peut se déposer dans les tissus dans le cadre d'un myélome multiple, d'un lymphome lympho-plasmocytaire ou d'une gammapathie monoclonale ne remplissant pas les critères du myélome [7]. L'amylose AL est une maladie « systémique » pouvant toucher tous les organes, principalement le rein, le cœur, le système nerveux périphérique, le tube digestif et les articulations [7]. Le diagnostic d'amyloïdose peut être fait sur des

prélèvements cytologiques, mais sa typisation comme amyloïdose AL requiert des biopsies tissulaires permettant une étude immunohistochimique [7]. Cependant, une amylose AL peut compliquer l'évolution de 5—10 % des myélomes [7]. L'amyloïdose associée au myélome multiple est irréversible, mais peut être stabilisée par la chimiothérapie [7].

1.4.7.2. Lymphome lymphoplasmocytaire ou macroglobulinémie de Waldenström

La présence d'une IgM monoclonale est évocatrice d'une macroglobulinémie de Waldenström.Cette affection se distingue du myélome multiple par une infiltration lymphoplasmocytaire localisée à la moelle osseuse, aux ganglions lymphatiques et à la rate [7]. Des taux élevés de macroglobuline (immunoglobuline monoclonale de type IgM) favorisent l'apparition d'un syndrome d'hyperviscosité avec des manifestations oculaires et neurologiques souvent sévères. Les lésions osseuses sont exceptionnelles [7].

1.4.7.3. Maladies des chaînes lourdes

Il s'agit d'hémopathies lymphoïdes malignes B rares dont le clone malin excrète exclusivement des chaînes lourdes isolées γ : associé à une prolifération lymphoplasmocytööaire, α : infiltration diffuse du grêle, μ :souvent associé à une LLC. Ces maladies sont diagnostiquées par l'immunoélectrophorèse [7].

1.4.7.4. Plasmocytoses réactionnelles

Il s'agit en règle générale de plasmocytes polytypiques, dont le caractère polyclonal peut être démontré par immunohistochimie [7]. Toutefois, lors de certaines anomalies immunitaires ou maladies infectieuses (par exemple : infection HIV, tuberculose), des immunoglobulines oligoclonales , habituellement en faibles quantités et souvent transitoires, peuvent être décelées par l'immunofixation [7].

1.5 TRAITEMENT

1.5.1. But

Le myélome multiple reste jusqu'à ce jour une maladie incurable malgré les nombreux progrès thérapeutiques, cependant ces deux dernières décennies ont été le témoin d'un allongement très significatif de la survie des patients [32].

Les objectifs thérapeutiques sont :

- la prolongation de la survie sans progression (SSP) ainsi que ;
- la survie globale (SG) [**116**],
- améliorer la qualité de vie des patients.
- prévenir et/ou traiter les complications

L'apparition de nouveaux agents, tels que les inhibiteurs du protéasome et les immunomodulateurs, constitue un réel progrès dans la prise en charge du myélome multiple [**117**].

La survie du myélome multiple étant corrélée au degré de réduction tumorale, l'objectif essentiel des nouvelles stratégies thérapeutiques est l'obtention de réponses complètes (RC) ou de très bonnes réponses partielles (TBRP) [**117**].

1.5.2. Moyens

1.5.2.1. Médicamenteuses

- **Les agents alkylants**

le melphalan était une molécule essentielle dans la prise en charge du myélome multiple que ce soit à dose intensive chez le sujet jeune ou à faible doses et en association chez le sujet âgé [2].

Le cyclophosphamide est un agent alkylant n'ayant pas de résistance croisée avec le melphalan, dont il constitue une alternative [7]. Il était utilisé en association en traitement d'induction ou en progression [2]

➢ Les corticostéroïdes

Les corticostéroïdes font partie intégrante de tous les traitements dans le myélome multiple, le plus souvent sous forme de Dexaméthasone [2]. L'utilisation de la dexaméthasone à fortes doses est logique en raison de son action proapoptotique sur les plasmocytes et par ses effets d'hypercatabolisme protéique [**118**].

➢ Les inhibiteurs du protéasome

Il s'agit du bortezomib, du carfilzomib et de l'ixazomib. L'inhibition du protéasome (qui assure la dégradation des protéines non fonctionnelles) conduit à une accumulation intracellulaire de protéines résistantes à la dégradation, à une inhibition du facteur transcriptionnel NF-kB et à un arrêt du cycle cellulaire puis à l'apoptose des cellules myélomateuses par un stress cellulaire[2, 5].

Le bortezomib chef de file des inhibiteur du protéasome, son action est complexe, associant un effet cytotoxique sur les cellules myélomateuses, et des effets sur le microenvironnement tumoral et l'angiogenèse. Le bortezomib est un inhibiteur puissant de la voie NF-kb impliquée dans la production d'Il-6, cytokine nécessaire à la croissance des plasmocytes tumoraux [5, 7]. initialement indiqué en situation de rechute, s'est rapidement imposé en association dès la première ligne de traitement [5].

Le carfilzomib, inhibiteur irréversible du protéasome et l'ixazomib, inhibiteur réversible du protéasome ayant l'avantage d'une prise orale ont une indication lors de la rechute [5].

➢ Les immunomodulateurs «imids»

Il existe actuellement trois (03) IMIDs utilisés en pratique courante : le thalidomide, le lenalidomide et le pomalidomide. Les deux premières molécules sont indiquées surtout en première ligne et la dernière dans les situations de rechute. Ce sont des agents antiangiogéniques très efficaces dans le myélome multiple. Ces agents agissent non seulement en inhibant l'angiogenèse mais surtout en induisant l'apoptose des cellules myélomateuses, en réduisant leur adhésion aux cellules stromales de l'environnement médullaire et en inhibant la sécrétion de facteurs de croissance, de survie et de migration des cellules malignes [2].

➢ Les anticorps monoclonaux

L'immunothérapie, développée durant les années 2010 cible spécifiquement le plasmocyte. Le daratumumab est un anticorps monoclonal humanisé ciblant CD38 (glycoprotéine exprimée par les plasmocytes). Son effet anti tumoral est lié à l'activation de la cytotoxicité cellulaire dépendante de l'anticorps et du complément et de la phagocytose dépendante de l'anticorps. Une activité antitumorale indirecte est également décrite, liée à l'élimination de cellules immunosuppressives du microenvironnement médullaire exprimant le CD38 (lymphocytes T régulatrices, B régulatrices et cellules myéloïdes suppressives) et permettant de restaurer une réponse immunitaire liée aux lymphocytes T CD8 cytotoxique [5]. L'isatuximab est un second anticorps monoclonal anti-CD8 [5].

➢ Les anthracyclines

La doxorubicine reste utilisée en association dans certains régimes de rattrapage [2].

➢ Les bisphosphonates

Les bisphosphonates réduisent les complications osseuses dans le MM et diminuent en particulier les fractures vertébrales [2]. Un effet antitumoral est également attribué aux bisphosphonates par le biais de différents mécanismes: induction de l'apoptose, modulation de molécules d'adhésion et expansion de lymphocytes T cytotoxiques [2]. Leur utilité en parallèle au traitement est indiscutable et la récente large revue Cochrane de 2012 n'a pas montré de supériorité des non-aminobisphosphonates mais probablement une supériorité du zoledronate [2].

➢ Les alcaloïdes

La Vincristine est le principal alcaloïde utilisé dans le traitement du myélome multiple.

➢ Les antalgiques

Les antalgiques sont utilisés dans la prise en charge de la douleur afin de les calmées.

1.5.2.2. Non médicamenteuses

➢ Radiothérapie

Elément important du traitement du myélome multiple. Elle est utile sur certaines localisations osseuses comportant un risque évolutif particulier et assure généralement un bon effet antalgique.

➢ La greffe de moelle osseuse

- L'autogreffe
- L'allogreffe

1.5.3. Indications

- En cas de gammapathie monoclonale sans signe clinique, l'abstention thérapeutique et la surveillance sont de règle
- Il est recommandé de traiter si le composant M est élevé et/ou si des problèmes cliniques sont apparus ou sont imminents.
- Le traitement devient indispensable lors d'ostéolyses, d'insuffisance rénale, de valeurs réduites de la NFS (anémie, neutropénie, etc) d'hypercalcémie, de lésions nerveuses ou autres lésions significatives d'un tissu ou d'un organe, causées par le myélome multiple ou les protéines myélomateuses.
- Ia radiothérapie est nécessaire dans le plasmocytome solitaire, dans les risques de fractures et dans les compressions médullaires.
- L'anémie et la thrombopénie peuvent être corrigées par les transfusions sanguines.
- La plasmaphérèse est indiquée devant l'existence de signes importants d'hyperviscosité sanguine.
- Le recours à de fortes doses de Furosémide, à des corticoïdes, à la calcitonine, voire la mithramycine s'impose en cas d'hypercalcémie importante.
- Les Biphosphonates sont utilisés pour réduire les lésions osseuses ostéolytiques [14].
- En cas de compression médullaire, la laminectomie, la radiothérapie en urgence, le corset ou tout appareil orthopédique seront nécessaires.
- En cas d'insuffisance rénale chronique, la dialyse péritonéale ou l'hémodialyse sont bénéfiques.
- Une antibiothérapie à large spectre est rapidement mise en route en cas d'infections, de fièvre inexpliquée ou de leuconeutropénie.
- L'intensification thérapeutique

L'éligibilité à un traitement intensif est déterminée en premier lieu par l'âge du patient (≤65 ans voire 70 ans en fonction de l'état général du patient) puis par ses comorbidités [7].

La séquence de traitement consiste en une induction [**119**, **120**] suivie d'une intensification par chimiothérapie haute dose suivie d'une autogreffe de CSH, d'une consolidation [**121**] puis d'une maintenance par lenalidomide [**122**,**123**].

Le traitement d'induction (VTD : bortezomib, thalidomide, dexaméthasone, VRD : bortezomib, lénalidomide, dexaméthasone- ou VCD : bortezomib, cyclophosphamide, dexaméthasone) permet d'obtenir un taux de réponse globale≥80% et un taux de réponse complète de 30%. La seule étude prospective comparant des schémas utilisant 3 agents a été réalisée par l'intergroupe Francophone du Myélome (IFM) ; la combinaison VTD s'est révélée supérieure au VCD en termes de taux de réponse [**124**]

1.6 EVOLUTION

1.6.1. Clinique

L'évolution clinique sera évaluée par l'amélioration de l'état général, la rémission progressive des douleurs osseuses ainsi que des autres manifestations cliniques. L'état général sera apprécié grâce à l'évaluation temporaire de l'indice de performance de l'OMS.

Pour l'ensemble des patients atteints de myélome multiple, tous stades confondus, la médiane de survie est de 3 ans [**125**]. Les médianes de survie sont respectivement supérieures à 60 mois, de 41 mois et de 23 mois pour les stades I, II et III [**125**]

1.6.2. Paraclinique

L'évolution sera également fonction des résultats de certaines analyses à savoir:

- Analyses sanguines : un hémogramme régulier, un bilan hépatique, une électrophorèse des protéines sériques, un dosage de ß2-micro globuline sérique, un dosage de la C- Réactive Protéine, une calcémie,
- Analyses urinaire : protéinurie des 24h à la recherche d'albumine, une recherche de protéines de Bence Jones dans les urines de 24 heures.
- L'imagerie osseuse : radiographie du squelette, une IRM ou un TDM au besoin.

L'importance du suivi de l'évolution se retrouve dans la surveillance de la régression de la symptomatologie d'origine.

1.6.3. Complications

- **Osseuses :** une ostéolyse entrainant des fractures pathologiques
- **Hématologique :** cytopénie (anémie, leucopénie, thrombopénie), syndrome hémorragique
- **Rénales :** atteinte fonctionnelle par déshydratation, atteinte tubulo-intestitielle, atteinte glomérulaire, insuffisance rénale.
- **Infections :** pneumopathies, virose, autres foyers infectieux (digestive, urinaire, …), septicémie.
- **Neurologique :** atteinte médullaire, neuropathies périphériques
- **Syndrome d'hyperviscosité**
- **L'hypercalcémie**
- **l'amylose**

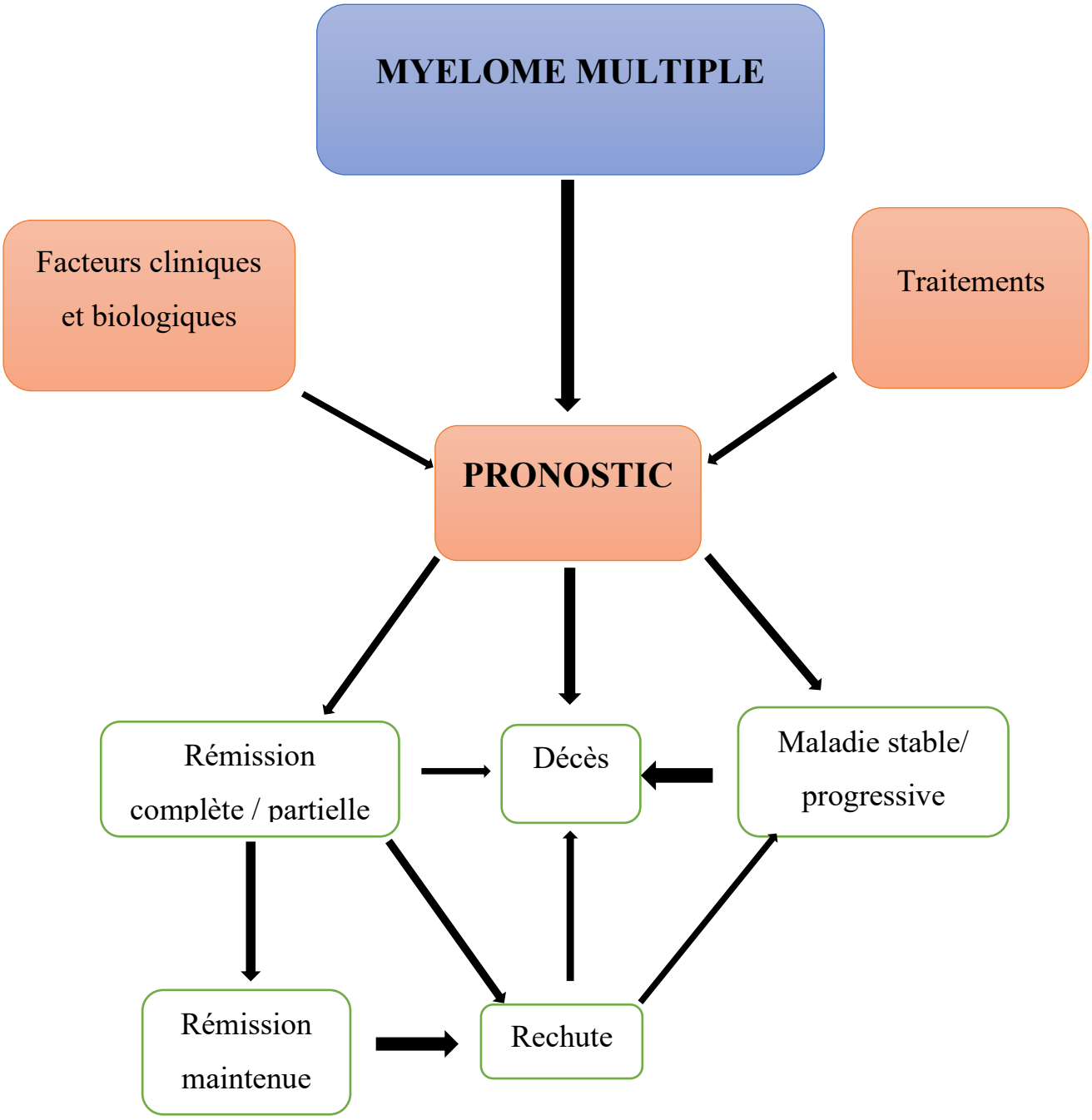


Figure 5 : Cadre conceptuel du pronostic du myélome multiple

CADRE ET METHODE D'ETUDE

2. CADRE ET METHODE D'ETUDE

2.1 CADRE D'ETUDE

L'étude a eu pour cadre les unités de consultation et d'hospitalisation de la Clinique Universitaire des Maladies Du Sang et d'Hématologie (CUMASH) du Centre National Hospitalier et Universitaire Hubert Koutoukou Maga (CNHU – HKM).

2.1.1. Présentation du CNHU-HKM

Il a été créé en 1962 sous le nom d'« hôpital 350 lits » par la loi n° 60-32 du 30 octobre 1962 et il devint l'hôpital autonome de Cotonou en 1963. En 1966, il changea de statut et prit le nom de Centre National Hospitalier de Cotonou par le décret n°490 du 21 décembre 1966.

Plus tard, la création de l'Université Nationale du Bénin lui conféra le nom de Centre National Hospitalier Universitaire par le décret n°73/008 du 10 janvier 1973. Il prit le statut d'Office à caractère social et scientifique le 13 mai 1991 et est doté de la personnalité juridique et de l'autonomie financière. Il fut rebaptisé le 03 décembre 2001 par l'appellation Centre National Hospitalier Universitaire Hubert KOUTOUKOU-MAGA (CNHU-HKM). Selon le décret Nº 2022 - 526 du 07 septembre 2022 l'Hôpital d'instruction des Armées de Cotonou est fusionné par absorption au Centre national hospitalier universitaire Hubert Koutoukou MAGA.

2.1.2. Missions du CNHU-HKM

Les missions du CNHU HKM sont :

- D'assurer en permanence l'accueil et les soins : le CNHU-HKM est doté d'une infrastructure lui permettant :

❖ L'accueil et le traitement des urgences par l'intermédiaire de la Clinique Universitaire d'Accueil des Urgences (CUAU), du Service Polyvalent d'Anesthésie-Réanimation et des Services de Médecine ;

❖ L'accueil des consultants dans les Services de consultations externes ;

❖ L''hospitalisation des malades et parturientes dans les différents services.

- Assurer une mission de formation :

❖ La formation clinique des étudiants et des médecins spécialistes en médecine, chirurgie, gynécologie, pédiatrie, assurée par l'ensemble des services ;

❖ La formation du personnel paramédical, assurée par l'Institut National Médico-Social

- Assurer la recherche en liaison avec la Faculté des Sciences de la Santé.

2.1.3. Présentation de la Clinique Universitaire des Maladies du Sang et d'Hématologie (CUMASH)

La Clinique Universitaire des Maladies du Sang et d'Hématologie (CUMASH) du Centre National Hospitalier et Universitaire Hubert K. MAGA de Cotonou est située dans le deuxième bâtiment à droite après l'entrée principale de l'hôpital et la banque de sang. Elle permet la prise en charge des affections liées au sang. Elle comporte un (01) hôpital du jour constitué de six (06) lits, six (06) salles d'hospitalisations d'une capacité de seize (16) lits, trois (03) salles de consultation, une (01) salle de soins. Le personnel de cette clinique est composé de cinq (05) hématologues, deux (02) médecins généralistes, sept (07) infirmiers, six (06) aides-soignants.

2.2 METHODE D'ETUDE

2.2.1 Type d'étude

Il s'agissait d'une étude de cohorte concernant les malades suivis à la clinique universitaire des maladies du sang et d'hématologie (CUMASH) du CNHU-HKM pendant la période d'étude.

2.2.2 Période d'étude

Cette étude s'est étendue sur une période de dix (10) ans allant du 1erOctobre 2013 au 30 septembre 2023.

2.2.3 Population et schéma d'étude

La population d'étude était constituée de l'ensemble des patients chez qui le diagnostic de MM a été retenu et qui ont été traité à la CUMASH.

Les cas de myélome multiple avant 2018 recevaient principalement les anciens protocoles (MP, VAD, CMP) en première ligne alors que les nouveaux malades reçu après cette période recevaient principalement les nouveaux protocoles (VTD, VRD, CTD, CRD, VCD).

Nous avons organisé les malades en deux bras :

- Bras 1 : patients recevant les nouveaux protocoles en première ligne
- Bras 2 : les patients ayant reçu les anciens protocoles en première ligne.

Ces deux bras ont été comparé suivant leur statut décédé ou non à 6 mois, à 12 mois, à 18 mois, à 24 mois, à 36 mois, à 48 mois et à 60 mois.

2.2.3.1 Taille de l'échantillon

Il s'agissait de tous les patients suivis et traités pour MM à la CUMASH.

2.2.3.2 Critères d'éligibilités :

❖ Critères d'inclusions

- Patients chez qui le diagnostic de myélome multiple a été posé ;
- Patients ayant un dossier médical complet et exploitable ;

❖ Critères de non inclusions

- Dossier médical non retrouvé ;
- Autres hémopathies malignes

❖ Critères d'exclusion

- Patient non traité

2.2.3.3 Variables étudiées :

❖ **Variable dépendante** : il s'agit du pronostic dont le critère d'évaluation est le décès. Le malade peut être décédé ou non.

❖ **Variables indépendantes** :

- Variables socio-démographiques

Age, sexe, nationalité, profession, département de résidence, ethnie, niveau d'étude, situation matrimoniale.

- Variables cliniques

o Variables liés au parcours du patient : nombre de clinique parcouru, délai de consultation (délai entre le début des symptômes et la première consultation), âge de début des symptômes, type d'automédication, recours à la médecine traditionnelle, recours à la médecine moderne, type de professionnel consulté, délai entre le début des symptômes et le diagnostic ;

o Variables liées aux antécédents :

- Antécédents médicaux (VIH, Drépanocytose, IR, autre),
- Antécédents familiaux de MM (degré de parenté s'il y a lieu),
- Antécédents familiaux de cancer (degré de parenté s'il y a lieu),
- Facteurs de risques : expositions à des toxiques (benzènes, pesticides, herbicides, pétrole et dérivés du pétrole) et à des radiations ionisantes.

o Circonstances de découverte : référé par un confrère ou venu de lui-même devant une plainte fonctionnelle (douleurs osseuses, impotence fonctionnelle, fractures pathologique, boiterie à la marche, dyspnée) devant une plainte générale (asthénie, pâleur cutanéo-muqueux, anorexie, amaigrissement) devant une complication (fractures pathologiques, anémie, comma, insuffisance rénale) fortuite.

o Signes généraux au diagnostic : asthénie, amaigrissement, anorexie, fièvre, poids, taille, IMC, Performans Statut OMS

o Manifestations ostéoarticulaires : douleurs osseuses, impotence fonctionnelle, boiterie à la marche, tuméfactions osseuses, fractures pathologique.

o Manifestations Neurologiques : radiculalgie, paresthésie, paraparésie, paraplégie, hémiplégie, tétraplégie, compression médullaire, syndrome de queue de cheval, coma, convulsion.

o Manifestations cardiovasculaires : dyspnée, palpitation, étourdissement, syncope, vertige.

o Manifestations pulmonaires : toux, polypnée, bradypnée.

o Manifestations hématologiques : épistaxis, gingivorragie, hémorragie rétinienne, syndrome anémique, syndrome infectieux.

o Manifestations digestives : nausées, vomissements, dysphagie, hépatomégalie, splénomégalie.

o Manifestation urinaire : syndrome polyuro-polydipsique

o Autres manifestations

- Variables paracliniques :

- Biologiques :
  - Hématologique : la vitesse de sédimentation, résultats de l'hémogramme et du myélogramme
  - Biochimique : résultats de : calcémie, phosphorémie, urémie, créatininémie, clairance de la créatininémie (Cockcroft), albuminémie, protéinurie des 24h, protéines de Bences Jones, électrophorèse des protéines sériques, immunoélectrophorèse des protéines plasmatiques, CRP
  - Histopathologiques : résultats de la biopsie ostéomédullaire, résultats de la biopsie des lacunes et des tuméfactions osseuses.
- Radiologiques :
  - Types d'imagerie : radiographies standards, TDM, IRM
  - Types lésionnels : lésions ostéolytique, tassement vertébral, fractures pathologiques, géodes à l'emporte-pièce, autre

❖ Variables liées à la stadification

- Classification de Salmon et Durie,
- Béta 2 microglobulinémie,
- Résultat du caryotype médullaire

❖ Variables liées à la thérapeutique :

- Délai d'initiation du traitement,
- Protocole thérapeutique : type, nombre de cures, évènements majeurs après cure, traitement d'entretien

2.2.4 Définition opérationnelle des variables (voir Annexe)

2.2.5 Technique et outil de collecte

La collecte des données s'est effectuée à l'aide de KoboCollect en se basant sur les informations des registres de la CUMASH ainsi que des dossiers des patients retenus.

2.2.6 Technique d'analyse des données

Dans le cadre de l'analyse des données, les étapes suivantes ont été suivies :

- La codification des variables retenues,
- La saisie informatique des données codifiées,
- La sortie et la correction des erreurs,
- La validation de données.

La saisie des données et les différents programmes de contrôle ont été réalisées à l'aide de KoboCollect. L'analyse des données a été réalisée à l'aide de KobotoolBox.

Les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentage et les variables quantitatives ont été exprimées par des moyennes assorties d'intervalle de confiance. Le test de Khi carré a été utilisé pour la comparaison des proportions et le test exact de Fisher a été utilisé lorsque $n \leq 5$. Nous avons utilisé le Test T de Student pour la comparaison des moyennes. $p<0,05$ a été considéré comme significatif.

Les estimateurs de Kaplan Meier ont été utilisé pour l'évaluation de la survie.

RESULTATS

Sur un total de 26.239 patients reçus durant la période d'étude à la clinique universitaire des maladies du sang et d'hématologie (CUMASH) du CNHU-HKM, 707 cas d'hémopathies malignes avaient été diagnostiqués parmi lesquels 132 cas de myélome multiple. Ainsi le myélome multiple représente 18,67% des hémopathies malignes à la CUMASH.

Parmi les 132 cas de myélome multiple, 58 dossiers étaient exploitables. Les 74 autres dossiers n'avaient pas été retrouvés aux archives. La figure 6 récapitule le flux de l'échantillonnage.

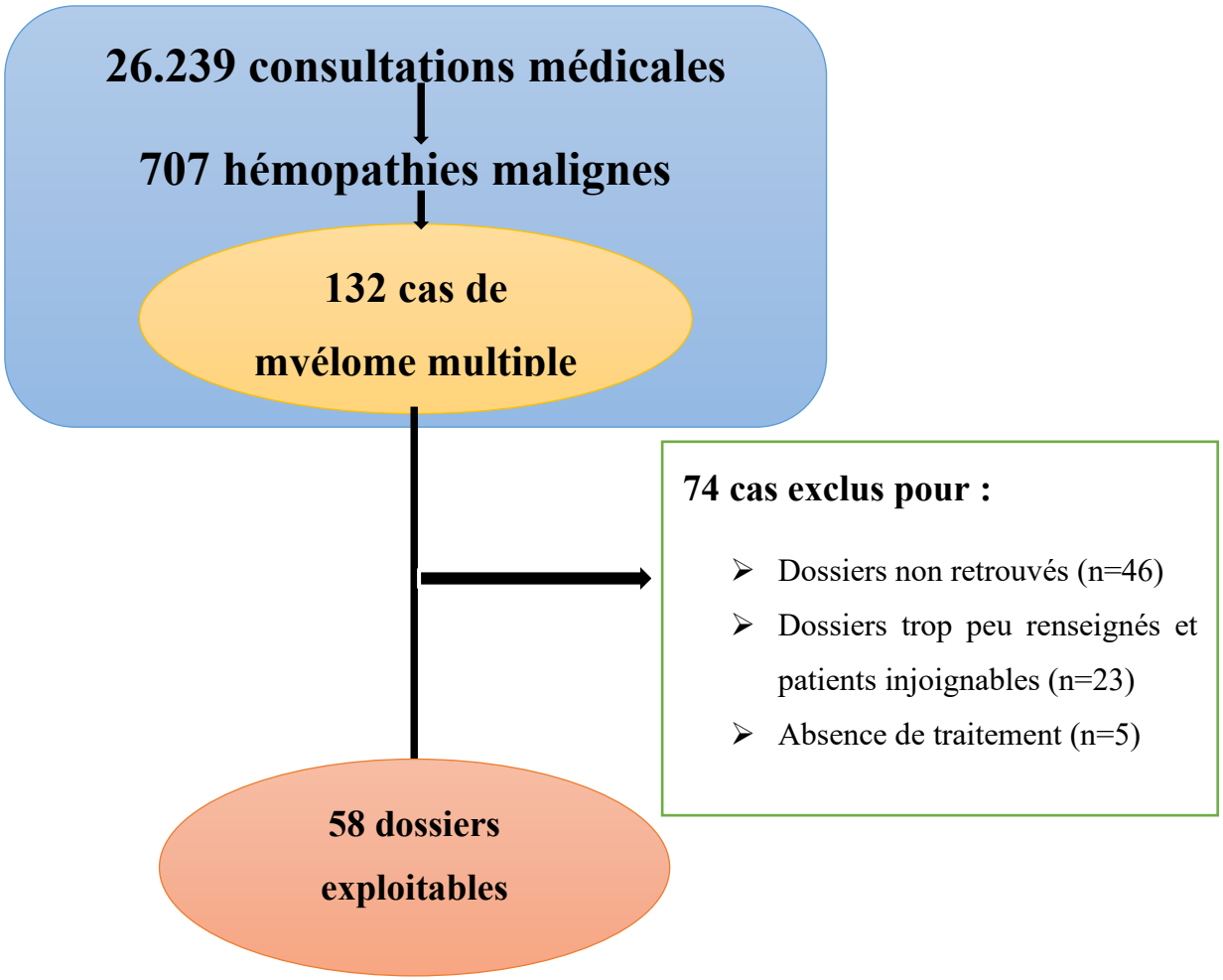


Figure 6: Diagramme de flux de l'échantionnage des patients présentant un myélome multiple du 1erOctobre 2013 au 30 septembre 2023.

3.1 Données sociodémographiques

L'analyse des données a portée sur les 58 patients dont les dossiers étaient retrouvés et exploitable.

3.1.1 Age et sexe

L'âge moyen des patients de cette étude était de 57,7 ans ± 11,8 avec des extrêmes de 33 et de 83 ans. La tranche d'âge la plus touchée était celle comprise entre 40 et 60 ans (31 patients soit 53,4%). Les patients étaient âgés de plus de 60ans dans 37,9% des cas et 8,6% âgés de moins de 40 ans. La figure 7 résume la répartition des patients selon l'âge.

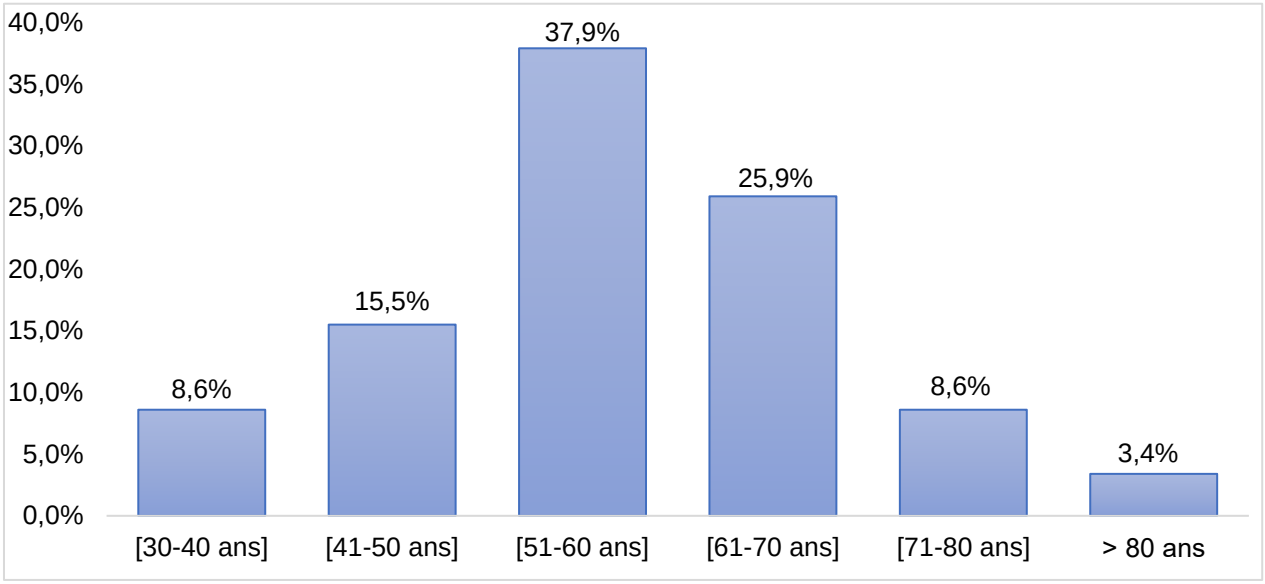


Figure 7: distribution des patients selon l'âge

La population d'étude était constituée de 35 hommes ; le *sex ratio* était de 1,52.

3.1.2 Profession et lieu de résidence

Dans la population d'étude, les principales profession représentée était les fonctionnaires (36,2%), les artisans (25,9%), les retraités (13,8%). Le tableau V résume la répartition des patients selon leur profession.

Tableau IV : Répartition des patients selon leur profession.

	Effectif	%
Fonctionnaire	21	36,2
Artisan	15	25.9
Retraité	8	13.8
Commerçant	6	10.3
Entrepreneur	4	6.9
Ménagère	2	3.4
Autre	2	3.4

Les patients résidaient principalement dans les départements de l'Atlantique, du Littoral et de l'Ouémé. Aucun des patients inclus dans la présente étude ne résidait dans les Collines, l'Atacora ou la Donga. Le tableau 6 résume la répartition des patients selon leur lieu de résidence.

Tableau V : Répartition des patients selon leur lieu de résidence.

	Effectif	%
Atlantique	25	43.1
Littoral	18	31
Oueme	10	17.2
Zou	2	3.4
Borgou	2	3.4
Couffo	1	1.7

3.1.3 Origine ethnique

L'ethnie a été renseignée chez 53 patients. Parmi elle l'ethnie principalement représentée dans l'étude était le fon à 41,4% vient ensuite le goun avec une fréquence de 17,2%. . Le tableau 7 résume la répartition des patients selon leur origine ethnique.

Tableau VI : Répartition des patients selon l'origine ethnique.

Ethnie (n=53)	Effectif	%
Fon	24	41.4
Goun	10	17.2
Mahi	4	6.9
Nago	4	6.9
Mina	3	5.2
Adja	3	5.2
Bariba	1	1.7
Yoruba	1	1.7
Haoussa	1	1.7
Autre	2	3.4
Non précisés	5	8.6

3.1.4 Niveau d'étude

Les patients étaient alphabétisés à 44,8%. La figure 8 résume la distribution des patients selon leur niveau d'étude.

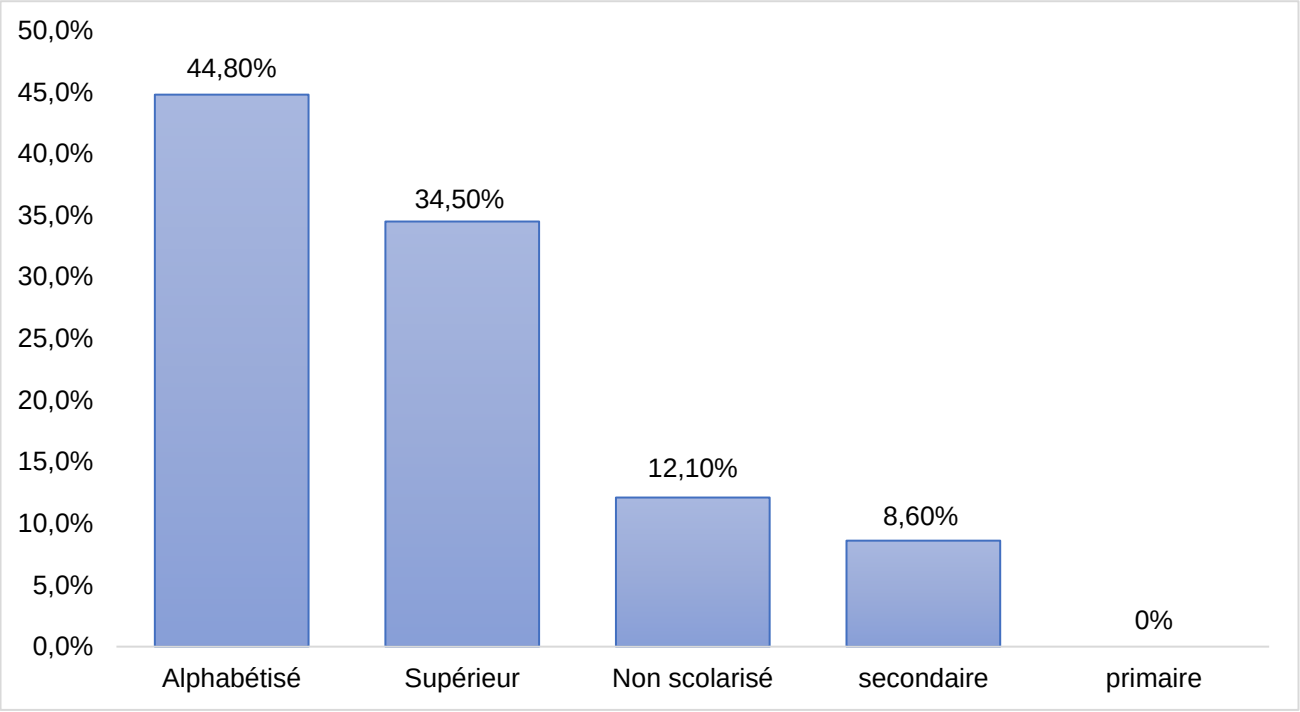


Figure 8 : Distribution des patients selon leur niveau d'étude

3.1.5 Situation matrimoniale

La situation matrimoniale a été précisée chez 43 patients soit 74,1% de la population d'étude. Le tableau VIII résume la répartition des patients selon leur situation matrimoniale.

Tableau VII : Répartition des patients selon leur situation matrimoniale

Situation matrimoniale (n=43)	Effectif	%
Concubinage	1	2.3
Marié	38	88.4
Polygame	1	2.3
Veuve	3	7

3.2 Antécédents et facteurs de risques du myélome multiple

L'HTA constitue l'antécédent médical le plus fréquent (25,9%). De la population d'étude, 8,6% présentaient des facteurs de risque du myélome multiple dont 3,4% était exposé aux pesticides. Le tableau IX résume la répartitions des patients en fonction des antécédents et des facteurs de risques du myélome multiple.

Tableau VIII: répartition des patients en fonction des antécédents et des facteurs de risques du myélome multiple

	Effectif	%
Antécédents (n=23)		
HTA	15	65.2
Hépatite B ou Hépatite C	3	13
Diabète	2	8.7
Insuffisance rénale	1	4.3
Drépanocytose	1	4.3
VIH	1	4.3
Facteurs de risque du myélome multiple (n=5)		
Exposition aux herbicides	1	20
Exposition aux pesticides	2	40
Autre Exposition	2	40

3.3 Renseignements cliniques

3.3.1 Circonstance de découverte

A l'interrogatoire 89,7% des patients ont été référé par des médecins suite à une plainte fonctionnelle (70,68%), à une plainte générale (77,58%) ou à une complication (56,89%). Le tableau 10 résume la répartition des patients selon les circonstances de découverte.

Tableau IX : Répartition des patients selon les circonstances de découverte

	Effectif	%
Signes fonctionnels (n=47)		
Douleurs osseuses	39	83
Impotence fonctionnelle	4	8.5
Autre (paresthésie, hypoesthésie)	3	6.4
Boiterie à la marche	1	2.1
Signes généraux		
Asthénie	40	69
Amaigrissement	20	34,5
Pâleurs cutanéo-muqueux	7	12,1
Anorexie	3	5,2
Complications (n=40)		
Anémie	26	65
Fracture pathologique	7	17.5
Insuffisance Rénale	7	17.5

3.3.2 Parcours thérapeutique du patient

Le délai moyen de consultation était de 12,4 mois ± 12,8 avec des extrêmes de 1 et 48 mois. L'âge moyens du début des symptômes était de 55,5 ans ± 11,2 avec des extrêmes de 31ans et de 78ans. De la population d'étude, 13,8% avait fait recours à la médecine traditionnelle. Lorsque les patients allaient finalement consulter, ils se faisaient consulter dans 75% des cas par un spécialiste. Le délai entre le début des symptômes et le diagnostic était précisé chez 31 patients. Le tableau XI résume la répartition des patients en fonction du parcours thérapeutique.

Tableau X: répartition des patients en fonction du parcours thérapeutique

	Effectif	%
Automédication (n=10)		
Libre remède à base de plante	8	80
Médicaments en vente	2	20
Recours à la médecine traditionnelle (n=58)		
Oui	8	13.8
Non	50	86.2
Type de professionnel consulte (n=56)		
Médecin spécialiste	42	75.0
Médecin généraliste	6	10.7
Autre professionnels (infirmiers, sage-femmes, aides-soignants)	8	14,3
Délai entre le début des symptômes et le diagnostic (n=31)		
Moins de 3mois	5	16,1
3 à 6mois	2	6,5
6 à 12mois	8	25,8
1-2ans	11	35,5
Apres 2ans	5	16,1

3.3.1 Données de l'examen physique

- **Signes généraux**

A l'admission, les principaux signes généraux retrouvé à l'examen clinique étaient l'asthénie (69%), l'amaigrissement (43,1%) et l'anorexie (10,3%). La figure 8 montre la distribution des patients selon les signes généraux.

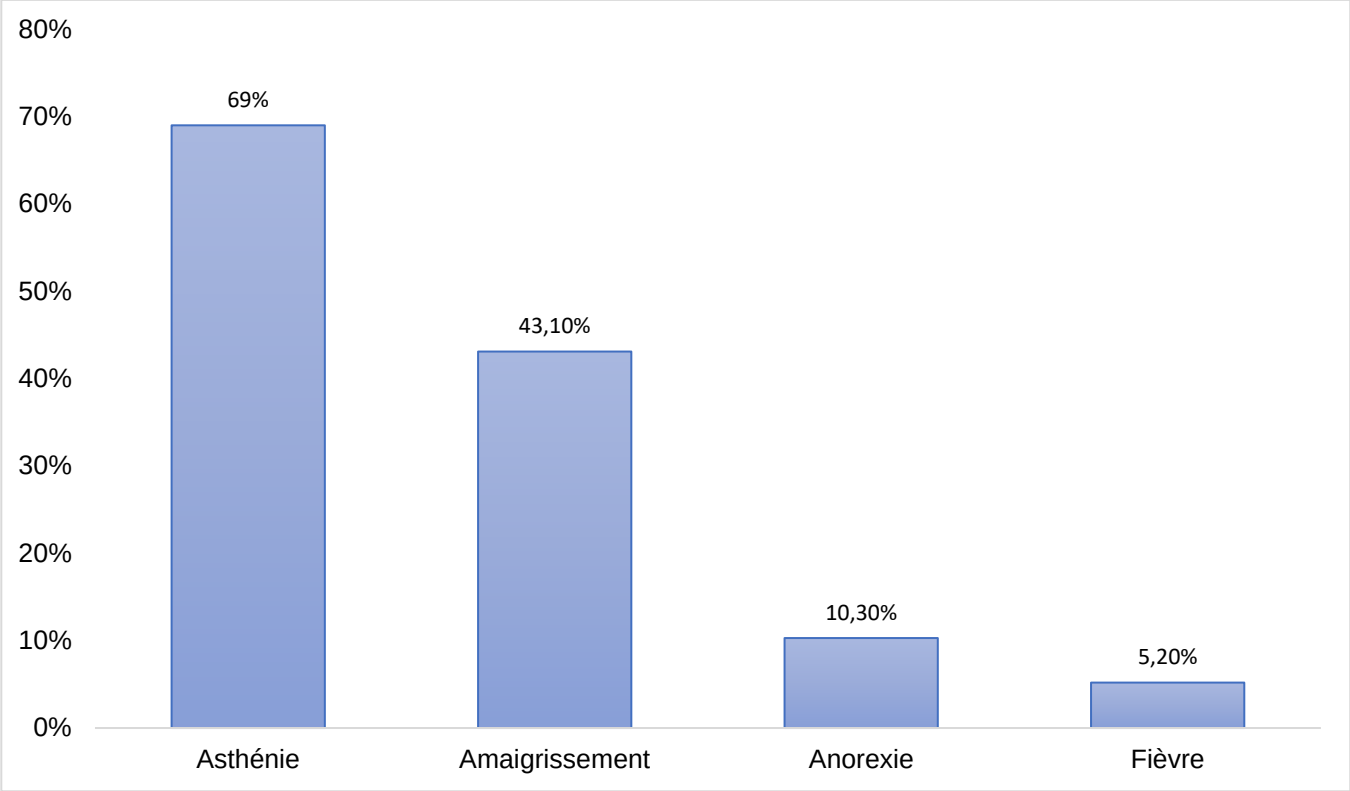


Figure 9 : Distribution des patients selon les signes généraux à la clinique

➢ Signes physique

Au cours de l'examen physique, les anomalies retrouvées étaient principalement ostéoarticulaires (86,20%), hématologiques (60,34%) et neurologiques (18,97%).

Parmi les manifestations ostéoarticulaires, la plus fréquente était les douleurs osseuses (79,3%) localisées principalement dans la région dorso lombaire (34,5%). Dans 24,1% des cas, la douleurs osseuse était généralisée.

Au nombre des manifestations neurologiques nous pouvons citer les paresthésies (8,6%), paraplégie (3,4%), radiculalgie (3,4%), compressions médullaires (3,4%).

Les manifestations cardiovasculaires et digestives étaient présente respectivement à 6,9% et à 4%. Comme manifestations digestives il y avait les nausées (2%) et vomissement (2%).

Le tableau XII résume les manifestations cliniques

Tableau XI : répartition des patients selon les manifestations cliniques

	Effectif	**%**
Manifestation ostéoarticulaire (n=49)		
Douleurs osseuses	37	75,51
Impotence fonctionnelle	6	12,24
Tuméfactions osseuses	3	6,12
Fractures pathologiques	3	6,12
Manifestation neurologique (n=13)		
Paresthésie	5	38,4
Radiculalgie	2	15,4
Paraplégie	2	15,4
Paraparésie	2	15,4
Compression médullaire	2	15,4
Syndrome anémique (n=35)	**35**	**100**
Syndrome infectieux (n=5)	**5**	**100**
Manifestations cardiovasculaires (n=6)		
Dyspnée	4	66,7
Vertiges	2	33,3
Manifestations pulmonaires (n=3)		
Polypnée	2	66,7
Toux	1	33,3

3.4 Données paracliniques

3.4.1 Bilan hématologique

➢ Vitesse de sédimentation et hémogramme

Sur 34 patients ayant réalisé la VS, 91,2% avaient une VS accélérée avec une valeur moyenne de 66,15mm ± 50,2 à la première heure (des extrêmes de 16mm et 160mm). L'hémogramme réalisé par tous les patients retrouvait chez 50 patients (86,21%) une anémie. Cette anémie était normocytaire normochrome chez 33 patients (66%), microcytaire normochrome chez 7 patients (14%), macrocytaire normochrome chez 10 patients (20%).

Le tableau 13 résume la répartition des patients en fonction des résultats de l'hémogramme.

Tableau XII: Répartition des patients selon les caractéristiques de l'hémogramme.

	Effectif	%
Hb		
Anémie	50	86.2
Absence d'anémie	8	13.8
VGM		
Microcytose	8	13.8
Macrocytose	8	13.8
Normocytose	42	72.4
CCMH		
Normochromie	56	96.5
Elevée	2	3.5
Plaquettes		
Thrombopénie	8	13.8
Thrombocytose	1	1.8
Normale	49	84.5

➢ Le myélogramme et biopsie ostéomédullaire

De la population d'étude 51 patients avaient réalisé un myélogramme et 01 patient une biopsie ostéomédullaire. Parmi eux, une plasmocytose médullaire supérieure à 10 % a été objectivée chez 48 patients ayant réalisé de myélogramme et chez le seul malade ayant réalisé de BOM. La proportion de malades ayant une plasmocytose médullaire significative était de 96,08%. La plasmocytose médullaire moyenne était de 30,8% ± 22,3 avec des extrêmes de 7% et 97%. La figure 10 montre la distribution des patients selon la plasmocytose médullaire.

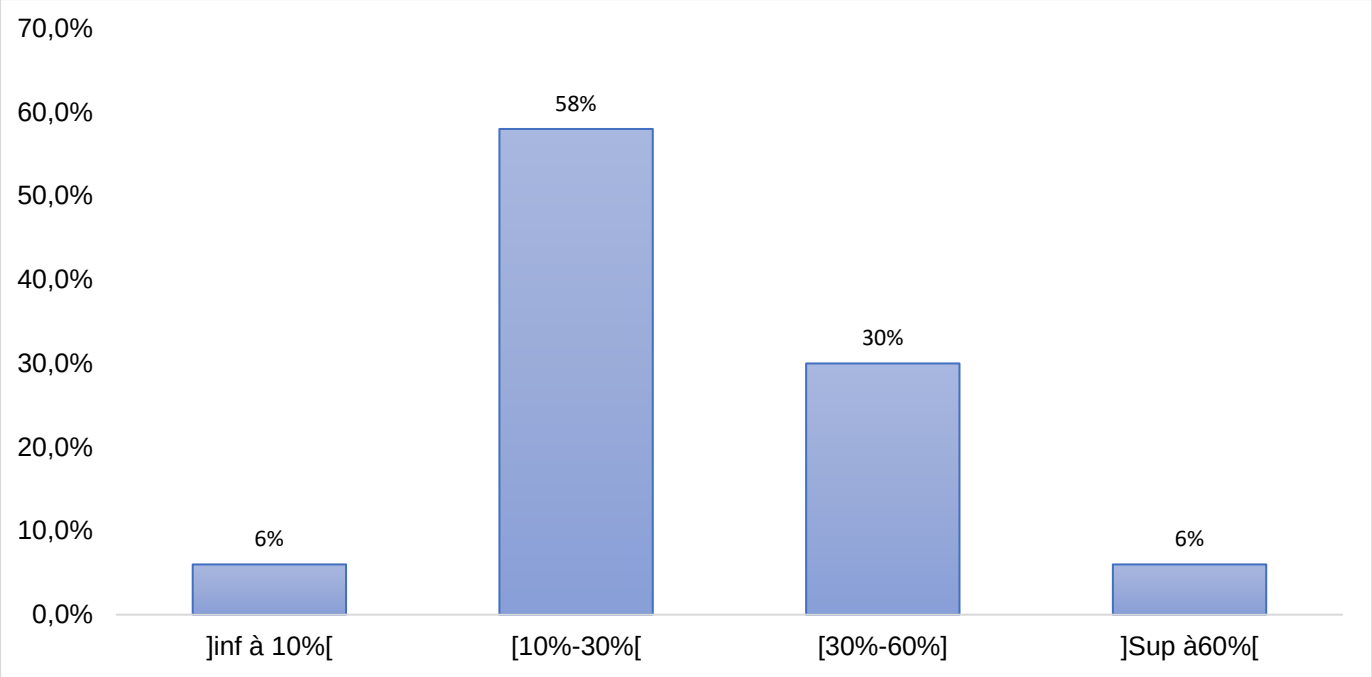


Figure 10: Distribution des patients selon la plasmocytose médullaire.

3.4.2 Bilan Biochimique

Dans la population d'étude 57 patients (98,3%) avaient réalisé une électrophorèse des protéines sériques dont 54 (94,7%) retrouvant un pic monoclonal. Ce pic était chez 45 patients (83,3%) en gamma et chez 9 patients (16,7%) en béta. L'immunofixation des protéines réalisée chez 32 patients a permis de retrouver des immunoglobulines de type IgG chez 27 patients (84,4%), des immunoglobulines de type IgA chez 4 patients (12,5%) et des immunoglobulines de type IgD chez 1 patient (3,1%) des cas . Les chaines légères de type kappa était prédominante chez 20 patients (62,5%) et celle de type lambda était prédominante chez 12 patients (37,5%). Par ailleurs, on retrouvait une hypercalcémie dans 19% des cas, une hyperprotidémie dans 41,4% des cas, une hypoalbuminémie dans 58,6% des cas. La phosphorémie réalisée chez 3 patients était normal.

La protéinurie de Bences Jones a été réalisé chez un seul patient et était négatif.

Le caryotype médullaire réalisé chez 03 patients retrouvait la délétion del 1q chez 2 patients et celle en t (4,14) chez un patient. Le tableau 14 résume les résultats des paramètres biochimiques.

Tableau XIII: Répartition des patients en fonction des paramètres biochimique

	Effectif	%
Type de pic monoclonal EPS (n=54)		
Bêta	9	16.7
Gamma	45	83.3
Type Immunofixation (n=32)		
IgA	4	12.5
IgD	1	3.1
IgG	27	84.4
Urémie (n=51)		
Bas	1	1.9
Elevée	14	27.4
Normale	36	70.6
Créatininémie (n=54)		
Bas	2	3.7
Elevée	16	29.6
Normale	36	66.7
Protéinurie 24h (n=15)		
Bas	1	6.6
Elevée	12	80
Normale	2	13.3
Beta_2_microglobuline (n=6)		
<_3,5mg/L	2	33,3
>5,5mg/L	2	33,3
]3,5mg/L ; 5,5mg/L[	2	33,3
CRP (n=11)		
Elevée	9	81.8
Normale	2	18.2

3.4.3 Bilan radiologique

Sur le plan de l'imagerie 41 patients (71%) de la population d'étude avait réalisé des radiographies standards tandis que 12 patients (20,7%) ont réalisés le TDM et 5 patients (8,6%) l'IRM.

Les lésions radiologiques retrouvées étaient principalement des lésions ostéolytiques chez 87,9% des malades. Les principaux sièges des lésions était le rachis (74,1%), le crane (41,4%), et le bassin (32,8%). On pouvait retrouver plusieurs sièges chez un même patient. Le tableau 15 montre la répartition des patients en fonction du siège des lésions .

Tableau XIV : Répartition des patients en fonction du sièges des lésions

	Effectif	%
Rachis	43	74.1
Crâne	24	41.4
Bassin	19	32.8
Membres pelviens	5	8.6
Membres thoraciques	4	6.9

Les complications ont été observées chez 14 patients. Neuf (09) patients (15,5%) avaient un tassement vertébral et 5 patients (8,6%) une fracture pathologique.

3.5 Stadification du myélome multiple

Environ 91,4% de la population d'étude était classé stade III de la classification de Salmon et Durie. Le tableau 16 résume la répartition des patients en fonction du stade.

Tableau XV: Répartition des patients en fonction des stades MM

		Effectif (%)
Classification_Salmon_Durie		
	Stade I	4 (6.9%)
	Stade II	1 (1.7%)
	Stade III	53 (91.4%)

3.6 Données thérapeutiques du myélome multiple

Les patients du bras 1 étaient aux nombre de 46 et ceux du bras 2 étaient au nombre de douze. La figure 11 montre le diagramme de flux des données thérapeutiques.

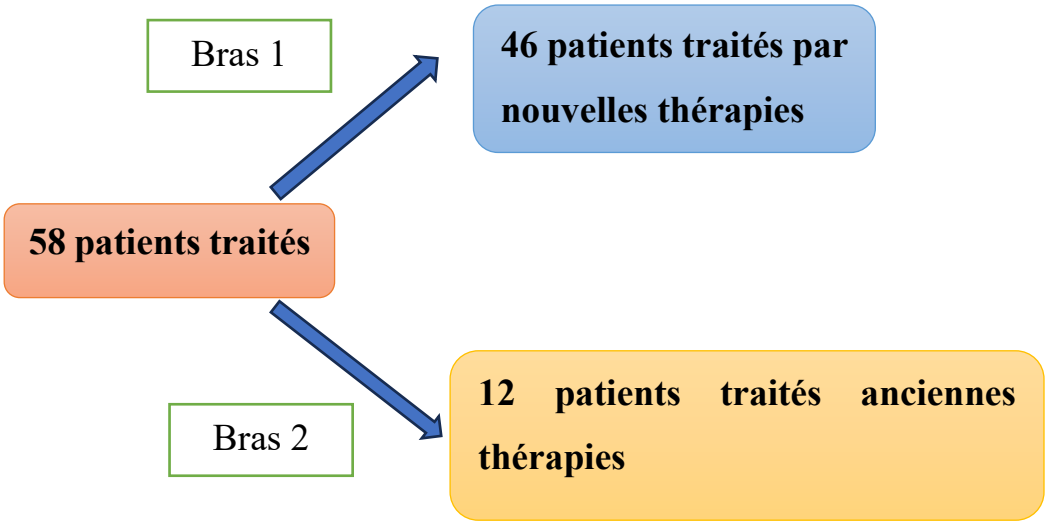


Figure 11: diagramme de flux du traitement des patients

Dans le bras 1, des 46 patients traités avec les nouvelles thérapies 23 patients on reçu VCD, 14 VRD, 2 VTD, 2 CRD et 5 CTD.

Dans le bras 2, tous les 12 patients ont été traités avec le protocole MP.

➢ Survie des patients

La survie globale des patients est significativement meilleure quelques soit le moment de l'évaluation dans le bras 1 comparativement au bras 2 (figure 13). La survie globale moyenne de la population d'étude dans le bras 1 était de 57 mois et celle du bras 2 était de 20 mois.

A à 6 mois, dans le bras 1, la survie globale était de 86,10%. Quarante patients étaient vivants et 6 décédés. Dans le bras 2 la survie globale était de 58,3%. Sur les 12 patients ayant été traités avec du MP, 7 étaient vivants et 5 décédés.

Pour l'évaluation à 12 mois, 26 patients dans le bras 1 et 7 dans le bras 2 ont totalisé 12 mois de suivi. la survie globale à 12 mois était de 79,4% dans le bras 1 et de 50% dans le bras 2.

A 18 mois, la survie globale dans le bras 1 et le bras 2 était toujours inchangée et était respectivement de 79,4% et de 50%.

La survie globale dans le bras 1 à 24 mois était de 75,6% avec 16 patients ayant totalisé 24 mois de suivi dont 14 vivants et 2 décédés. Dans le bras 2, 6 patients avaient totalisé 24mois de suivi et la survie globale était de 50%.

A 36 mois, la survie globale dans le bras 1 était toujours de 75,6% avec 9 patients ayant totalisé 36 mois de suivi. Tandis que dans le bras 2, 4 patients avaient totalisé 36 mois de suivi et la survie globale était de 41,7%.

La survie globale dans le bras 1 à 48 mois était toujours de 70,5% avec 5 patients ayant totalisé 48 mois de suivi. Par contre dans le bras 2, 4 patients avaient totalisé 48 mois de suivi et la survie globale était de 25%.

A 60 mois, la survie globale dans le bras 1 était de 40,3% avec 4 patients ayant totalisé 60 mois de suivi. Dans le bras 2, 1 patient avait totalisé 60 mois de suivi mais la survie globale était de 0%.

la figure 11 montre la courbe de survie globale comparative des deux bras thérapeutiques.

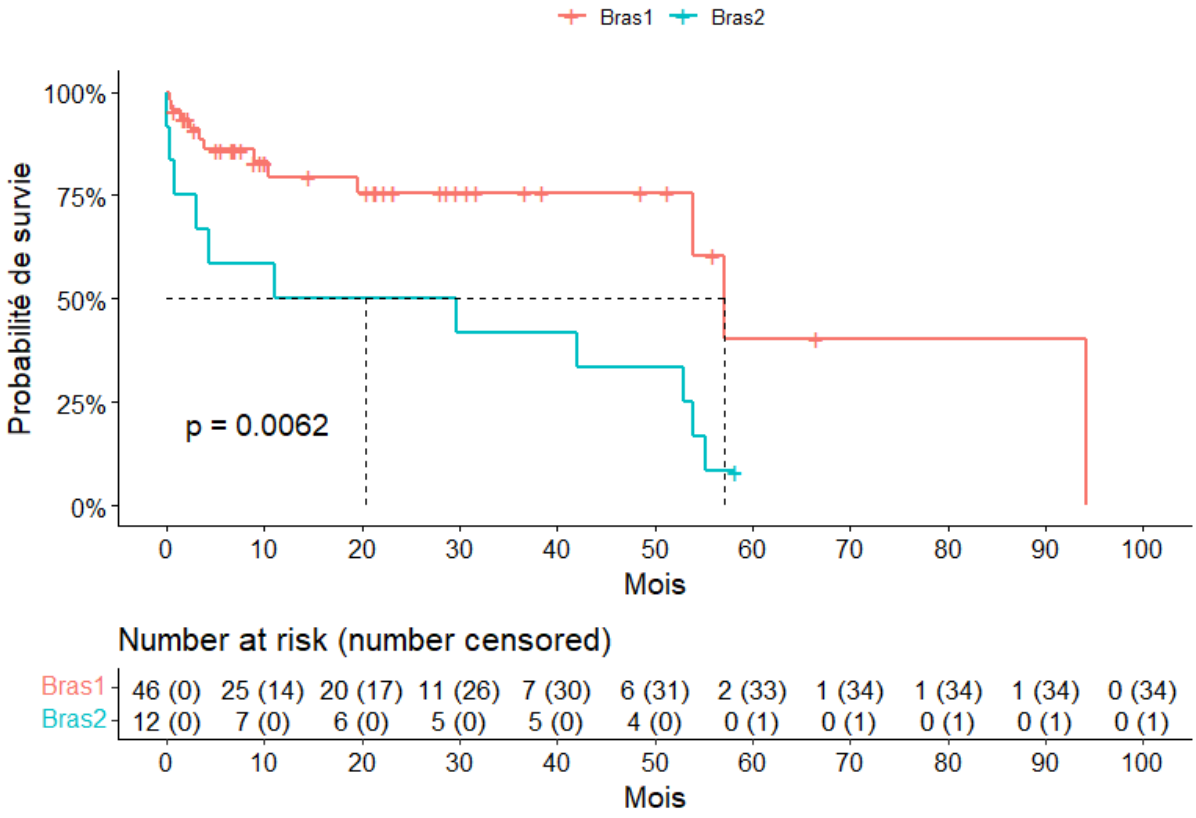


Figure 12 : Courbe de survie globale comparative des deux bras thérapeutiques

3.1 Facteurs associés aux décès

Compte tenu du nombre de patients dans le bras 2 l'analyse univarié n'a pu être concluante. Cette analyse retrouvait dans le bras 1 comme facteurs associés aux décès des patients l'augmentation de la créatininémie et le nombre de cure.

- **Répartition des patients en fonction du statut et de la créatininémie**

Tableau XVI: Répartition des patients en fonction du statut et de la créatininémie

	N	Décédé		N	OR[2]	95% CI[2]	p-value
		Oui	Non				
		n = 6[1]	n = 40				
Creatininémie (mg/L)	45	49 (47)	14 (12)	45	1.06	1.02, 1.13	**0.024**

L'élévation de la créatininémie à une valeur moyenne de 49 ± 47 mg/L est un facteur favorisant le décès des patients ayant un myélome multiple.

- **Répartition des patients en fonction du statut et du nombre de cure.**

Tableau XVII: Répartition des patients en fonction du statut et du nombre de cure

	N	Décédé		N	OR[2]	95% CI[2]	p-value
		Oui n = 6[1]	Non n = 40				
Nombre_de_cures	46			46	0.47	0.23, 0.74	**0.005**
1		3 (50%)	4 (10%)				
2		1 (17%)	2 (5.0%)				
3		1 (17%)	1 (2.5%)				
4		1 (17%)	0 (0%)				
5		0 (0%)	2 (5.0%)				
6		0 (0%)	27 (68%)				

Dans cette population, l'âge et le sexe n'ont pas été associés à un risque plus important de décès.

DISCUSSION

La discussion des résultats de cette étude s'articulera autour des trois (03) axes suivants :

- l'atteinte des objectifs de l'étude ;
- la qualité et la validité des résultats ;
- la comparaison des résultats avec ceux d'autres auteurs.

4.1 Atteinte des objectifs de l'étude

Les objectifs assignés à cette étude ont été atteints. Elle nous a permis de :

OS1 : Décrire la présentation clinique des myélomes multiples au Bénin

OS2 : Décrire l'évolution des patients suivis pour myélome multiple au Bénin

OS3 : Déterminer les principaux facteurs pronostiques du myélome multiple au Bénin.

4.2 Validité de l'étude et évaluation des biais

Nous avons réalisé une étude de cohorte à visée descriptive et analytique. Le cadre de déroulement de cette étude a été décrit. Tous les patients répondant aux critères d'inclusion ont été retenus dans la série d'étude. Les critères d'éligibilité ont été respectés lors de la sélection des dossiers.

Concernant les différents biais, il est à signaler que certains dossiers n'ont pas été retrouvés. Pour ceux auxquels nous avons eu accès, toutes les variables permettant de les exploiter n'ont pas été renseignées dans leur intégralité. Ceci est dû aux conditions d'archivage des dossiers. Cependant, les dossiers retenus ont rempli les critères de cette étude. La collecte a été faite à l'aide d'une fiche de dépouillement. Pour la rubrique évolution, certains patients ont été perdus

de vue avec indisponibilité du contact inscrit au dossier. Aussi l'interruption du traitement pour des raisons financières a rendu difficile le suivi des malades.

4.3 Comparaison des résultats avec ceux d'autre auteurs

4.3.1 Aspects épidémiologiques et sociodémographiques

➢ Fréquence

Pendant la période d'étude, 707 cas d'hémopathies malignes avaient été diagnostiqués parmi lesquels 132 cas de Myélome multiple. Ainsi le myélome multiple représente 18,67% des hémopathies malignes. Au Congo Ngolet lo trouvait des conclusions identiques 18,79% **[126].** Une autre étude au Bénin effectuée également sur période de 10 ans par Alapini R retrouvait une fréquence de 10,77% [**14**]. Cette différence pourrait s'expliquer par la référence des malades par des médecins spécialistes devenu plus important.

➢ Age

Dans cette étude, l'âge moyen des patients était de 57,7 ans superposable aux conclusions de Alapini R. au Bénin [**14**], Kakpovi et al au Togo[**6**], Ngo Sack F et al au Cameroun [**127**], Seynabou Fall et al au Sénégal [11] qui retrouvaient respectivement 56,5 ; 56 ; 57 et 58,8. Pour Ndomocrah A. et al en Centrafrique, il est estimé à 66,8ans [**128**] tandis qu'au Cameroun pour Ngouadjeu E et al [**129**] il est de 70,94 ans.

La tranche d'âge la plus touchée était celle comprise entre 40 et 60 ans (31 patients soit 53,4%) tandis que Alapini R au Bénin [14], Rachid M [**130**] et Bouanani au Maroc [**131**] retrouvaient respectivement 43,10%, 39% et 41,23% pour une tranche comprise entre 50 et 60ans. Cette différence s'explique probablement par l'élargissement de la tranche d'âge dans cette étude. 37,9% des patients de l'étude

était âgés de plus de 60ans similaires à Bouatay A et al en Tunisie [4] qui trouvaient 40,70% tandis que Boufrioual et al au Maroc[**132**] retrouvaient 45%.

Bouanani et Benyaich au Maroc retrouvaient chacun dans leurs études que 4,12% des malades avaient moins de 40ans [**131** ;**133**]. Ce qui confirme que le myélome multiple est plus fréquent chez les personnes âgées. Alapini R au Bénin [14] retrouve également des résultats similaires (3,45%) par contre cette étude retrouve 8,6% de la population qui était âgés de moins de 40 ans.

➢ Sexe

La population d'étude était constituée de 35 hommes (60,34%) et 23 femmes (39,66%) soit un sex ratio de 1,52 à prédominance masculine. Bouatay A en Tunisie [4**]** ainsi que Seynabou Fall et al au Sénégal [**11**] et Boufrioual et al au Maroc [**132**] retrouvaient également une prédominance masculine avec respectivement des sex ratio à 1,7 ; 1,09 et à 3,9. La prédominance masculine notée dans différentes séries de la littérature (sex-ratio H/F proche de 1,4) [**134**] est vérifiée dans notre série. Cependant Kakpovi et al au Togo [6] et Ngo Sack et al au Cameroun [**127**] retrouvaient une prédominance féminine avec respectivement des sex ratio à 1,1 et à 1,68.

➢ Profession

la profession la plus représentée était celle des fonctionnaires dans 36,2% identique aux conclusions de Alapini R au Bénin [14] mais supérieure à celle de Ngo Sack et al au Cameroun [**127**] qui retrouvaient 28,3% (travailleurs secteur privés, enseignants et ouvriers d'usines). 25,9% était des artisans.

➢ Origine ethnique

L'ethnie a été renseignée chez 53 patients. Parmi elles l'ethnie principalement représentée dans l'étude était le fon à 41,4% vient ensuite le goun avec une

fréquence de 17,2%. Ces conclusions sont similaires à celle d'Alapini R et Hodonou S au Bénin qui retrouvait respectivement 48,89% et 20% [**14 ;135**]. Cela pourrait s'expliquer par le fait que cette étude a été réalisée au Sud du Bénin où prédominent les fons et apparentés.

- **Antécédents**

L'HTA constitue l'antécédent médical le plus fréquent (25,9%), Kakpovi au Togo [**6**] trouvait des résultats similaires (22,03%). Aucun des malades n'avait d'antécédents familiaux de myélome multiple.

Le seul facteur de risque clairement identifié dans le myélome multiple est l'exposition aux radiations ionisantes. Les pesticides utilisés dans les professions agricoles ont été aussi incriminés [**133**]. Dans cette étude, l'exposition à des produits chimiques tels que les pesticides sont le principal facteurs de risque retrouvés (3,4%). Ce qui serait expliqué par le fait que les patients exposés étaient des professionnels agricoles. Bouatay A et al en Tunisie retrouvaient 9,2% exposés et Ngo Sack et al au Cameroun 46,67% [**4 ;127**].

4.3.2 Aspects diagnostiques

- **Délai entre les symptômes et le diagnostic**

Dans cette étude, Les patients consultaient en moyenne 12,4 mois ± 12,8 après l'installation des symptômes. Au Sénégal Seynabou Fall ainsi qu'au Congo Ngolet lo et al retrouvaient des conclusions similaires avec un délai moyen de consultation respectivement de 10±7,9 et 14, 5±2,6 mois [**11 ;126**].

Le délai entre le début des symptômes et le diagnostic renseigné chez 31 patients retrouvaient un délai compris entre 1 et 2ans chez 19% des patients ; entre 3 et 12mois chez 17,2% et pour les délais inférieur à 3mois et supérieur à 2ans respectivement 8,6%. Ces longs délais peuvent s'expliquer par le fait que la plupart des patients se rendaient à l'hôpital à une phase avancée de la maladie.

Alapini R au Bénin trouvait une durée moyenne d'évolution de 12 mois et Kakpovi au Togo 15 mois [**14 ;6**].

➢ Circonstance de découverte

Les circonstances de découverte au cours de l'étude sont très variées mais dominées par l'asthénie (69%), la douleur osseuse (67,2%) et les anémies (44,8%). Cette variété de circonstances de découverte explique le caractère multidisciplinaire du myélome multiple. Au Maroc, Boufrioua et al trouvaient des résultats similaire avec une prédominance des douleurs osseuses à 66% [**132**] tandis que Kakpovi au Togo et Bouatay en Tunisie retrouvaient des circonstances dominées par des douleurs osseuses respectivement à 93,2% et 74,1% [**6 ;4**].

➢ Clinique

Dans cette étude, l'asthénie (69%), l'amaigrissement (43,1%) et l'anorexie (10,3%) sont les principaux signes généraux. Pour Alapini au Bénin [**14**] et Ndomocrah et al en Centrafrique [**128**] ont retrouvaient respectivement 72,92% et 46,7% des cas qui avait une altération de l'état général. Ses résultats peuvent s'expliquer par le retard de consultation.

Les douleurs osseuses étaient les manifestations cliniques initiales (79,3%). Bouatay A et al en Tunisie trouvaient des résultats similaires 74,1% [**4**]. Tandis que Boufrioua et al au Maroc, Alapini R au Bénin retrouvaient respectivement 66% et 61,82% [**132** ;**14**]. Les sièges des douleurs étaient lombaires (34,5%) généralisées (24,1%), thoraciques (10,3%) et costal (8,6). Au Togo, Kakpovi [**6**] et Alapini R au Bénin [**14**] trouvaient une prédominance qui était lombaire respectivement à 57,6% et 65,91% . Cette prédilection lombaire peut s'expliquer dans la plupart des cas par une ostéolyse vertébrale. Dans cette étude, 5,2% des cas avait une fracture pathologique et 6,9% une tuméfaction osseuse, similaires aux conclusions de Ngo Sack au Cameroun [**127**] qui trouvait que 7,69% des cas avaient une fracture pathologique. Tandis que Alapini [**14**] et Hodonou [**135**] du

Bénin trouvaient respectivement 13,73% et 32%. Elles résultent de l'hyper résorption osseuse médiée par les cytokines telles que l'Il6, le TNFβ et l'IL1β [**135**].

Le syndrome anémique était présent chez 60,3% des patients. En Tunisie et en Centrafrique, Bouatay et al [**4**] et Ndomocrah [**128**] trouvaient des conclusions inférieures respectivement 37% et 40%.

Le syndrome infectieux était présent au diagnostic chez 10,3% de la population. Contrairement à Alapini [14] et Ngo Sack [**127**] qui retrouvaient respectivement 34% et 41,8%. Ces résultats peuvent être justifié par la référence précoce des malades par un spécialiste.

L'atteinte rénale est fréquente au cours du MM, et pose des problèmes de diagnostic et de choix thérapeutique. Dans cette série, 46,55% des patients avaient une altération de la fonction rénale au diagnostic. Bouaouad au Maroc[**137**] retrouvait des conclusions similaires (41,5%) tandis que Alapini trouvait 88,46% des cas [**14**]. Dans la classification de Durie et Salmon, le MM est dit de stade B dès qu'il existe une atteinte rénale (créatinine > 175gmol/l ou 20mg/l) [**136, 137, 138**]. La tubulopathie mvélomateuse est la plus fréquente des atteintes rénales (> 80%), elle est due à la précipitation de cylindres intra tubulaires, ces derniers sont constitués de chaînes légères monoclonales et de la protéine de Tamm Horsfall [**139, 140**].

➢ Paraclinique

Sur le plan hématologique , 91,2% de la populations d'étude avait une vitesse de sédimentation accélérée avec une valeur moyenne de 66,15mm ± 50,2 à la première heure (des extrêmes de 16mm et 160mm). Pour Alapini [**14**] 77,14% avait une VS accélérée. Parfois la VS est peu accélérée, voir normale, dans les cas de myélome multiple à chaines légères, MM non sécrétant ou lorsque la protéine monoclonale précipite à basse température [**60**]. Au Bénin, Hodonou en 2003

explique que dans 77% des cas la VS est accélérée et serait liée à une hyperprotidémie [**135**].

L'anémie est fréquente au cours du myélome multiple. Bien que l'envahissement médullaire par les plasmocytes malins joue un probablement un rôle direct, une inhibition spécifique de l'érythropoièse par des cytokines du microenvironnement et par des phénomènes d'interactions cellulaires directes représente une explication certainement plus fonctionnelle [**98**]. A l'hémogramme 86,21% avait une anémie , Boufrioua au Maroc[**132**] trouvait des résultats similaire (82,93%) mais Alapini [**14**] retrouvait 71,43%. L'anémie dans cette série était normocytaire normochrome chez 66% des cas et normocytaire normochrome arégénérative chez 10,34% des cas. Cette différence est due au faite que les médecins ne demandent pas systématiquement les réticulocytes lors des hémogramme. Pour Alapini (Bénin) [**14**] Boufrioua (Maroc) [**132**] Bouatay en Tunisie[**4**] elle était normocytaire normochrome arégénérative respectivement dans 35,56% ; 75% et 75,9% des cas. Parfois la numération des globules rouges peut poser certains problèmes techniques secondaires à l'agglutination des globules rouges par l'immunoglobuline monoclonal [**135**].

Dans cette série, La proportion de malade ayant une plasmocytose médullaire significative étaient de 96,08%. Pour Bouatay [**4**] et Seynabou fall [**11**] respectivement 76% et 71% des cas avait une plasmocytose cellulaire supérieur à 10%. Ngo Sack [**127**] 37,9% des cas avait une plasmocytose supérieure à 30%.

L'hypercalcémie était initialement présente chez 19% des patients. Ce pourcentage est semblable à celui de Alapini et de Bouanani qui trouvait respectivement 15,56% et 13,4% [**14** ;**131**]. Ngolet lo quant à lui notait une fréquence de 5,05% [**126**]. L'hyper résorption osseuse entraine non seulement les fractures pathologiques mais aussi une hypercalcémie [**132**].

Dans cette série l'hyper protidémie était de 41,4% similaire aux conclusions de Bouatay (44,4%) [**4**]. Tandis que pour Ndomocrah [**128**] elle est de 60%.

L'électrophorèse des protéines sériques (EPS) a objectivé un pic monoclonal chez 94,73% des patients dont 83,33% était en gamma et 16,67% en béta. Chez Boufrioua il était de 87,5% dont 67,5% de gammaglobuline et 17,5% de bétaglobuline [**131**]. Tandis que pour Alapini et Bouatay il était respectivement de 79,49% et 75,9%. Il existe une nette prédilection pour la zone gammaglobuline pour ses derniers auteurs respectivement à 80,65% et 65,8% [**14 ;4**]. Tandis que chez Ngo Sack au Cameroun le pic monoclonal était de 93,5% dont 81% de gammaglobuline et 12,1% de bétaglobuline [**127**].

L´immunofixation réalisé chez 55,17% de la population a montré les différentes classes de gammapathies monoclonales: IgG (84,37%), IgA (12,50%) et IgD (3,13%). Boufrioua et Ngo Sack trouvaient respectivement 67,5%, 66% d'IgG et 17,5%, 33% d'IgA [**132** ;**127**]. Le typage des chaînes légères retrouvait une prédominance de la chaine légère kappa dans 62,50% et lambda dans 37,50% des cas. Boufrioua au Maroc trouvait des résultats similaires 66,67% de chaine kappa et 32,52% de chaine lambda [**132**]. Par contre Ngo Sack retrouvait des résultats contradictoires : kappa à 33,4% et Lambda à 66,6% [**127**].

➢ Imagerie

Sur le plan radiologique, les lésions ostéolytiques peuvent toucher tout le squelette mais prédominent là où l´hématopoïèse est plus active : le rachis, les côtes, le sternum, le crâne et les extrémités proximales des fémurs et des humérus [**131**]. Cette étude a rapporté principalement des lésions ostéolytiques à 87,9% localisées principalement au niveau du rachis, du crâne et du bassin. Pour Boufrioua au Maroc les lésions ostéolytiques étaient de 70% localisées principalement au niveau du crâne et du bassin [**132**]. Chez Kakpovi au Togo [**6**], Les lésions radiologiques étaient objectivées dans 95% des cas, dominées par la lyse osseuse (52,5%) et le tassement vertébral (52,5%). Les lésions radiologiques objectivées dans cette série ont été rapportées par la plupart des auteurs et constituent de ce fait les lésions radiologiques classiques du MM [**134** ; **142** ; **143**].

4.3.3 Classifications du myélome multiple

La classification de Salmon et Durie permet d´apprécier la masse tumorale en fonction du taux des composants monoclonaux et la cotation des lésions osseuses. Selon cette classification, 91,4% des patients sont classés au stade III, 1,7% au stade II et 6,9% au stade I. Dans l´étude de Boufrioua au Maroc [**132**] les cas de MM étaient classés comme suit : 89,2% au stade III, 8,9% au stade II et enfin 1% au stade I. Ces résultats contrastent avec ceux de Alapini au Bénin[**14**] qui a trouvé que 32,43% des malades étaient au stade III, 59,46% au stade II et 8,11% au stade I.

4.3.4 Evolution

La médiane de survie globale de la population d'étude dans le bras 1 était de 57 mois. Durie et al retrouvait une survie médiane globale de 75 mois chez des patients uniquement mis sous VRD [**144**].

La médiane de survie globale de la population d'étude dans le bras 2 était de 20 mois. Au Cameroun, Ngoudjeu [**128**] retrouvait une survie globale médiane de 12,7 mois. Tandis qu'en Tunisie Bouatay [**4**] retrouvait une survie globale médiane à 10 mois. Cette différence pourrait s'expliquer par le fait que tous les patients du bras 2 ont bénéficié finalement de nouvelles thérapies ce qui n'était pas le cas chez Bouatay et Ngouadjeu.

4.3.5 Facteurs associés au décès

Dans cette étude, l'élévation de la créatininémie à une valeur moyenne de 49 mg/L ± 47 est un facteur favorisant le décès des patients ayant un myélome multiple. Berred et al en Tunisie trouvait qu'un taux élevé de créatinine (118 mmol/l) était un facteur de mauvais pronostic [**8**].

Un nombre de cure inférieur à 4 constitue un facteur déterminant de décès dans la population d'étude. Berred et al en Tunisie trouvait que la survie était diminuée en l'absence d'un nombre de cure de chimiothérapie inférieur à 4 [**8**].

Dans cette population d'étude, l'âge et le sexe n'ont pas été associés à un risque plus important de décès. En Tunisie, Berred et al retrouvait des conclusions identique [**8**].

CONCLUSION

CONCLUSION

Le myélome multiple est une affection qui se caractérise par son polymorphisme sur les plans clinique, biologique et sa prise en charge multidisciplinaire. Le diagnostic est très souvent tardif. Ceci est dû à la similitude des signes et symptômes communs à d'autres pathologies et aux différents bilans onéreux à réaliser pour poser le diagnostic. Dans cette étude, le myélome multiple est plus diagnostiqué à un stade avancé, chez des sujets jeunes qui ont peu accès à la greffe de moelle et à la chimiothérapie innovante. Ceci doit constituer une mise en garde pour les praticiens contre une banalisation trop fréquente des douleurs ostéoarticulaires. Nous pouvons aussi retenir que la mise en place des nouvelles thérapies au Bénin malgré leur coût onéreux a permis l'amélioration de la survie des patients atteint de MM ce qui est superposable aux conclusions de la littérature.

SUGGESTIONS

SUGGESTIONS

A LA POPULATION :

La survenue de douleurs ostéoarticulaires persistantes et/ou récidivantes ou non associée à une altération progressive de l'état général chez toutes personnes de la cinquantaine d'âge, doit amener le malade à se faire consulter par un médecin afin d'éviter le retard diagnostique.

AUX PERSONNELS DE SANTE :

Suspecter le myélome chez un sujet de plus de 50ans, devant des douleurs osseuses ou ostéoarticulaires, une altération de l'état général, une hypercalcémie isolée, un pic monoclonal à l'électrophorèse de protéines.

Rendre systématique le bilan radiographique osseux en cas de douleurs ostéoarticulaires persistantes et rebelles aux antalgiques usuels

Reconnaitre les images radiologiques suspectes surtout les lésions ostéolytiques (géodes à l'emporte - pièce) et demander un bilan paraclinique complémentaire adéquat.

AUX PERSONNELS DE LA CUMASH :

Mieux remplir les dossiers médicaux pour une meilleure exploitation

Faire une meilleur gestion des dossiers médicaux et pour ce fait commencer à informatiser les dossiers médicaux.

AUX AUTORITES POLITICO-ADMINISTRATIVES :

Doter la clinique universitaire des maladies du sang et de l'hématologie (CUMASH) de moyens aussi bien techniques que matériels pour une meilleure efficacité ;

Octroyer plus de financement et de mesures adéquates pour la mise à disposition de nouvelles thérapies dans la prise en charges des hémopathies malignes.

Offrir des bourses de formation de spécialistes en hématologie

REFERENCES

Références

1. **Pasquier F, Moreau A-S, Bignon A, Yakoub-Agha I, Facon T, Leleu X.** Modalités thérapeutiques du myélome multiple. Société de réanimation de langue française. 2006;15:290 -296
2. **Cairoli A, Duchosal MA**. Myélome multiple: diagnostic et perspectives thérapeutiques. Forum Med Suisse 2013;13(38):746–751
3. **Siegel R. L, Miller K D, Fuchs H E, Jemal A**. Cancer statistics. A cancer journal for clinicians. 2022;72:7-33
4. **Bouatay A, Hizem S, Youssef Y. B, Sayari F, Braham N, Khélif A et al**. Myélome multiple : aspect clinique, diagnostic biologique et pronostic. Immuno-analyse et biologie spécialisée. 2012;2543:6
5. **Chane-Teng R**. Le myélome multiple à La Réunion : étude descriptive et pronostique des patients nouvellement diagnostiqués entre 2015 et 2019 [thèse de doctorat en médecine]. Réunion : Université de la Réunion ;2022
6. **Kakpovi K, Oniankitan O, Houzou P, Koffi-Tessio V, Tagbor KC, Fianyo E, et al**. Profil du Myélome Multiple des os en consultation rhumatologique à Lomé (Togo). Rev Mar Rhum. 2014;27:48-53
7. **El Fassi I**. Le myelome multiple : Apport de la classification OMS 2016 [thèse de doctorat en médecine]. Rabat : Université de Rabat ;2017
8. **Berred E, Hannachi H, El Borji W, Berred R, Olfa B, Gouider E, et al**. Myelome multiple : aspects diagnostiques, biologiques et pronostiques. J.I. M. Sfax. Octobre 2022;42:29-34
9. **Hébraud B.** Rechutes dans le myélome multiple : solutions et attentes. Hématologie. 2020;26(2): 28-38.
10. **Manier S, De la Contrie MC, Hieulle J, Daniel A, Facon T**. Myélome multiple : des critères diagnostiques et pronostiques renouvelés et de forts espoirs thérapeutiques. Presse Med. 2019;48:825-831.
11. **Fall S, Dieng F, Diouf C, Djiba B, Ndao AC, Samba F et al.** Profil diagnostique et évolutif du myélome multiple au Sénégal : étude monocentrique de 2005 à 2016. Pan African Medical Journal. 2017;27:262.
12. **Facon T.** Guérison du myélome multiple : un objectif envisageable à court terme. Bull Acad Natl Med. 2018;202:953-961.

13. **Kyle RA, Rajkumar SV.** Multiple myeloma. Blood 2003;111(6):2962-72
14. **Alapini R.** Myélome multiple au CNHU HKM de Cotonou : aspect clinique, paraclinique et évolutif. Cotonou : Université d'Abomey-Calavi FSS-Cotonou ;2015 ;1818 : 51-83
15. **Solly S.** Remerkson the pathology of mollities ossium whith cases. Med Chir Trans Lond. 1844 ;27 : 435-61.
16. **Kyle RA, Steensma DP.** History of multiple myeloma. In : néoplastic diseases of the blood, third edition. New York : Churchill Livingstone. Recent results Cancer Res. 2011 ;183 :3-23
17. **Kyle RA.** History of multiple myeloma. In : néoplastic diseases of the blood, second edition. New York : Churchill Livingstone. Recent results Cancer Res. 2011 ;183 :3-23
18. **Korgnold L, Lipari R.** multiple myeloma proteins III. The antigenic relationship of Bences Jones Proteins to normal gamma-globulin and multiple-myeloma serum proteins. Cancer. 1956 ; 9 :262-72
19. **Blokhin N, Larionov LF, Perevodchikova NI.** Clinical experiences with sarcolysin in neoplastic diseases. Ann N Y Acad Sci. 1958 ; 68 : 1126-72
20. **Bergsagel DE, Sprague CC, Austin C, Griffith KM.** Evaluation of new chemotherapeutic agents in the treatment of multiple myeloma : IV L-Phénylamine mustard. Cancer Chemother rev. 21 : 87-99
21. **Alexanian R, Barlogie B, Tucker S.** VAD-based regimens as primary treatment for multiple myeloma. Am J Hematol. 1990 ; 33 :86-89
22. **Barlogie B, Alexanian R, Dicke KA, Zagars G, Spitzer G, Jagannath S et al.** Hight dose chemotherapy and autologous bone marrow transplation for resistant multiple myeloma. Blood. 1987 ;70 :869-72
23. **Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, Eddlemon P et al.** Antitumeur activity of thalidomide in refractory multiple myelome. N Engl J Med. 1999 ;341 :1565-71
24. **Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Jagannath S, Irwin D et al.** A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. N Engl J Med. 2003 ;348 :2609-17
25. **Rajkumar SV, Hayman SR, Lacy MQ.** Combination therapy with lenalidomode plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma. Blood. 2005 ;106 :4050-53
26. **Garban F, Attal M, Michallet M, Hurlin C, Bourhis JH, yakoub Agha I et al.** Prospective comparaison of autologous stem cell transplantation on fellowed by dose-

recuced allogreff (IFM 99-03 trial) with tendem autologus stem cell transplantation (IFM 99-04 trial) in hight risk the novo multiple myelome. Blood. 2006 ;107 :3474-80

27. **Rajkumar SV, Jacobus S, Callender N.** phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myelome : a clinical trial coordinated by the Easten Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol. 2006 ;24 :431-6
28. **Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J et al.** International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol. 2005 ;23 :3412-20
29. **Richardson PG, Blood E, Mitsiades CS, Jagannath S, Zeldenrust SR, Alsina M et al.** A randomized phase 2 study of lénalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. Blood. 2006 ;108 :3458-64
30. **Durie BGM.** Revue de la maladie et des options thérapeutiques : myélome multiple, cancer de la moelle osseuse. IMF ed 2011/2012 :7-10
31. **Vrancken L, Muller J, Lejeune M, Gregoire C, Delens L, Jaspers A et al.** Nouveautés dans la prise en charge du myélome ; Rev Med Suisse 2018 ; 14 : 1438-42
32. **Avet-Loiseau H, Corre J**. Cytogénétique et génétique moléculaire du myélome multiple ; revue francophone des laboratoires. Avril 2019 ; N°511 : 50-57
33. **Bergsagel PL, Kuehl WM, Zhan F, Sawyer J, Barlogie B, Shaughnessy J**. Cyclin D dysregulation : an early and unifying pathogenic event in multiple myeloma. Blood. 2005 Jul 1 ;106(1):296-303.
34. **Magrangeas F, Avet-Loiseau H, Gouraud W, L Lode, O Decaux, P Godmer et al.** Minor clone provides a reservoir for relapse in multiple myeloma. Leukemia. 2013 Feb ;27(2):473-81.
35. **Keats JJ, Chesi M, Egan JB, Garbitt VM, Palmer SE, Braggio E et al.** Clonal competition with alternating dominance in multiple myeloma. Blood. 2012 Aug 2; 120(5):1067-76.
36. **Hebraud B, Caillot D, Corre J, Marit G, Hulin C, Leleu X et al.** Lost and Gain of t(4;14) and t(11;14) in Multiple Myeloma Patients Between Relapse and diagnosis : An Illustration of Clonal Dynamic During Disease Course. an IFM Study. Blood. 2012 Nov 16 ;120(21).
37. **Walker BA, Wardell CP, Johnson DC, Kaiser MF, Begum DB, Dahir NB et al.** Characterization of IGH locus breakpoints in multiple myeloma indicates a subset of translocations appear to occur in pregerminal center B cells. Blood. 2013 Apr 25 ;121(17):3413-9.

38. **Bustoros M, Sklavenitis-Pistofidis R, Park J, Redd R, Zhitomirsky B, Dunford AJ, et al.** Genomic Profiling of Smoldering Multiple Myeloma Identifies Patients at a High Risk of Disease Progression. J Clin Oncol. 20 juill 2020;38(21):2380-9.
39. **Manier S, Salem KZ, Park J, Landau DA, Getz G, Ghobrial IM**. Genomic complexity of multiple myeloma and its clinical implications. Nature Review Clinical Oncology. 2017; feb 14(2):100-13.
40. **Maura F, Bolli N, Angelopoulos N, Dawson KJ, Leongamornlert D, Martincorena I, et al.** Genomic landscape and chronological reconstruction of driver events in multiple myeloma. Nat Commun. 23 août 2019;10(1):3835.
41. **Rustad EH, Yellapantula V, Leongamornlert D, Bolli N, Ledergor G, Nadeu F, et al.** Timing the initiation of multiple myeloma. Nat Commun. 21 avr 2020;11(1):1917.
42. **Palumbo A, Anderson K.** Multiple myeloma. N Engl J Med.2011 Mar 17 ; 364(11): 1046-60.
43. **Robiou du Pont S, Cleynen A, Fontan C, Attal M, Munshi N, Corre J et al.** Genomics of Multiple Myeloma. J Clin Oncol. 2017 Mar 20 ;35(9):963-7
44. **Avet-Loiseau H, Magrangeas F, Philippe M, Attal M, Facon T, Anderson K et al.** Molecular Heterogeneity of Multiple Myeloma: Pathogenesis, Prognosis, and Therapeutic Implications. Journal of Clinical Oncology 2011 291893-1897.
45. **Chretien ML, Corre J, Lauwers-Cances V, Magrangeas F, A Cleynen, E Yon et al.** Understanding the role of hyperdiploidy in myeloma prognosis: which trisomies really matter? Blood. 2015 Dec 17 ;126(25):2713-9.
46. **Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, Shaughnessy J, Gutierrez N, Stewart AK et al.**, International Myeloma Working Group. Molecular Classification of multiple myeloma: Spotlight Review Leukemia Dec 2009; 23(12): 2210-21.
47. **Decaux O, Lodé L, Minvielle S, Avet-Loiseau H.** Anomalies génétiques dans le myélome : rôle dans l'oncogenèse et implications pronostiques. La Revue de médecine interne 28 (2007) 677–681 .
48. **Kumar S, Kaufman JL, Gasparetto C, Mikhael J, Vij R, Pégourie B et al.** Efficacy of venetoclax as targeted therapy for relapsed/refractory t(11;14) multiple myeloma. Blood. 2017 ;130(22):2401-9.
49. **Cleynen A, Samur M, Perrot A, Buisson L, Mahéo S, Fulciniti M et al.** Variable BCL2/BCL2L1 ratio in multiple myeloma with t(11;14). Blood. 2018 Nov 14.
50. **Hebraud B, Magrangeas F, Cleynen A, Chretien ML, Lauwers-Cances V, Hulin C et al.** Role of additional chromosomal changes in the prognostic value of t(4;14) and

del(17p) in multiple myeloma : the IFM experience. Blood. 2015 Mar 26 ;125(13):2095-100.

51. **Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L et al.** Revised International Staging System for Multiple Myeloma : A Report From International Myeloma Working Group. J Clin Oncol. 2015 Sep 10 ;33(26):2863-9.
52. **Walker BA, Mavrommatis K, Wardell CP, Ashby C, Bauer M, Davies FE et al.** Identification of novel mutational drivers reveals oncogene dependencies in multiple myeloma. Blood. 2018 ;132(6):587-97.
53. **Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, Charbonnel C, Garban F, Hulin C et al.** Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma : the experience of the Intergroupe Francophone du Myelome. Blood. 2007 Apr 15 ;109(8):3489-95.
54. **Thakurta A, Ortiz M, Blecua P, Towfic F, Corré J, Serbina NC et al.** High del17p CCF and poor MM prognosis. Blood. 2019: blood-2018-10-880831.
55. **Gupta D,Treon SP,Shima Y, Hideshima T, Podar K, Tai YT et al.** Adherence of multiple myeloma cells to bone marrow stromal cells upregulates vascular endothelial growth factor secretion : therapeutic applications. Leukemia.2001;15:1950-1961.
56. **S. Manier, X. Leleu.** Myélome multiple : diagnostic clinique et perspective de traitement. Recommandations de l'International Myeloma Working Group (IMWG). Immuno-analyse et biologie spécialisée. 2011 ; 26(3) : 125—136
57. **Roux S.** L'os du MM : physiopathologie, revue du rhumatisme Monographie. Avril 2017 ; 2(84) : 181-186
58. **Avet-Loiseau H.** Bilan d'une gammapathie monoclonale. La lettre du Rhumatologue 2008 ; 343.
59. **Charlot-Lambrecht I., Salmon J.-H., Gagneux-Lemoussu L., Brochot P., Eschard J.-P.** Myélome multiple. EMC, Appareil locomoteur, 2011 ; 14-027-B-10: 1-12
60. **Facon T, Yakoub-Agha I, Leleu X.** myélome multiple. Encycl méd chir, Hématologie, 2003 ;13-014-E-10 : 15.
61. **Bataille R .** Plasmocytomes humains. Etude clinique ,diagnostic et Pronostic. Encycl méd chir, Hématologie 1994, ;13-014-C-10 : 6.
62. **Huang ZQ, Sanders PW.** Localization of a single binding site for immunoglobulin light chain on human Tamm-Horsfall glycoprotein. J Clin Invest 1997;99:732-736.
63. **Ying WZ, Sanders PW.** Mapping the binding domain of immunoglobulin light chain for Tamm-Horsfall protein. Am J Pathol 2001 ; 158:1859-1866.

64. **Monconduit M , Le Loet X.** Le myélome multiple. EMC.H.I.R sang 13014 A puissance 10 ; 7-1989 ;14p.
65. **Charlot-Lambrecht I., Salmon J.-H., Gagneux-Lemoussu L., Brochot P., Eschard J.-P.** Myélome multiple. EMC, Appareil locomoteur, 2011 ; 14-027-B-10: 1-12
66. **Bouscary D, Roux C, Ravaud P**. Myélome multiple. EMC. Appareil locomoteur,14-027 -B-20, 2003,9p.
67. **Rota S, Mougenot B, Baudouin B, Lemaitre V,Rondeau E, Michel C et al.** Multiple myeloma and severe renal failure: a clinicopathologic study of outcome and prognosis in 34 patients .1987;66:126-137.
68. **Moreau P.** le myélome multiple. Intergroupe Francophone du myélome (IFM) 2010. Hématologie, collection EMC société française d'hématologie. P4-5.
69. **TT Yee, K. Murphy, M. Johnson, S.H. Abdalla, G.S. Patton, C.A. Lee et al.** Multiple myeloma and human immunodeficiency virus-1 (HIV- 1) infection. Am J Hematol 2001; 66: 123-125.
70. **Bataille R.** Les pièges diagnostiques du myélome. Revue du praticien ; 1982 (32), 2175-2178
71. **Pittet-Barbier L.** Atteintes osseuses dans le myélome. EMC - Radiologie et imagerie médicale -musculosquelettique - neurologique – maxillofaciale 2012;7(4):1-17 [Article 31-192-D-10].
72. **Monconduit M.** Le myélome multiple. Encyclopédie Médico Chirurgicale 2003; 7-989.
73. **Déviné M , Clauvel J P.** Myélome multiple B . Dreyfus ,Hématologie, Flammarion, 1005-1014
74. **Hammouda T.** La survie plongée dans le myélome multiple (A propos d'un cas) Thèse de Médecine 1994 ,Numéro 169,Rabat
75. **Facon T, Youb-Agha I, leleu X.** Encyclopédie Médico-chirurgicale, 2003 : 13-014-E-10.
76. **Abdellaoui Maane K.** Myélome multiple, expérience d'un service de médecine CHU de Rabat ; 1980 ; Thèse de médecine Numéro 157
77. **Le bras H.** Les myélomes sans paraprotéine, A propos d'un cas de myélome non excrétant ; Paris : 1978 ; Thèse de médecine Numéro 197
78. **Bisping G ,Leo R, Wenning D, Padro T, Kropff M, Dankbar B et al** . Paracrine interactions of basic fibroblast growth factor and interleukin-6 in multiple myeloma. Blood.2003;101..2775-2783.

79. **Zhang XG, Bataille R,Widjenes J,Klein B.** Interleukin-6 dependence of advanced malignant plasma cell dyscrasias . Cancer .1992 ;69..1373-1376.
80. **Diviné M, Clauvel JP.** myélome multiple .In Hématologie de Bernard Dreyfus,1992 ; 1005-1018.
81. **Ben Abdeladhim A ,Aissaoui B.** Le myélome multiple : manifestations hématologiques cliniques et anomalies de l'hémogramme. Etude rétrospective à partir de 113 cas. La Tunisie médicale ,juin/juillet 1988 ;66 (6/7) :521-526.
82. **Pégourié B** .Myélome (maladie de kahler) .Cancer ; 1995 ; 53 ; 583-588
83. **Casassus P.** Myélomes : physiopathologie ,diagnostic ,évolution. La Revue Du praticien, 1998 ;48 . 2039-2044
84. **Silvestris F Cafforio P, Tucci M, Dammacco F**. Negative regulation of erythroblast maturation by Fas- L(+)/TRAIL(+) highly malignant plasma cells: a major pathogenetic mechanism of anemia in multiple myeloma . Blood 2002; 99: 1305-13.
85. **Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Kyle R, Bladé J, Barlogie B et al**. Prevention of thalidomide and lenalidomide - associated thrombosis in myeloma. Leukemia 2008;22:414—23.
86. **Harousseau J.L.** Myélomes. La Revue du Praticien (Paris),1995 ;45 ;540-546.
87. **Boukhiri I.** Le myélome multiple en médecine interne (83 cas) Thèse de médecine Rabat 1994 : Numéro 130.
88. **Saim k.** Le myélome multiple à propos de 13 cas. Thèse de médecine Rabat 1990 : Numéro 275,1990 .
89. **Miraless GD ,O'Fallon JR,Talley NJ.** Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy . The spectrum of POEMS syndrome.N Engl J Med 1992 ;327:1919-1923 .
90. **Riedel DA, Pottern LM.** The epidemiology of multiple myeloma . Hematol Oncol Clin North Am 1992;6:225-247.
91. **Chombart B, Gagneyx-Lamoussu L, Eschard JP, Achah-Miezan S, Novella JL, Brochlo P.** Facteurs pronostiques du myélome multiple utilisable en pratique courante : suivi sur dix ans de 148 malades âgés de plus de 55 ans. Revue du Rhumatisme 2005 ; 72 : 1299-1305.
92. **Chassande B, Leger J.M.** Manifestations neurologiques des gammapathies monoclonales. La Revue du Praticien,1993 ;43 (3) :314-316 .
93. **Marcelli C , Aboukrat P.** Intérêt du dosage de la protéine-C-réactive pour la surveillance de l'évolution du myélome multiple traité. La Presse Médicale,mai 1992,21 (20) :951-952.

94. Bauduer F, Troussard X , Delmer A. Facteurs pronostiques du myélome multiple. Revue de la littérature. Bulletin de Cancer,1993,80 :1035-1042.

95. Eschard J.P,Pignon B. Facteurs pronostiques et surveillance du myélome. La Revue de Médecine Interne,1992 ;13 :273-277.

96. Jourde-Chiche N, Dussol B, Daniel L. Les atteintes rénales au cours des hémopathies malignes. Stratégie diagnostique. Rev Med Interne 2010 ; 31 (10) : 685-696

97. Decaux O, Karras A. Actualités dans le myélome multiple : critères de réponse internationaux et complications rénales. La revue de médecine interne 2009; 30: 1080-1083.

98. Brian GM. Revue de la maladie et des options thérapeutiques Myélome multiple cancer de la moelle osseuse. International Myeloma Foundation, édition 2008/2009.

99. Dimopoulos M, Tosi P, Rajkumar SV, Kumar S, Terpos E, Siegel D et al. IMWG. International myeloma working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple myeloma. Leukemia 2009; 23(9): 1545-1556.

100. Rajkumar SV, Meletios A, Dimopoulos M, Palumbo A, J Blade A, Merlini G, Mateos et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol 2014; 15: e538–48

101. Rajkumar SV. Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma. Asco Educational Book ; April 2019 ; 095.181.177.247

102. Tacchetti P, Pantani L, Patriarca F, Petrucci MT, Zamagni E, Dozza L, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone followed by double autologous haematopoietic stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (GIMEMA-MMY-3006): long-term follow-up analysis of a randomised phase 3, open-label study. Lancet Haematol. déc 2020;7(12):e861-73.

103. Orlowski R, Facon T, Kumar S, Plesner T, Moreau P, Bahlis N, et al. MM-155: Phase 3 MAIA Study: Overall Survival (OS) Results with Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (D-Rd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Patients with Transplant-Ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma (TIE-NDMM). Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 1 sept 2021;21:S424-5.

104. Schinke M, Ihorst G, Duyster J, Wäsch R, Schumacher M, Engelhardt M. Risk of disease recurrence and survival in patients with multiple myeloma: A German Study Group analysis using a conditional survival approach with long-term follow-up of 815 patients. Cancer. 2020;126(15):3504-15.

105. **Engelhardt M, Dold SM, Ihorst G, Zober A, Möller M, Reinhardt H, et al.** Geriatric assessment in multiple myeloma patients: validation of the International Myeloma Working Group (IMWG) score and comparison with other common comorbidity scores. Haematologica. sept 2016;101(9):1110-9

106. **Durie BG, Salmon SE.** A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. Cancer. sept 1975;36(3):842-54.

107. **Greipp PR, Miguel JS, Durie BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al**. International Staging System for Multiple Myeloma. J Clin Oncol. 20 mai 2005;23(15):3412-20.

108. **Hebraud B, Leleu X, Lauwers-Cances V, Roussel M, Caillot D, Marit G, et al**. Deletion of the 1p32 region is a major independent prognostic factor in young patients with myeloma: the IFM experience on 1195 patients. Leukemia. mars 2014;28(3):675-9.

109. **Avet-Loiseau H, Li C, Magrangeas F, Gouraud W, Charbonnel C, Harousseau J-L, et al**. Prognostic Significance of Copy-Number Alterations in Multiple Myeloma. J Clin Oncol. 20 sept 2009;27(27):4585-90.

110. **Perrot A, Lauwers-Cances V, Tournay E, Hulin C, Chretien M-L, Royer B, et al.** Development and Validation of a Cytogenetic Prognostic Index Predicting Survival in Multiple Myeloma. J Clin Oncol. 1 juill 2019;37(19):1657-65.

111. **Usmani SZ, Heuck C, Mitchell A, Szymonifka J, Nair B, Hoering A, et al**. Extramedullary disease portends poor prognosis in multiple myeloma and is over-represented in high-risk disease even in the era of novel agents. Haematologica. 1 nov 2012;97(11):1761-7.

112. **Walker BA, Mavrommatis K, Wardell CP, Ashby TC, Bauer M, Davies F, et al.** A high-risk, Double-Hit, group of newly diagnosed myeloma identified by genomic analysis. Leukemia. janv 2019;33(1):159-70.

113. **Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, Landgren O, Blade J, Merlini G et al**. International myeloma Working Group. Monoclonal gamapathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma : IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. Leukemia (2010); 24: 1121-7

114. **Merlini G, Bellotti V.** Molecular mechanisms of amyloidosis. N Engl J Med 2003;349:583—96.

115. **Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Hayman SR.** Amyloidosis: diagnosis and management. Clin Lymphoma Myeloma 2005;6:208—19.

116. **Ludwig, H, Bladé J, Drach J, Beksac M, Morgan G, Cavo M. et al.** Current Multiple Myeloma Treatment Strategies with Novel Agents: A European Perspective. Oncologist 2010; 15: 6-25.

117. **Azaïs I, Brault R, Debiais F.** Nouvelles thérapies du myélome. Revue du rhumatisme 2010 ;77:21–27.

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

119. **Harousseau J-L, Attal M, Avet-Loiseau H, Marit G, Caillot D, Mohty M, et al.** Bortezomib Plus Dexamethasone Is Superior to Vincristine Plus Doxorubicin Plus Dexamethasone As Induction Treatment Prior to Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Results of the IFM 2005-01 Phase III Trial. J Clin Oncol. 20 oct 2010;28(30):4621-9.

120. **Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, Hernández D, López-Jiménez J, de la Rubia J et al.** Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. Blood. 23 août 2012;120(8):1589-96.

121. **Nooka AK, Kaufman JL, Muppidi S, Langston A, Heffner LT, Gleason C et al.** Consolidation and maintenance therapy with lenalidomide, bortezomib and dexamethasone (RVD) in high-risk myeloma patients. Leukemia. mars 2014;28(3):690-3.

122. **Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P, Facon T et al.** Lenalidomide Maintenance after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 10 mai 2012;366(19):1782-91.

123. **McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, Richardson PG, Hulin C, Tosi P et al.** Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. J Clin Oncol. 10 oct 2017;35(29):3279-89.

124. **Moreau P, Hulin C, Macro M, et al**. Bortezomib, thalidomide and dexamethasone (VTD) is superior to bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) prior to autologous stem cell transplantation for patients with de

novo multiple myeloma. Results of the prospective IFM 2013-04 trial. Blood 2015;126(23): 393.

125. **Ngolet L, Kocko I, Galiba A F, Guelongo O. O. J, Ntsiba H, Elira D. A.** Le myelome multiple symptomatique à Brazzaville : à propos de 40 cas. Ann. Univ. M. NGOUABI, 2016 ; 16 (1) : 1-7

126. **Ngo Sack F, Ngouadjeu E, Mahop Makon C A, Carre J-L.** Myelome multiple aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques : à propos de 67 observations colligées à l'hôpital central de Yaoundé et à l'hôpital général de Douala. Rev. CAMES SANTE. Décembre 2017 ; 5 (2) : 73-80

127. **Ndomocrah E, Ouavene J.O, Lefaou A, Mobima T, Yakelendji B.Y, Gosta Aj.** Aspects épidémiologiques – cliniques – radiologiques, thérapeutiques et évolutifs du myélome multiple a l'hôpital de l'amitié de Bangui. Medicine. Février 2014

128. **Ngouadjeu E, Afa'a F, Kingue D, Chetcha B, Maison A, Namme Luma H.** myélome multiple : survie des patients de plus de 65 ans sous chimiothérapie à l'hôpital général de Douala. Médecine d'Afrique Noire. Janvier 2023 ;70:13-19

129. **Rachid M, Bekkhali, Tazi I, Oukkache B, Moutiqui T, Quessar A et al.** Myélome multiple à propos de 203 cas, étude rétrospective : janvier 1994-Décembre 2004. Casablanca-Maroc. 2010 ; 5-45

130. Bouanani N. 6ième Congrès National d'Hématologie. 2009 ; 3-12

131. **Boufrioua E.G, Oujidi M, Yahyaoui H, Ait Ameur M, Mohamed C.** Le myélome multiple : les particularités diagnostiques, thérapeutiques et pronostiques de 123 cas colligés à l´Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech. PAMJ Clinical Medicine. 2021 ;5 (70) :10-20

132. **Benyaich I. Aouni M.** Myélome multiple : étude clinique (à propos de 98 cas). Thèse de Médecine. Faculté de médecine et de Phannacie de Rabat. 2001 ; thèse N°151 182p

133. **Kyle RA, Rajkumar SV.** Epidemiology of the plasma-cell disorders. Best Pract Resh Clin Haematol 2007;20(4):637—64.

134. **Hodonou SNJ.** Contribution å l'étude du myélome multiple en milieu hospitalier: A propos de 25cas observes en dix ans du I er janvier 1993 au 31 Décembre 2002 au CNHU-HKM de Cotonou.Thése de Médecine. FSS de Cotonou ; NO 1053/2003 : 44-86

135. **Py C, Dietrich P-Y, Aïssa AB**. Vademecum des complications osseuses des cancers. Rev Med Suisse 2013; 9:1108–13.

136. **Bouaouad M**. Myélome multiple : Données cliniques et thérapeutiques å popos de 40 cas colligés å l'höpital militaire d'instruction Mohamed V-Rabat. Université Mohammed V Rabat.Thése N° 113/2011 : 56-75

137. **Bouscary D, Duboust A, Calonge VM, Glotz D. Bruneval P, Druet P et al.** Nlyélome multiple. Encycl Méd Chir. Appareil locomoteur, 14-027-13-20. 2003 ; 9p

138. **Sébahoun G.** Myélome en Hématologie clinique et biologique. Ed Arnette. 2005 ; 309-18

139. **Chombart B, Laurence GL, Jean-Paul E, Stanley A.** Facteurs pronostiques du myélome multiple utilisable en pratique courante suivi sur dix ans de 148 patients âgés de plus de 55 ans. Revue du Rhumatisme. 2005 ; 72 1299-305

140. **El Mezouar I.** Myélome multiple (à propos de 58 cas). Thèse de médecine. Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat. 2010 ; Thése N° 060/10 : 8-21

141. **Ying WZ, Sanders PW**. Mapping the binding domain of immunoglobulin light chain for Tamm-Horsfall protein. Am J Pathol. 2001 ; 158 : 1859-66.

142. **Pottier V**. Etude du myélome multiple au travers de l'imagerie médicale. Université de Bordeaux. 2014 ; Thése N° 49 : 69-74

143. **Kouroukis TC, Cheung MC, Imrie K, Baldassarre FG, Haynes AE, et al.** Bortezomib in multiple myéloma : systematic review and clinical considerations. Current oncology. August 2014 ; 4(21) : e573- e603

144. **Durie BG, Hoering A, Abidi MH, Epstein J, Rajkumar V, Kahanic SP et al.** Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2017; 389:519-27.

ANNEXES

Comité d'Éthique et de Recherche en Sciences de la Santé

-*-*-*-*-*-**-*-*-*-*-*-*-*-

RECEPISSE DE DEPOT

Je soussigné Marlène AGBAKOU, officiant en qualité de secrétaire du comité d'éthique et de Recherche en Sciences de la Santé de l'Université d'Abomey-Calavi, atteste que le protocole de recherche

Titre : Etude du Pronostic des myélomes multiples et l'ère des thérapies innovantes au Bénin

Investigateur principal : GNIMAGNON Shab Séna Mahulin Hurielle

A été déposé ce jour (Date) : 26- Septembre - 2023

Par (Nom, prénoms du déposant) : GNIMAGNON Shab Séna Mahulin Hurielle

Et enregistré sous le numéro de dépôt : 022/CERSS/UAC

En foi de quoi, le présent récépissé de dépôt est délivré pour servir et valoir ce que de droit.

Fait à Cotonou le 26/09/2023

Madame Marlène AGBAKOU
Secrétaire/intérim CERSS

Email : cerss.uac@gmail.com

Certificat d'analyse

Date d'émission: 23/11/2023
Compte évaluateur: GNIMAGNON Shab Séna Mahutin Hurielle

AUTEUR DU DOCUMENT : GNIMAGNON Shab Séna Mahutin HUrielle
TITRE DU DOCUMENT : Étude du pronostic des myélomes multiples à l'ère des thérapies innovantes au Bénin

e-Plagiat est un évaluateur certifié de prévention et de détection de plagiat intelligent et autonome basé sur l'IA

Type de document	Nombre de mots	Nombre de pages (approximatif)	Taux de plagiat
Thèse	26081	105	10.27%

M. Pierre ROUAN

Ce document est signé électroniquement et certifié.
Le fichier constitue un original électronique de valeur probatoire, il est enregistré sous la référence suivante :

d99c22740a09e74f0beb4da4a53be5cddd9a

DEFINITION OPERATIONNELLE DES VARIABLES

Variable	Définition	Modalités / unité	Type de variable	Outil
Variables socio-démographiques				
Age	différence entre l'année considérée et l'année de naissance de l'individu,	en année	quantitatif	Fiche d'enquête
Sexe	Sexe biologique à la naissance	Masculin/Feminin	qualitatif	Fiche d'enquête
Profession	Profession déclarée par le patient	Fonctionnaire, Commerçant, Etudiant, Ménagère, Artisan, Sans emploi, Autre à préciser	qualitatif	Fiche d'enquête
Ethnie	L'ethnicité est mesurée en demandant aux répondants d'auto-identifier leur appartenance ethnique.	Fon, Adja, Goun, Yorouba, Mina, Bariba, Dendi, Haoussa, Peulh, Autre à préciser	qualitatif	Fiche d'enquête
Nationalité	le pays dans lequel le patient est née	Béninois, autre à préciser	qualitatif	Fiche d'enquête
Localité de résidence: Département	Le département de résidence est mesuré en demandant aux répondants de fournir le nom du département dans lequel ils résident	Atacora, Donga, Borgou, Alibori, Atlantique, Littoral, Mono, Couffo, Plateau,	qualitatif	Fiche d'enquête

		Ouémé, Zou, Collines		
Niveau d'instruction	Le niveau de scolarité est mesuré en demandant aux répondants de déclarer leur plus haut niveau de scolarité atteint.	Le dernier niveau d'étude: jamais scolarisée, école primaire, secondaire, université	qualitatif	Fiche d'enquête
situation matrimoniale	la situationmatrimoniale est mesuré en demandant aux répondants de déclarer leur situation de vie commune	marié, célibataire, concubinage	qualitatif nominal	
Variables cliniques				
Délai de consultation	Délai entre l'apparition des premiers symptômes et la consultation au lieu de traitement.	en mois	quantitatif	Fiche d'enquête
Age de début des symptômes	Age en années du patient auquel le premier symptome est apparu.	en année	quantitatif	Fiche d'enquête
Automédication	utilisation de médicaments sans l'avis ou la supervision d'un professionnel de la santé. Cela peut inclure l'utilisation de médicaments en vente libre ou de remèdes à base de plantes.	Oui ou non, si oui, préciser le type: médicament en vente libre, remède à base de plante	qualitatif	Fiche d'enquête
Recours à la médecine traditionnelle	fait référence à une variété de pratiques de soins de santé qui ne font pas partie de la médecine occidentale conventionnelle. Ces pratiques	Oui ou non	qualitatif	Fiche d'enquête

	peuvent inclure l'utilisation d'herbes, de minéraux et d'autres substances naturelles, ainsi que des pratiques spirituelles ou religieuses			
Localité de traitement	l'endroit où une personne reçoit des soins médicaux. Il peut s'agir d'un hôpital, d'une clinique, d'un cabinet médical ou d'un autre établissement de santé	à preciser	qualitatif	Fiche d'enquête
Nombre de centre parcouru	Nombre en chiffre de centre de santé, hopital ou clinique auxquels le patient à eu à consulté pour sa myopathie avant le centre de traitement	Nombre en chiffre	quantitatif	Fiche d'enquête
Le type de professionnel consulté	Le ou les types de professionnel de santé que le patient a consulté pour sa myopathie avant le médecin ayant mis en place le traitement	Tradithérapeute, aide soigant, infirmier, sage-femme, médecin généraliste, médecin spécialiste	qualitatif	Fiche d'enquête
Localité de traitement	Le centre où le traitement de la myopathie à été mis en place	CNHU-HKM, Polyclinique Atinkanmey, Hôpital de zone d'Abomey-Calavi, CHD Zou-Collines, CHD Ouéme-Plateau, CHD Borgou-Alibori	qualitatif	Fiche d'enquête

Variables liées aux antécédents personnels				
VIH	existence ou non d'une sérologie HIV positive	présent/ absent		
Drépanocytose	existence ou non d'une drépanocytose	présent/ absent		
Insuffisance Rénale	existence ou non d'une insuffisance rénale	présent/absent		
Variables liées aux antécédents familliaux				
Myélome multiple	Des antécédents familiaux de myélome multiple sont définis comme ayant un parent au premier degré (parent, frère ou sœur ou enfant) deuxieme dégré (grand parent, petit enfant, frère ou sœur) ou troisième dégré (arrière grand parents, oncle, tante, neuveu, nièce) qui a été diagnostiqué avec un myélome multiple	présent/absent, préciser le dégré de parenté	qualitatif	Fiche d'enquête
Cancer	Des antécédents familiaux de cancer sont définis comme ayant un parent au premier degré (parent, frère ou sœur ou enfant) deuxieme dégré (grand parent, petit enfant, frère ou sœur) ou troisième dégré (arrière grand parents, oncle, tante, neuveu, nièce) qui a été diagnostiqué avec un cancer	présent/absent, préciser le dégré de parenté	qualitatif	Fiche d'enquête
Variables liées aux signes généraux				
Asthénie	Présence ou non d'asthénie ou de sensation de faiblesse non soulagé par le repos	présent/absent	qualitatif	Fiche d'enquête

Anorexie	Présence ou non d'anorexie ou de manque d'appétit	présent/absent	qualitatif	Fiche d'enquête
Amaigrissement	Présence ou non d'amaigrissement ou perte de poids	présent/absent	qualitatif	Fiche d'enquête
Fièvre	Présence ou non d'une fièvre anamnestique ou objectivée à l'admission	présent/absent	qualitatif	Fiche d'enquête
Poids	Poids corporelle au cours du diagnostic	en kilogramme	quantitatif	Fiche d'enquête
Taille	Taille au cours du diagnostic	en mètre	quantitatif	Fiche d'enquête
IMC	IMC = poids (kg) / taille (m)^2	en Kg/m²	quantitatif	Fiche d'enquête
Interpretation de l'IMC	Pour les adultes, les valeurs d'IMC sont interprétées comme suit : Insuffisance pondérale : IMC < 18,5 Poids normal : IMC 18,5-24,9 Surpoids : IMC 25,0-29,9 Obèse : IMC ≥ 30,0	Insuffisance pondérale, poids normal, surpoids, obésité	qualitatif	Fiche d'enquête
Variables liées aux signes ostéoarticulaire				
douleurs osseuses	présence ou non de douleurs osseuses	présent/absent	qualitatif	
impotence fonctionnelle	perte totale ou partielle des fonctions d'un membre ou d'un segment de membre	présent/absent	qualitatif	Fiche d'enquête

fracture pathologique	solution de continuité d'un os liée à une pathologie dans le présent cas le myélome multiple	présent/absent	qualitatif	Fiche d'enquête
tuméfactions osseuses	augmentation du volume du tissu osseux	présent/absent	qualitatif	Fiche d'enquête
Variables liées aux signes Neurologiques				
Radiculalgie	douleur touchant les racines nerveuses	présent/absent	qualitatif	Fiche d'enquête
Paresthésie	sensation anormale non douloureuse mais désagréable ressentie sur la peau	présent/absent	qualitatif	Fiche d'enquête
paraplégie	paralysie des deux membres inférieures	présent/absent	qualitatif	Fiche d'enquête
hémiplégie	interruption plus ou moins complète du faisceau pyramidale en un point quelconque de son trajet	présent/absent	qualitatif	Fiche d'enquête
Tétraplégie	paralysie des quatre membres inférieures	présent/absent	qualitatif	Fiche d'enquête
paraparésie	déficit incomplet de la force musculaire des deux membres inférieurs	présent/absent	qualitatif	Fiche d'enquête
compression médullaire	compression de la moelle et des nerfs qui s'en détachent par une lésion expansive.	présent/absent	qualitatif	Fiche d'enquête
syndrome de queue de cheval	compression ou lésion des racines nerveuses de l'extrémité caudale de la	présent/absent	qualitatif	Fiche d'enquête

	moelle pertubant les voies motrices et sensorielles des membres inférieurs et de la vessie.			
coma	altération de l'état de conscience à type de coma	présent/absent	qualitatif	Fiche d'enquête
convulsion	secourses, contraction involontaire de groupes musculaires	présent/absent	qualitatif	Fiche d'enquête
autres signes neurologique	_	à preciser	qualitatif	Fiche d'enquête
Variables liées aux manifestations hématologiques				
syndrome anémique	ensemble des signes cliniques traduisant une anémie (pâleurs conjonctivale, asthénie, vertige, tachycardie.)	présent/absent	qualitatif	Fiche d'enquête
gingivorragie	écoulement de sang des gencives	présent/absent	qualitatif	Fiche d'enquête
Epistaxis	écoulement de sang provenant des fosses nasale	présent/absent	qualitatif	Fiche d'enquête
hémorragie rétinienne	écoulement de sang au niveau de la rétine	présent/absent	qualitatif	Fiche d'enquête
Variables liées aux signes pulmonaires				
Dyspnée	Essouflement, difficulté à respirer ou respiration laborieuse	présent/absent	qualitatif	Fiche d'enquête

Toux	Présence ou non d'une toux	présent/absent	qualitatif	Fiche d'enquête
Polypnée	Respiration rapide ou fréquence respiratoire supérieure à 20 cycle par minute	présent/absent	qualitatif	Fiche d'enquête
Bradypnée	Respiration lente ou fréquence respiratoire inférieure à 16 cycle par minute	présent/absent	qualitatif	Fiche d'enquête
Râles crépitants	Présence ou non de râles crépitants à l'auscultation	présent/absent	qualitatif	Fiche d'enquête
Abolition ou diminution du murmure vésiculaire	Abolition ou diminution du murmure vésiculaire	présent/absent	qualitatif	Fiche d'enquête
Autres signes pulmaonaires	_	à preciser	qualitatif	Fiche d'enquête
Variables liées aux signes digestifs				
Dysphagie	Blocage à la déglution ou difficulté à avaler	présent/absent	qualitatif	Fiche d'enquête
Nausées	sensation désagréable correspondant à une envie de vomir	présent/absent	qualitatif	Fiche d'enquête
vomissements	rejet du contenu de l'estomac par la bouche	présent/absent	qualitatif	Fiche d'enquête

hépatomégalie	augmentation du volume du foie	présent/absent	qualitatif	Fiche d'enquête
splénomégalie	augmentation du volume de la rate	présent/absent	qualitatif	Fiche d'enquête
Autres signes digestifs	_	à preciser	qualitatif	Fiche d'enquête
Variables liées aux signes cardio-vasculaires				
Vertige	sensation erronée du corps de son déplacement dans l'espace	présent/absent	qualitatif	Fiche d'enquête
Dyspnée	difficulté respiratoire	présent/absent	qualitatif	Fiche d'enquête
Palpitation	sensation subjective d'un rythme cardiaque anormalement rapide, énergique ou irrégulier	présent/absent	qualitatif	Fiche d'enquête
Autres signes cardio-vasculaires	_	à preciser	qualitatif	Fiche d'enquête
variables liées aux manifestations urinaires				
syndrome polyuro-polydipsique	_	présent/absent	qualitatif	Fiche d'enquête
autres signes urinaires	_	à preciser	qualitatif	Fiche d'enquête
Variables paracliniques				

VS	Vitesse de sédimentation normale ou élevée selon la formule de Miller: - Chez l'Homme, valeur seuil de la VSH ≤ âge en année/2 - Chez la Femme, valeur seuil de la VSH ≤ (âge + 10)/2	Valeur en mL/min	quantitatif	Fiche d'enquête
Hémogramme	Hémogramme normale ou pathologique selon les normes du laboratoire où il a été réalisé	suivant les normes du laboratoire de réalisation	quantitatif	Fiche d'enquête
Myélogramme	résultat de l'examen au microscope des cellules d'un échantillon de moelle osseuse	plasmocytose médullaire en pourcentage	quantitatif	Fiche d'enquête
Calcémie	taux de calcium sanguin	valeur en mg/l	quantitatif	Fiche d'enquête
Phosphorémie	taux de phosphore sanguin	valeur en mg/l	quantitatif	Fiche d'enquête
Albuminémie	taux d'albumine sanguin	valeur en mg/l	quantitatif	Fiche d'enquête
CRP	C réactive protéine	Valeur de la CRP en mg/L	quantitatif	Fiche d'enquête
Urémie	Urémie ou azootémie	Valeur de la urémie en g/L	quantitatif	Fiche d'enquête

Créatininémie	Créatinine sérique	Valeur de la créatininémie en mg/L	quantitatif	Fiche d'enquête
Clairance de la créatinine selon Cockcroft	Valeur de la clairance de la créatinine en mL/min avec la formule: Clcr=((140 - âge)/(7,2 x [Creat])) x poids x k; avec k = 1 chez l'homme, k = 0,85 chez la femme, [Creat] en ml/L	valeur de la clairance de la créatininémie mL/min	quantitatif	Fiche d'enquête
Protéinuries de Bences Jones	élimination urinaire des chaînes légères libres monoclonales	valeur le PBJ en g/24h	quantitatif	Fiche d'enquête
Electrophorèse des Protéines Sérique	montre une hyperprotidémie et un pic monoclonal	valeur de l'hyperprotidémie en g/L	quantitatif	Fiche d'enquête
Immunofixation	confirme une anomalie détectée à l'électrophorèse des protéines permettant de définir l'isotype de la chaine lourde et de la chaine légère associée	_	qualitatif	Fiche d'enquête
variables radiologiques				
radiographie	recherche de lésions osseuses à type de lacunes ou de géodes à l'emporte-pièce, d'ostéolyse ou d'ostéocondensation	_	qualitatif	Fiche d'enquête
TDM osseuse	détecter une ostéolyse à un stade précoce et d'estimer aussi le risque de fractures	_	qualitatif	Fiche d'enquête
IRM	Etude de l'infiltration médullaire, remplacement de la graisse de la moelle osseuse	_	qualitatif	Fiche d'enquête

	normale par une infiltration cellulaire			
variables liées à la Classification du MM				
classification de Salmon et Durie	groupes pronostiques en fonction du taux d'excrétion de protéine monoclonale, taux d'hémoglobine, la calcémie, la présence de lésions osseuses. Il existe trois stade I, II et III	stade I, II et III	qualitatif	Fiche d'enquête
Caryotype médullaire	étude de la constitution chromosomique des cellules de la moelle osseuse	_	qualitatif	Fiche d'enquête
béta 2microglobuline	dosage des béta2microglobulinémie	mg/L	quantitatif	Fiche d'enquête
variables liées à la thérapeutique				
type de protocoles	MP : Melphalan – Prednisolone ; MPT : Melphalan – Prednisolone – Thalidomide ; CMP : Cyclophosphamide - Melphalan – Prednisolone ; CRD : Cyclophosphamide - Revlimid – Dexaméthasone ; CTD : Cyclophosphamide – Thalidomide - Dexaméthasone ; VCD : Velcad – Cyclophosphamide – Dexaméthasone ; VAD : Vincristine – Adriamycine – Dexaméthasone ; VCD : Velcad – Cyclophosphamide – Dexaméthasone ; VRD :	_	qualitatif	Fiche d'enquête

	Velcad – Revlimid – Dexaméthasone			
date de la première cure	date où la première cure a été faite	_	qualitatif	Fiche d'enquête
nombre de cure	nombre en chiffre de cures effectués	_	quantitatif	Fiche d'enquête
date de la dernière cure	date où la dernière cure a été faite	_	qualitatif	Fiche d'enquête
Variables liées à l'évolution				
rémission complète	Disparition de la protéine monoclonale dans le sang et les urines à l'immunofixation ; Disparition de la protéine monoclonale à l'électrophorèse des protéines sériques ; Disparition de la plasmocytose médullaire ou une plasmocytose médullaire inférieure à 5 %	_	qualitatif	Fiche d'enquête
rémission partielle	Diminution du pic sérique d'au moins 90 % et une plasmocytose médullaire inférieure à 5 % ; Diminution de la protéine monoclonale et de la plasmocytose médullaire d'au moins 50 %	_	qualitatif	Fiche d'enquête

maladie stable	En cas de diminution comprise entre 25 et 50 % ; en cas de régression inférieure à 25 % ou de progression supérieure à 25%	_	qualitatif	Fiche d'enquête
Progression	En cas de progression supérieure à 50 %	_	qualitatif	Fiche d'enquête
Décès	patient décédé	_	qualitatif	Fiche d'enquête

FICHE D'ENQUETE

THEME : ETUDE DU PRONOSTIC DES MYELOMES MULTIPLES A L'ERE DES THERAPIES INNOVANTES AU BENIN

CARACTERISTIQUES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES

Date de l'enquête :

Identification

Nom : ……. Prénom : ……

Age :……..... ans Sexe : M□ F□ Téléphone : ……..

Nationalité : Béninois □ Autre □ Préciser…….

Ethnie : Fon □ Goun □ Yoruba □ Idatcha □ Adja □ Mina □ Haoussa □ Peulh □ Dendi □ Bariba □ Mahi □ Nago□ autre□ préciser : …….

Profession : Fonctionnaire □ Entrepreneur □ Commerçant□ Etudiant □ Ménagère□ Artisan□ Sans emploi□ Autre à préciser□_____

Département de résidence : Alibori □ Atacora □ Atlantique □ Borgou □ Colline □ Couffo □ Donga □ Littoral □ Mono □ Ouémé □ Plateau □ Zou □ Hors Bénin□ préciser : ……

Niveau d'étude : Jamais scolarisé □ primaire□ secondaire □ supérieur□

Situation matrimoniale : Marié □ Célibataire □ Concubinage □

ANTECEDENTS ET TERRAIN

ATCD médicaux personnels :

VIH □ Drépanocytose □ I Rénale □ RAS □ Autre……

ATCD familiaux de MM : Oui □ non □

[Des antécédents familiaux de myélome multiple sont définis comme ayant un parent au premier degré (parent, frère ou sœur ou enfant) deuxième degré (grand parent, petit enfant, frère ou sœur) ou troisième degré (arrière grand parents, oncle, tante, neveu, nièce) qui a été diagnostiqué avec un myélome multiple]

Si oui degré de parenté : 1er degré □ 2ème degré □ 3ième degré □

ATCD Familiaux de cancer : Oui □ non □

[Des antécédents familiaux de cancer sont définis comme ayant un parent au premier degré (parent, frère ou sœur ou enfant) deuxième degré (grand parent, petit enfant, frère ou sœur) ou troisième degré (arrière grand parents, oncle, tante, neveu, nièce) qui a été diagnostiqué d'un cancer]

Si oui degré de parenté : 1er degré □ 2ème degré □ 3ième degré □

Expositions :

Benzène □ herbicides □ pesticides □ pétrole □ radiations □

Autre exposition : …… si exposition durée : ……..

ASPECTS CLINIQUES DU MYELOME MULTIPLE

Délai de consultation *(Délai en mois depuis l'apparition du premier symptôme à la première consultation au centre de traitement)* : ____ (en mois) non précisé □

Age de début des symptômes *(Age en années du patient auquel le premier symptôme est apparu.)* **:** ____ (en année) non précisé □

Automédication *(utilisation de médicaments sans l'avis ou la supervision d'un professionnel de la santé. Cela peut inclure l'utilisation de médicaments en vente libre ou de remèdes à base de plantes.)* : Oui □ Non □

Si oui, type d'automédication : médicaments en vente □ libre remède à base de plante□

Recours à la médecine traditionnelle *(fait référence à une variété de pratiques de soins de santé qui ne font pas partie de la médecine occidentale conventionnelle. Ces pratiques peuvent inclure l'utilisation d'herbes, de minéraux et d'autres substances naturelles, ainsi que des pratiques spirituelles ou religieuses)* : Oui □ Non □

Recours à la médecine moderne : Oui □ Non □

Si oui,

Type de professionnel consulté *(Le ou les types de professionnel de santé que le patient a consulté avant le médecin ayant mis en place le traitement)* : aide-soignant □ infirmier □ sage-femme □ médecin généraliste□ médecin spécialiste □ si spécialiste, préciser_____ Autre professionnel □, préciser _____

Nombre de centre parcouru : ____ (en chiffre) non précisé □

Délai entre le début des symptômes et le diagnostic : ……

< 3mois □ 3-6mois □ 6-12mois □ 1-2ans □ >2ans □ non précisé □

Circonstances de découverte :

Référé par un confrère □ venu de lui-même □

Devant une plainte fonctionnelle :

Douleurs osseuses	Oui □	Non □
Impotence fonctionnelle	Oui □	Non □
Boiterie à la marche	Oui □	Non □
Dyspnée	Oui □	Non □

Autre : ……..

Devant une plainte générale

Asthénie	Oui ☐	Non ☐
Pâleur cutanéo-muqueux	Oui ☐	Non ☐
Anorexie	Oui ☐	Non ☐
Amaigrissement	Oui ☐	Non ☐

Autre : ……..

Devant une complication

Fractures Pathologiques	Oui ☐	Non ☐
Anémie	Oui ☐	Non ☐
Coma	Oui ☐	Non ☐
Insuffisance rénale	Oui ☐	Non ☐

Autre : …….

Fortuite	Oui ☐	Non ☐

1. **Diagnostic Clinique** :

➢ **Signes généraux**

[Asthénie : Présence ou non d'asthénie ou de sensation de faiblesse non soulagé par le repos

Anorexie : Présence ou non d'anorexie ou de manque d'appétit

Amaigrissement : Présence ou non d'amaigrissement ou perte de poids

Fièvre : Présence ou non d'une fièvre anamnestique ou objectivée à l'admission

IMC : IMC = poids (kg) / taille (m)^2 Interprétation de l'IMC : Insuffisance pondérale : IMC < 18,5 Poids normal : IMC 18,5-24,9 Surpoids : IMC 25,0-29,9 Obèse : IMC ≥ 30,0]

Poids : …….. Kg Taille : ……. Cm IMC :……kg/m^2

Asthénie □ Amaigrissement □ Anorexie □ Fièvre □

Performans Status OMS au diagnostic : ……

➢ Manifestations ostéoarticulaires

Douleurs osseuses Oui □ non □ si oui sièges : ……

Impotence fonctionnelle Oui □ non □

Si oui absolue □ relative □

Boiterie à la marche Oui □ non □

Tuméfactions osseuses Oui □ non □ si oui sièges : ……

Fractures Pathologiques Oui □ non □ si oui sièges : ……

RAS □ Autre à préciser :……

➢ Manifestations Neurologiques

Radiculalgie □ Paresthésie □ Paraparésie □ paraplégie □ hémiplégie □ Tétraplégie □ Compression médullaire □ syndrome de queue de cheval □ coma □ convulsion □ RAS □ Autre □ à préciser : …….

➢ Manifestations Cardiovasculaires

Dyspnée □ palpitation □ Etourdissement□ Syncope□ Vertige□ RAS □

Autres signes cardiovasculaires……

➢ Manifestations pulmonaires

[Polypnée si fréquence respiratoire (FR) >20cpm, bradypnée si < 12 cpm]

Toux □ Polypnée □ Bradypnée □ RAS □ Autres signes pulmonaires :…….

➢ Manifestations hématologiques

[Epistaxis : écoulement de sang provenant des fosses nasales ; gingivorragie : écoulement de sang des gencives ; hémorragie rétinienne : écoulement de sang au

niveau de la rétine ; syndrome anémique : ensemble des signes cliniques traduisant une anémie (pâleurs conjonctivale, asthénie, vertige, tachycardie.) ; syndrome infectieux : ensemble des signes cliniques traduisant une infection]

Epistaxis □ gingivorragie □ hémorragie rétinienne □ Syndrome anémique □ Syndrome infectieux □ RAS □ Autre □ à préciser : …….

➢ Manifestations Digestives

Nausées □ vomissements □ dysphagie □ hépatomégalie □ splénomégalie □ RAS □ Autre signes digestifs : …….

➢ Manifestation urinaire

Syndrome polyuro-polydipsique □ RAS □ Autre signes urinaires :…….

Autres manifestations : ……

……

……..

DONNEES PARACLINIQUES DE CONFIRMATION DE LA MALADIE

1- Bilan hématologique (préciser les résultats obtenus)

VS à la 1ère heure : oui □ non □

Valeur : …… Normale □ élevée □

NFS initiale :

Tx d'Hb ……. (g/L) Bas □ Normale □ élevée □

(Homme : Tx d'Hb normale entre 12-16g/L ; Bas < 12g/l ; élevée >16g/L

Femme : Tx d'Hb normal entre 11,5-14g/L; Bas < 11,5g/l ; élevée >14g/L)

VGM : …… (fL) Bas □ Normale □ élevée □

(VGM normale entre 80–90 fL ; Bas < 80 fL ; élevée > 90 fL)

CCMH : ……. (%) Normale □ élevée □

(CCMH normale entre 30-36%fL ; élevée > 36%)

Plaquettes…… (G/L) Bas □ Normale □ élevée □

(Plaquettes normale entre 150-400G/L ; Bas < 150 G/L ; élevée >400G/L)

Leucocytes……. (G/L) Bas □ Normale □ élevée □

(Leucocytes normale entre 3-8G/L ; Bas < 3 G/L ; élevée >8G/L)

Frottis sanguin : ……...

Commentaire de la NFS : ……..

Myélogramme Oui □ Non □

Plasmocytose médullaire : ……..%

2- Bilan Biochimique (préciser les résultats obtenus)

Calcémie……..(mg/L) Bas □ Normale □ élevée □

(Calcémie normale entre 88-105mg/L ; Bas < 88 mg/L ; élevée >105mg/L)

Phosphorémie……..(mg/L) Bas □ Normale □ élevée □

(Phosphorémie normale entre 25-50mg/L ; Bas < 25mg/L ; élevée >50mg/L)

Protidémie…… (g/L) Bas □ Normale □ élevée □

(Protidémie normale entre 60-80g/L ; Bas < 60g/L ; élevée >80g/L)

Albuminémie…….(g/L) Bas □ Normale □ élevée □

(Albuminémie normale entre 35-53g/L ; Bas < 35g/L ; élevée >53g/L)

Urémie ……(g/L) Bas □ Normale □ élevée □

(urémie normale entre 0,15-0,45g/L ; Bas < 0,15g/L ; élevée >0,45g/L)

Créatininémie …….(mg/L) Bas □ Normale □ élevée □

(Créatininémie normale entre 6-14mg/L ; Bas < 6mg/L ; élevée >14mg/L)

Clairance de la créatininémie (Cockcroft) ……

Protéinurie des 24h…… (g/24h) Bas □ Normale □ élevée □

Protéines de Bences Jones : Oui □ Non □ Taux :……. (g/24h)

CRP……. (mg/L) Normale □ élevée □

(CRP normale < 6mg/L ; élevée >6mg/L)

EPS : Oui □ Non □

Pic monoclonal à l'EPS : oui □ non □

Si Pic monoclonal à l'EPS : Gamma □ Bêta □ Valeur : ….. g/L

Immunofixation : oui □ non □

Si oui : IgG □ IgA □ IgE □ IgD □

Type de chaine légère : kappa □ lambda □

3- Bilan radiologique

Type d'imagerie : Rx □ TDM □ IRM □

Type lésionnel :

Lésions ostéolytiques oui □ non □

Tassement vertébral oui □ non □

Fractures pathologiques oui □ non □

Géodes à l'emporte-pièce oui □ non □

Autre □ …….

Siège de la lésion (préciser l'os) ...…….

Si lésions ostéolytiques, préciser le siège

Crane □ rachis cervical □ rachis dorsal □ rachis lombaire □ bassin □ Membre thoracique □ Membre pelviens □

DONNEES DE CLASSIFICATION DU MYELOME MULTIPLE

1. Classification de Salmon et Durie :

Stade I □ Stade II □ Stade III □

2. Bèta 2 microglobuline :

< 3,5mg/L □ entre 3,5- 5,5mg/L □ >5,5mg/L □

3. Caryotype médullaire :

Del 17p □ t(4 ;14) □ t(14 ;16) □

Del 1q □ caryotype complexe □

DONNEES THERAPEUTIQUES DU MYELOME MULTIPLE

Protocole thérapeutique en 1ère Ligne

MP □ MPT □ CMP □ CRD □ CTD □ VCD □ VAD □ VTD □ VRD □ Greffe osseuse : Oui □ non □

*[**MP :** Melphalan – Prednisolone ; **MPT :** Melphalan – Prednisolone – Thalidomide ; **CMP :** Cyclophosphamide - Melphalan – Prednisolone ; **CRD :** Cyclophosphamide - Revlimid – Dexaméthasone ; **CTD :** Cyclophosphamide – Thalidomide - Dexaméthasone ; **VCD :** Velcad – Cyclophosphamide – Dexaméthasone ; **VAD :** Vincristine – Adriamycine – Dexaméthasone ; **VCD :** Velcad – Cyclophosphamide – Dexaméthasone ; **VRD :** Velcad – Revlimid - Dexaméthasone]*

Date de la première cure : ……

Nombre de cures : ……..

Evènements majeurs au cours du suivi : ……..

……

Date de la dernière cure : …….

Evènements majeurs après cure : ……..

…..……

Traitement d'entretien Oui □ non □ si oui lequel : ……...

Observance thérapeutique

Bonne □ Mauvaise □ si mauvaise pourquoi : ……..

Evaluation de la ligne :

*[**RC :** rémission complète ; **RP :** rémission partielle ; **MS :** maladie stable*

Rémission complète : Disparition de la protéine monoclonale dans le sang et les urines à l'immunofixation ; Disparition de la protéine monoclonale à l'électrophorèse des protéines sériques ; Disparition de la plasmocytose médullaire ou une plasmocytose médullaire inférieure à 5 %

Rémission partielle : Diminution du pic sérique d'au moins 90 % et une plasmocytose médullaire inférieure à 5 % ; Diminution de la protéine monoclonale et de la plasmocytose médullaire d'au moins 50 %

Maladie stable : En cas de diminution comprise entre 25 et 50 % ; en cas de régression inférieure à 25 % ou de progression supérieure à 25%

Progression : En cas de progression supérieure à 50 %.]

A 6mois

RC □ RP □ MS □ Progression □ Décès □

A 1an

RC □ RP □ MS □ Progression □ Décès □

A 2ans

RC □ RP □ MS □ Progression □ Décès □

A 5ans

RC □ RP □ MS □ Progression □ Décès □

Protocole thérapeutique en 2ième ligne

MP □ MPT □ CMP □ CRD □ CTD □ VCD □ VAD □ VTD □ VRD □

Greffe osseuse : Oui □ non □

*[**MP :** Melphalan – Prednisolone ; **MPT :** Melphalan – Prednisolone – Thalidomide ; **CMP :** Cyclophosphamide - Melphalan – Prednisolone ; **CRD :** Cyclophosphamide - Revlimid – Dexaméthasone ; **CTD :** Cyclophosphamide – Thalidomide - Dexaméthasone ; **VCD :** Velcad – Cyclophosphamide – Dexaméthasone ; **VAD :** Vincristine – Adriamycine – Dexaméthasone ; **VCD :** Velcad – Cyclophosphamide – Dexaméthasone ; **VRD :** Velcad – Revlimid - Dexaméthasone]*

Date de la première cure : ……

Nombre de cures : ……..

Evènements majeurs au cours du suivi : ……..

……

Date de la dernière cure : …….

Evènements majeurs après cure : ……..

…..……

Traitement d'entretien Oui □ non □ si oui lequel : ……...

Observance thérapeutique

Bonne □ Mauvaise □ si mauvaise pourquoi : ……..

Evaluation de la ligne :

*[**RC :** rémission complète ; **RP :** rémission partielle ; **MS :** maladie stable*

Rémission complète : Disparition de la protéine monoclonale dans le sang et les urines à l'immunofixation ; Disparition de la protéine monoclonale à l'électrophorèse des protéines sériques ; Disparition de la plasmocytose médullaire ou une plasmocytose médullaire inférieure à 5 %

Rémission partielle : Diminution du pic sérique d'au moins 90 % et une plasmocytose médullaire inférieure à 5 % ; Diminution de la protéine monoclonale et de la plasmocytose médullaire d'au moins 50 %

Maladie stable : En cas de diminution comprise entre 25 et 50 % ; en cas de régression inférieure à 25 % ou de progression supérieure à 25%

Progression : En cas de progression supérieure à 50 %.]

A 6mois

RC □ RP □ MS □ Progression □ Décès □

A 1an

RC □ RP □ MS □ Progression □ Décès □

A 2ans

RC □ RP □ MS □ Progression □ Décès □

A 5ans

RC □ RP □ MS □ Progression □ Décès □

Protocole thérapeutique en 3ème ligne :

MP □ MPT □ CMP □ CRD □ CTD □ VCD □ VAD □ VTD □ VRD □

Greffe osseuse : Oui □ non □

*[**MP :** Melphalan – Prednisolone ; **MPT :** Melphalan – Prednisolone – Thalidomide ; **CMP :** Cyclophosphamide - Melphalan – Prednisolone ; **CRD :** Cyclophosphamide - Revlimid – Dexaméthasone ; **CTD :** Cyclophosphamide – Thalidomide - Dexaméthasone ; **VCD :** Velcad – Cyclophosphamide – Dexaméthasone ; **VAD :** Vincristine – Adriamycine – Dexaméthasone ; **VCD :** Velcad – Cyclophosphamide – Dexaméthasone ; **VRD :** Velcad – Revlimid - Dexaméthasone]*

Date de la première cure : ……

Nombre de cures : ……..

Evènements majeurs au cours du suivi : ……..

……

Date de la dernière cure : …….

Evènements majeurs après cure : ……..

…..……

Traitement d'entretien Oui □ non □ si oui lequel : ……...

Observance thérapeutique

Bonne □ Mauvaise □ si mauvaise pourquoi : ……..

Evaluation de la ligne :

*[**RC :** rémission complète ; **RP :** rémission partielle ; **MS :** maladie stable*

Rémission complète : Disparition de la protéine monoclonale dans le sang et les urines à l'immunofixation ; Disparition de la protéine monoclonale à l'électrophorèse des protéines sériques ; Disparition de la plasmocytose médullaire ou une plasmocytose médullaire inférieure à 5 %

Rémission partielle : Diminution du pic sérique d'au moins 90 % et une plasmocytose médullaire inférieure à 5 % ; Diminution de la protéine monoclonale et de la plasmocytose médullaire d'au moins 50 %

Maladie stable : En cas de diminution comprise entre 25 et 50 % ; en cas de régression inférieure à 25 % ou de progression supérieure à 25%

Progression : En cas de progression supérieure à 50 %.]

A 6mois

RC □ RP □ MS □ Progression □ Décès □

A 1an

RC □ RP □ MS □ Progression □ Décès □

A 2ans

RC □ RP □ MS □ Progression □ Décès □

A 5ans

RC □ RP □ MS □ Progression □ Décès □

Protocole thérapeutique en 4ème ligne :

MP □ MPT □ CMP □ CRD □ CTD □ VCD □ VAD □ VTD □ VRD □

Greffe osseuse : Oui □ non □

*[**MP :** Melphalan – Prednisolone ; **MPT :** Melphalan – Prednisolone – Thalidomide ; **CMP :** Cyclophosphamide - Melphalan – Prednisolone ; **CRD :** Cyclophosphamide - Revlimid – Dexaméthasone ; **CTD :** Cyclophosphamide – Thalidomide - Dexaméthasone ; **VCD :** Velcad – Cyclophosphamide – Dexaméthasone ; **VAD :** Vincristine – Adriamycine – Dexaméthasone ; **VCD :** Velcad – Cyclophosphamide – Dexaméthasone ; **VRD :** Velcad – Revlimid - Dexaméthasone]*

Date de la première cure : ……

Nombre de cures : ……..

Evènements majeurs au cours du suivi : ……..

……

Date de la dernière cure : …….

Evènements majeurs après cure : ……..

…..……

Traitement d'entretien Oui □ non □ si oui lequel : ……...

Observance thérapeutique

Bonne □ Mauvaise □ si mauvaise pourquoi : ……..

Evaluation de la ligne :

*[**RC :** rémission complète ; **RP :** rémission partielle ; **MS :** maladie stable*

Rémission complète : Disparition de la protéine monoclonale dans le sang et les urines à l'immunofixation ; Disparition de la protéine monoclonale à l'électrophorèse des protéines sériques ; Disparition de la plasmocytose médullaire ou une plasmocytose médullaire inférieure à 5 %

Rémission partielle : Diminution du pic sérique d'au moins 90 % et une plasmocytose médullaire inférieure à 5 % ; Diminution de la protéine monoclonale et de la plasmocytose médullaire d'au moins 50 %

Maladie stable : En cas de diminution comprise entre 25 et 50 % ; en cas de régression inférieure à 25 % ou de progression supérieure à 25%

Progression : En cas de progression supérieure à 50 %.]

A 6mois

RC □ RP □ MS □ Progression □ Décès □

A 1an

RC □ RP □ MS □ Progression □ Décès □

A 2ans

RC □ RP □ MS □ Progression □ Décès □

A 5ans

RC □ RP □ MS □ Progression □ Décès □

EVOLUTION DU PATIENT

DONNEES DE SUIVI

Date de diagnostic : ……

Situation du patient : vivant □ perdue de vue □ décès □

Date de dernière nouvelle : …….

Si décès, Préciser :

Cause : ……...

Survie globale : ……. en mois

Vivant □ Décès □

Survie avec évènement : ……. En mois

Vivant □ Rechute □ décès □

TABLE DES MATIERES

Table des matières

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT 2

ACTION DE GRÂCE 8

IN MEMORIAM 10

DÉDICACES 12

REMERCIEMENTS 15

HOMMAGES 18

LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS 20

LISTE DES FIGURES 22

LISTE DES TABLEAUX 24

SOMMAIRE 27

INTRODUCTION 29

OBJECTIFS 32

GENERALITES 34

1.1 DEFINITION 35

1.2 HISTORIQUE 35

1.3 PHYSIOPATHOLOGIE 39

1.3.1. Oncogenèse du myélome multiple 40

1.3.2. Les anomalies cytogénétiques du myélome multiple 42

1.3.3. Conséquences physiopathologiques 45

1.4 DIAGNOSTIC POSITIF 48

1.4.1. Circonstances de découverte 48

1.4.2. Manifestations cliniques 48

1.4.2.1 Les signes généraux 48

1.4.2.2 Atteinte osseuse 49

1.4.2.3 Atteinte rénale 50

1.4.2.4 Atteinte médullaire 50

1.4.2.5 Atteintes neurologiques 53
1.4.2.6 Les infections 54
1.4.3. Manifestations biologiques 54
1.4.3.1 Spécifique 54
- L'électrophorèse des protéines sériques 54
- Le myélogramme 54
- L'immunofixation des protéines sériques 54
- La protéinurie de Bence Jones 55
1.4.3.2 Non spécicique 55
- La Protéine C-Réactive 55
- Le dosage de la β2-microglobuline 55
- Le taux d'albumine 55
- La calcémie 56
- La fonction rénale 56
- L'anémie 56
- La leucopénie et la thrombopénie 56
- La vitesse de sédimentation 57
1.4.4. Manifestations radiologiques 57
1.4.4.1 Radiographie standard 57
1.4.4.2 Tomodensitométrie (TDM) osseuse 59
1.4.4.3 Imagerie par résonance magnétique (IRM) : 59
1.4.5. Critères diagnostiques 60
1.4.6. Facteurs pronostiques 63
1.4.6.1. Facteurs pronostiques liés au patient 63
1.4.6.2. Facteurs pronostiques liés à la maladie 63
1.4.7. Diagnostic différentiels 66
1.4.7.1. Amyloïdose primaire 66
1.4.7.2. Lymphome lymphoplasmocytaire ou macroglobulinémie de Waldenström 67
1.4.7.3. Maladies des chaînes lourdes 67
1.4.7.4. Plasmocytoses réactionnelles 67
1.5 TRAITEMENT 68
1.5.1. But 68
1.5.2. Moyens 68
1.5.2.1. Médicamenteuses 68
1.5.2.2. Non médicamenteuses 71
1.5.3. Indications 72
1.6 EVOLUTION 73
1.6.1. Clinique 73
1.6.2. Paraclinique 74
1.6.3. Complications 74

CADRE ET METHODE D'ETUDE 76

2.1 CADRE D'ETUDE 77

2.1.1. Présentation du CNHU-HKM 77

2.1.2. Missions du CNHU-HKM 77

2.1.3. Présentation de la Clinique Universitaire des Maladies du Sang et d'Hématologie (CUMASH) 78

2.2 METHODE D'ETUDE 79

2.2.1 Type d'étude 79

2.2.2 Période d'étude 79

2.2.3 Population et schéma d'étude 79

2.2.3.1 Taille de l'échantillon 80

2.2.3.2 Critères d'éligibilités : 80

2.2.3.3 Variables étudiées : 80

2.2.4 Définition opérationnelle des variables (voir Annexe) 83

2.2.5 Technique et outil de collecte 83

2.2.6 Technique d'analyse des données 83

RESULTATS 84

3.1 DONNEES SOCIODEMOGRAPHIQUES 86

3.1.1 Age et sexe 86

3.1.2 Profession et lieu de résidence 86

3.1.3 Origine ethnique 87

3.1.4 Niveau d'étude 88

3.1.5 Situation matrimoniale 89

3.3 ANTECEDENTS ET FACTEURS DE RISQUES DU MYELOME MULTIPLE 89

3.4 RENSEIGNEMENTS CLINIQUES 90

3.4.1 Circonstance de découverte 90

3.4.2 Parcours thérapeutique du patient 91

3.4.1 Données de l'examen physique 92

- Signes physique 93

3.5 DONNEES PARACLINIQUES 95

3.5.1 Bilan hématologiques 95

3.5.2 Bilan Biochimique 97

3.5.3 Bilan radiologique 99

3.6 Classifications du myélome multiple 99

3.7 Données thérapeutiques du myélome multiple 100

3.8 Facteurs associés aux décès 103

DISCUSSION 105

4.1 Atteinte des objectifs de l'étude 106

4.2 Validité de l'étude et évaluation des biais 106

4.3 Comparaison des résultats avec ceux d'autre auteurs 107

4.3.1 Aspects épidémiologiques et sociodémographiques 107

4.3.2 Aspects diagnostiques 109

4.3.3 Classifications du myélome multiple 114

4.3.4 Evolution 114

4.3.5 Facteurs associés au décès 114

CONCLUSION 116

SUGGESTIONS 119

REFERENCES 121

ANNEXES 134

TABLE DES MATIERES 169

SERMENT D'HYPPOCRATE 174

SERMENT D'HYPPOCRATE

Devant le peuple Béninois,

En présence des maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine,

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination,

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité,

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance,

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères,

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail,

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs,

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie, ni ne provoquerai délibérément la mort,

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission,

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Je le jure

RESUME

Introduction : Le myélome multiple (MM) est une prolifération plasmocytaire maligne. La mise en place de molécules innovantes (la thalidomide, le lénalidomide et le bortezomib) a considérablement amélioré son pronostic. Il existe un besoin inéluctable d'améliorer les options de traitements disponibles pour les patients atteints de cette maladie au Bénin. Cette étude se propose d'évaluer le pronostic des myélomes multiples à l'ère des thérapies innovantes au Bénin.

Méthode : Il s'est agi d'une étude de cohorte sur une période de 10 ans allant du 1er Octobre 2013 au 30 septembre 2023 à la clinique Universitaire des Maladies du Sang et d'Hématologie (CUMASH) du Centre National Hospitalier et Universitaire Hubert Koutoukou Maga (CNHU-HKM) de Cotonou et satisfaisant aux critères de l'International Myéloma Working Group (IMWG). Les patients ont été organisés en deux bras thérapeutiques (Bras 1 traitement innovant et Bras 2 ancien traitement). La survie globale des patients a été comparée entre ces deux bras.

Résultat : Sur un total de 26.239 patients reçus en 10 ans, 707 cas d'hémopathies malignes avaient été diagnostiqués parmi lesquelles 132 cas de myélome multiple, soit une fréquence de 18,67%. L'âge moyen était de 57,7 ans. Le sexratio était de 1,52. Le délai moyen entre le début des symptômes et le diagnostic des myélomes était de 12,6 mois . Les circonstances de découverte étaient dominées par les douleurs osseuses (79,30%) et l'asthénie (69%). Un pic monoclonal a été retrouvé dans 93,1% des cas. Les lésions radiologiques prédominante étaient des lacunes osseuses (87,9%). Une plasmocytose médullaire supérieure à 10% a été observée chez 96,08% des patients. Une anémie a été retrouvée chez 86% des patients. Les malades ont été classés principalement stade III (91,4%) de la classification de Salmon et Durie. La survie globale était significativement meilleure dans le bras recevant les nouveaux protocoles comparativement au bras recevant les anciens protocoles ($p<0,05$).

Conclusion : Le MM reste actuellement une maladie incurable mais un dépistage précoce et les thérapies innovantes améliore la survie des patients. Au Bénin, il est nécessaire d'élaborer un programme d'accès de ces thérapies afin d'améliorer la survie.

Mots clés : Myélome, plasmocytes, douleur, myélogramme, thérapies innovantes

ABSTRACT

Introduction: Multiple myeloma (MM) is a malignant proliferation of plasma cells. The introduction of innovative molecules (thalidomide, lenalidomide and bortezomib) has considerably improved its prognosis. There is a compelling need to improve the treatment options available for patients with this disease in Benin. The aim of this study is to assess the prognosis of multiple myeloma in Benin in the era of innovative therapies.

Method : This was a cohort study over a 10-year period from October 1, 2013 to September 30, 2023 at the Clinique Universitaire des Maladies du Sang et d'Hématologie (CUMASH) of the Centre National Hospitalier et Universitaire Hubert Koutoukou Maga (CNHU-HKM) in Cotonou, meeting the criteria of the International Myeloma Working Group (IMWG). Patients were divided into two treatment arms (Arm 1 innovative treatment and Arm 2 old treatment). Overall survival was compared between these two arms.

Result: Out of a total of 26,239 patients seen in 10 years, 707 cases of hematological malignancies were diagnosed, including 132 cases of multiple myeloma, a frequency of 18.67%. The mean age was 57.7 years. The sex ratio was 1.52. The mean time from onset of symptoms to diagnosis of myeloma was 12.6 months. The circumstances of discovery were dominated by bone pain (79.30%) and asthenia (69%). A monoclonal peak was found in 93.1% of cases. The predominant radiological lesions were bone lacunae (87.9%). Marrow plasmacytosis greater than 10% was observed in 96.08% of patients. Anemia was found in 86% of patients. Patients were classified mainly as Salmon and Durie stage III (91.4%). Overall survival was significantly better in the arm receiving the new protocols than in the arm receiving the old protocols ($p<0.05$).

Conclusion: MM currently remains an incurable disease, but early detection and innovative therapies improve patient survival. In Benin, it is necessary to develop a program of access to these therapies in order to improve survival.

Keywords: Myeloma, plasma cells, pain, myelogram, innovative therapies