



LE MYELOME MULTIPLE SYMPTOMATIQUE A BRAZZAVILLE : A PROPOS DE 40 CAS

NGOLET LO¹, KOCKO I¹, GALIBA ATIPO FO¹, GUELONGO OKOUANGO OVA JD¹,
NTSIBA H², ELIRA DOKEKIAS A¹

¹ Service d'Hématologie Clinique, CHU de Brazzaville- Congo, BP: 32

² Service de Rhumatologie, CHU de Brazzaville-Congo, BP : 32

E-mail : lngolet@yahoo.fr

RESUME

Objectif : Le but de cette étude est de décrire les aspects cliniques du myélome multiple symptomatique.

Matériel et Méthode : L'étude a porté sur 40 patients ayant un myélome multiple symptomatique admis dans le service d'Hématologie Clinique du CHU de Brazzaville de janvier 2006 à décembre 2015 soit 10 ans. Pour chaque patient nous avons collecté les données cliniques, biologiques et radiologiques.

Résultats : La fréquence des patients ayant un myélome symptomatique est de 97,05%. Les patients étaient âgés en moyenne de 56±11,5 ans et le sex ratio de 1,22. Les complications osseuses étaient les complications les plus fréquentes 55,62% suivies des complications hématologiques 22,47% et neurologiques 12,93%. L'insuffisance rénale était significativement plus fréquente dans les myélomes à chaînes légères (p=0.039) tandis que les infections à répétition étaient plus notées dans les myélomes à IgG (p=0,002).

Conclusion : Les complications du myélome sont les circonstances de découverte du myélome multiple. Les résultats obtenus dans cette étude ne diffèrent pas de ceux des autres séries. La réalisation systématique d'une électrophorèse des protéines permettra un diagnostic précoce du myélome multiple.

Mots-clés : myélome multiple, complications, Brazzaville-Congo

ABSTRACT

Objective: The goal of this study is to report the clinical pattern of the symptomatic multiple myeloma.

Patients and Methods: The study involved 40 patients with symptomatic myeloma admitted to the Hematology department of Brazzaville Teaching Hospital from January 2006 to December 2015 (10 years). For each patient we collected clinical, biological and radiological findings.

Results: The frequency of patients with symptomatic myeloma is 97.05%. Patients had a mean age of 56 ± 11.5 years with a sex ratio of 1.22. Bone complications were the most frequent complications 55.62% followed by hematological complications 22, 47% and neurological complications 12, 93%. Renal failure was significantly more common in myeloma to light chains (p = 0.039) while the repeated infections were most noted in the myeloma IgG (p = 0.002).

Conclusion: The complications of myeloma multiple discovery circumstances of myeloma. The results obtained in this study do not differ from those of other series. The systematic implementation of a protein electrophoresis allows an early diagnosis of multiple myeloma.

Key words: multiple myeloma, complications, Brazzaville-Congo

INTRODUCTION

Le myélome multiple (MM) ou maladie de Kahler est une hémopathie maligne caractérisée par une prolifération plasmocytaire maligne, responsable de la sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale [1]. Il représente au Congo le troisième type d'hémopathie maligne après les leucémies et les lymphomes [2].

Il a été démontré que la quasi-totalité des cas de MM sont précédés d'un état « prémyelomateux » appelé gammopathie monoclonale de signification indéterminée ou MGUS, caractérisé par une prolifération monoclonale médullaire de cellules plasmocytaires [3]. Un pourcent des MGUS évolue vers un MM chaque année [4].

C'est une pathologie qui affecte dans les pays occidentaux les sujets âgés, avec un pic de fréquence entre 63 et 70 ans [5]. Le myélome multiple est plus fréquent chez les sujets de race noire et il affecte, en Afrique Subsaharienne, les sujets plus jeunes [6-11].

La découverte du MM en Afrique se fait d'emblée au stade de complications de la maladie. Les patients se présentent en milieu hospitalier avec un myélome symptomatique définis par la présence des critères du CRAB que sont : l'hypercalcémie, l'insuffisance rénale, l'anémie et les lésions osseuses et/ou des critères dits non CRAB : l'infection, l'insuffisance médullaire, la neuropathie et le syndrome d'hyperviscosité sanguine [1,12]. La survenue de ces complications est un facteur de morbidité important qui grève le pronostic vital des patients [13]. L'International Myeloma Working Group (IMWG) a révisé les critères diagnostics du MM symptomatique [1]. A la lumière de ces critères et devant l'incidence croissante du MM, il nous a semblé nécessaire d'étudier les différents aspects cliniques du MM symptomatique (MMS) au Congo-Brazzaville afin d'en améliorer le diagnostic et la prise en charge.

MATERIELS ET METHODES

Il s'est agi d'une étude transversale réalisée dans le service d'Hématologie Clinique du CHU de Brazzaville du 1^{er} janvier 2006 au 31 décembre 2015 soit 10 ans.

Nous avons inclus dans l'étude tous les patients ayant un dossier d'hospitalisation complet, présentant un MM symptomatique dont le diagnostic reposait sur les critères de l'IMWG de 2014 à savoir une plasmocytose médullaire $\geq$ à 10%, une paraprotéine monoclonale et une atteinte organique du MM [1].

Le MM était dit symptomatique lorsqu'au moins l'un des critères du CRAB et non CRAB étaient rencontrés [1,12] :

1. hypercalcémie $\geq$ 11,5 mg/100mL
2. créatininémie $>$ 1,73mmol/L ou 19,57mg/dl
3. Anémie normocytaire normochrome selon l'âge et le sexe ou un taux d'hémoglobine inférieur à 2gr en dessous des valeurs normales
4. Lésions osseuses (lésions ostéolytique, fracture pathologique, compression médullaire, tassement vertébral, déminéralisation sévère)
5. Altération de l'état général
6. Infections à répétition
7. Neuropathie périphérique, syndrome lésionnel et sous lésionnel résultant d'une compression médullaire
8. Thrombopénie (plaquette $\leq$ 150g/L) et ou une neutropénie inférieure à 1,5g/L

Ainsi, au regard de ces critères, nous avons regroupé les complications en 5 groupes :

- Osseuses : fracture pathologique, compression médullaire, tassement vertébral, déminéralisation sévère, lésions ostéolytique
- Hématologiques : Anémie normocytaire normochrome et ou thrombopénie et ou neutropénie
- Rénales : insuffisance rénale (créatininémie $>$ 1,73mmol/L ou 19,57mg/dl)
- Neurologiques : Neuropathie périphérique, syndrome lésionnel et sous lésionnel résultant d'une compression médullaire
- Infectieuses : Infections à répétitions

Pour chaque patient, nous avons analysé les variables suivantes :

- Les variables épidémiologiques ;
- Les variables cliniques : délai de consultation, les circonstances de découverte de la maladie;

- Les variables biologiques : pic monoclonal des protides sériques, protéinurie de Bence Jones, calcémie, créatininémie, taux d'hémoglobine, nombre de plaquette et des polynucléaires neutrophiles;
- Les variables radiologiques : lésion ostéolytique, fracture pathologique, compression médullaire, tassement vertébral, déminéralisation sévère.

Patients

Durant la période d'étude, 362 patients ont été admis en hospitalisation dans le service d'Hématologie Clinique pour une hémopathie maligne documentée. Soixante-huit patients ont été admis pour prolifération plasmocytaire maligne soit une fréquence de 18,79% et une incidence annuelle de 6,8 nouveaux cas par an. Parmi les 68 patients, nous avons diagnostiqué 66 cas (97,06%) de MMS, soit une incidence annuelle de 6,6 nouveaux cas par an et 2 cas de plasmocytome solitaire (2,94%).

Les critères d'inclusion ont permis de retenir les dossiers de 40 patients ayant constitué l'échantillon de notre étude.

Un même patient pouvait présenter plusieurs complications au sein d'un même groupe ou plusieurs groupes de complications.

Analyse statistique :

La saisie des données a été faite sur fichier Excel. Les données ont été analysées avec le logiciel SPSS (version 17, Chicago-USA). L'estimation des effectifs et des proportions ont été réalisées pour les variables qualitatives. Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne et écart type. Le test χ^2 a été utilisé pour la comparaison des résultats avec un p significatif inférieur à 0,05.

RESULTATS

Il s'est agi de 40 patients, 22 hommes (55%) et de 18 femmes (45%) soit un ex ratio de 1,22.

L'âge moyen était de 56 ± 11 , 5 ans avec des extrêmes de 41 et 80 ans. Trente-cinq patients avaient un emploi (87,5%), parmi eux, 27% (n=11) étaient des cultivateurs.

Les douleurs osseuses étaient les manifestations cliniques initiales. Elles étaient lombaires 87,5% (n=35) cervicales (n=3) et thoraciques (n=2). Les patients consultaient en moyenne $14,5 \pm 2,6$ mois (extrêmes : 1 et 28 mois) après l'installation des symptômes.

Les circonstances de découverte étaient : l'impotence fonctionnelle absolue des membres inférieurs 57,5% (n=23), l'intensification des douleurs osseuses 25% (n= 10), l'oligoanurie 12,5% (n=5) et l'infection 5% (n=2).

L'électrophorèse des protides sériques et la protéinurie de Bence Jones en cas d'absence de pic monoclonal sérique ont été systématiquement réalisées chez tous les patients. La répartition était la suivante : pic gamma 67,5% (n=27), pic beta 27,5% (n=11), pas de pic 5% (n=2). La protéinurie de Bence Jones était positive dans 32,5% (n=13). L'immunoélectrophorèse était réalisé chez 32 patients (80%). Le myélome était de type IgG 68,75% (n=22), IgA 18,75% (n=6), chaînes légères (CL) 12,50% (n=4).

Les complications du myélome diagnostiquées étaient les suivantes : infectieuses 3,63% (n=7), rénales 5,06% (n= 9), neurologiques 12, 92% (n=23), hématologiques 22, 47% (n=40), et osseuses 55, 62% (n=99).

Les types de complications sont répartis dans le tableau 1.

La répartition des complications a été faite selon le type d'immunoglobuline monoclonale secrété, tableau 2.

Tableau I : Répartition des types de complications du myélome multiple symptomatique

Complications du myélome	N(%)
Tassements vertébraux	23 (23,23)

Compression médullaire	22 (22,22)
Déminéralisation sévère	22(22,22)
Lésions ostéolytiques	22 (22,22)
Fracture pathologique	5 (5,05)
Hypercalcémie	5 (5,05)
Calcémie mg/ 100mL : Moyenne ± Ecart-type	13,16± 2,72
Min – Max	11,5-14,0
Syndrome pyramidale	18(78,26)
Neuropathie périphérique	5(21,74)
Anémie	37(92,50)
Moyenne ± Ecart-type	7,93±1,82
Min – Max	4,30-9,99
Pancytopenie	3 (7,50)
Insuffisance rénale	9 (100)
Créatininémie mg/ml : Moyenne ± Ecart-type	35,66±16,64
Min – Max	20-69,10
Infections à répétition	7(100)

Tableau II : Répartition des complications selon le type de myélome multiple développé

		Complications osseuses	Complications neurologiques	Complications hématologiques	Complications rénales	Complications infectieuses
IgG	Oui	20	19	20	12	17
	Non	2	3	1	10	5
IgA	Oui	2	2	4	3	4
	Non	4	4	2	3	2
CL	Oui	4	3	3	4	3
	Non	0	1	1	0	1
p		0,540	0,700	0,490	0,039*	0,002*

DISCUSSION

La pathologie cancéreuse est diagnostiquée à un stade tardif en Afrique [14]. Ainsi, les patients ayant un myélome multiple consultent au stade tardif de celui-ci marqué par des complications affectant principalement les os, le rein, le système hématopoïétique et déprimant l'immunité adaptative [15]. L'incidence croissante du MM chez le sujet de race noire et la révision récente des critères

diagnostiques justifient de l'étudier sur tous ses aspects.

Les complications du MM étant décrites comme péjoratives, nous avons trouvé opportuns de les rapporter.

97,06% des MM sont diagnostiqués au Congo Brazzaville au stade de complications. Plusieurs articles en Afrique Noire ont confirmé ce fait [6-11]. Le retard diagnostique résultant de la méconnaissance de la pathologie par le personnel médical et la précarité

financière des patients, sont autant de facteurs expliquant ce constat [16,17].

Le MM est décrit comme étant l'un des cancers les plus ostéophiles [15]. Par conséquent, les complications sont unanimement les plus fréquemment rencontrées dans le MM symptomatique [17-22]. La douleur osseuse en est la manifestation clinique la plus bruyante

[17, 19, 20, 22]. En Afrique, la fréquence des complications osseuses est diversement appréciée selon que l'hypercalcémie est incluse ou pas parmi les événements osseux ; elle varie de 69 à 80%. Elle est inférieure (55,62%) dans la présente étude où n'ont été inclus que les cas de MMS [17, 19, 20, 22].

Les tassements osseux représentent en Afrique le premier type de complications osseuses dans le MMS avec des fréquences variables selon les études. Ils ont intéressé 23,23% des patients de notre série, respectivement 28 et 30% en Côte d'Ivoire, 52,5% au Togo et 44 à 52,5% dans le Maghreb [6, 7, 20-22].

Les tassements vertébraux peuvent entraîner des compressions médullaires qui constituent le deuxième type de complications osseuses. Les compressions médullaires se manifestaient cliniquement par une impotence fonctionnelle des membres et constituent le deuxième type de complications osseuses [6, 7, 19, 20, 22]. Elles ont intéressé 22,22% de nos patients, ce qui est proche des résultats de Kakptakvo et al: 20,3% [22].

Les lésions ostéolytiques et les déminéralisations sévères sont fréquemment observées dans le MMS [20,21]. Nos résultats sont conformes à la littérature [17, 19, 20, 21]. Les fractures pathologiques sont avec l'hypercalcémie, les complications osseuses les moins fréquemment observées dans le MMS [19-21]. Les fractures pathologiques surviennent au décours d'un traumatisme minime. La distribution épidémiologique est diversement appréciée selon les auteurs puis qu'elle varie de 8 à 22% et est beaucoup moins importante dans notre travail : 5,05% [6, 10, 17, 20,22]. Elles résultent de l'hyperresorption osseuse médiée par les cytokines telles que l'IL6, le TNF β et l'IL1 β [15]. L'hyperresorption osseuse entraîne aussi une hypercalcémie dont la fréquence notée dans notre série est de 5,05% tandis qu'elle est respectivement de 8 et 69% dans les études Tunisienne et Sénégalaise [17,20].

L'hypercalcémie s'associe dans 50% à une insuffisance rénale [18, 20,23]. Elle est notée dans 5,06% dans la présente série. La clairance de la créatinine reflète mieux la fonction rénale. Elle n'a pas pu être mesurée à cause du caractère rétrospectif de notre étude et doit par conséquent être interprétée avec précaution. Des travaux ayant mesuré la fonction rénale de façon similaire, rapportent des fréquences assez variées [10, 18, 18, 20, 22].

L'anémie est communément le deuxième grand groupe de complication du MMS après les événements osseux avec des fréquences allant de 50 à 84% [6, 10, 18, 19, 22,24]. De mécanisme multifactoriel, elle est plus souvent isolée (97,50%) et associée à d'autres anomalies hématologiques (7,50%). Le mécanisme en cause est principalement central [25]. Les anomalies hématologiques résultent d'une répression de l'érythropoïèse par la prolifération plasmocytaire ou défaut de sécrétion de l'érythropoïétine [25].

Il existe une différence significative entre le type d'immunoglobine secrétée et la nature de la complication développée.

L'insuffisance rénale est plus fréquente dans les myélomes à chaînes légères ($p=0,039$). Elle est le fait de l'obstruction tubulaire par les chaînes légères néphrotoxiques liées à la protéine de Tamm et Horsfall ou à un dépôt de chaînes légères au niveau des tubules réalisant le syndrome de Fanconi [26].

Les infections sont significativement plus présentes dans les myélomes à IgG [27]. L'immunosuppression résulte principalement d'une hypogammaglobulinémie secondaire à une diminution de la synthèse des immunoglobulines polyclonales et à une augmentation du métabolisme de celles-ci [27].

CONCLUSION

Les complications évolutives du myélome multiple constituent en Afrique les circonstances de découverte à cause du diagnostic tardif de celui-ci. Le profil clinique des complications du MMS est comparable à celui de la littérature. Les complications infectieuses et rénales sont respectivement plus fréquentes dans les myélomes à IgG et à chaînes légères. La prescription d'une électrophorèse des protides devant toute

douleurs osseuses chez le sujet âgé permettra un diagnostic plus précoce du myélome multiple et diminuerait l'incidence du myélome multiple symptomatique et par conséquent ses complications.

Conflits d'intérêts: aucun

REFERENCES

1. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003;121(5):749–57.
2. Malanda JN, Mbon JBN, Bambara AT, et al. Douze années de fonctionnement du registre des cancers de Brazzaville. *Bull Cancer* 2013; 100(2):135–9.
3. Landgren O, Katzmann JA, Hsing AW, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance among men in Ghana. *Mayo Clin Proc*. 2007; 82(12):1468–73.
4. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2006; 354(13):1362–9.
5. Raab MS, Cavo M, Delforge M, et al. Multiple myeloma: practice patterns across Europe. *Br J Haematol* 2016 Jun; doi: 10.1111
6. Koffi KG, Sanogo I, Trazo D, et al. Caractéristiques du myélome multiple du noir africain. expérience de la Côte d'Ivoire. *Med Afr Noire* 2000; 47(10): 430-5.
7. Tolo DA, Sawadogo D, Nanho DC, et al. Characteristics and Results of the Treatment of Multiple Myeloma in the Subject under the Age of 65 at the University Hospital of Yopougon in Abidjan, Côte d'Ivoire. *Adv Hematol* 2013; 583051:1-5.
8. Pouye A, Ka MM, Dia D, et al. Diagnosis delay of multiple myeloma: report of 22 cases in an internal medicine department of Dakar. *Dakar Médical*. 2004; 49(2):132–5.
9. Shamebo M, Tekle-Haimanot R. Multiple myeloma in Ethiopians: analysis of 22 cases. *Ethiop Med J* 1992; 30(3):143–9.
10. Madu AJ, Ocheni S, Nwagha TA, et al. Multiple myeloma in Nigeria: an insight to the clinical, laboratory features, and outcomes. *Niger J Clin Pract* 2014; 17(2): 212–7.
11. Omoti CE, Omuemu CE. Multiple myeloma: a ten year study of survival and therapy in a developing nation. *JPM J Pak Med Assoc* 2007 Jul; 57(7): 341–4.
12. Talamo G, Farooq U, Zangari M, et al. Beyond the CRAB symptoms: a study of presenting clinical manifestations of multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010;10(6): 464–8.
13. Macro M. Identification des facteurs de risque de survenue de complications osseuses et de décès chez des patients ayant un MM avec lésions ostéolytiques traitées par les biphosphonates. *Hématologie* 2010, 16(4): 273-4.
14. Gombé Mbalawa C, Diouf D, Nkoua Mbon JB, et al. Arrival of patients at advanced stage: tempting to identify responsibility. *Bull Cancer* 2013; 100(2):167–72.
15. Py C, Dietrich P-Y, Aïssa AB. Vademecum des complications osseuses des cancers. *Rev Med Suisse* 2013; 9:1108–13.
16. Kariyawasan CC, Hughes DA, Jayatilake MM, et al. Multiple myeloma: causes and consequences of delay in diagnosis. *QJM Mon J Assoc Physicians* 2007; 100(10): 635–40.
17. Ndiaye FSD, Pouye A, Fall S, et al. Présentation clinique du myélome multiple à Dakar (Sénégal): à propos de 71 observations. *J Afr Cancer* 2010; 3(1): 8–11.
18. Dokekias AE. Le protocole VAD peut-il représenter le schéma thérapeutique du myélome multiple en première ligne en Afrique noire? *Cahier D études Rech Francoph* 2012; 21(3):169–70.
19. Ntsiba H, Bakekolo RP, Akolieoya O. Les complications du myélome multiple : difficultés de la prise en charge en milieu Africain. *Rev Rhum* 2011;78:A125-A317.
20. Chkir S, Ezzeddine M, Baklouti S. Le myélome multiple : à propos de 25 cas. *Annales de gériatriologie* 2010; 3(1): 41-44.
21. Hassani MA, Baba FA, Alami M, et al. Éléments du diagnostic biologique et pronostique du myélome multiple : place d'une étude marocaine. *Cahier de Santé* 2010; 20(4): 209-13.
22. Kakpovi Kodjo, Oniankitan Owonayo, Houzou Prénom, et al. Profil du myélome multiple des os en consultation rhumatologique à Lomé (Togo). *Rev Mar Rhum* 2014; 27: 48-53.

23. Soleymanian T, Soleimani A, Musavi A et al. Outcome of patients with multiple myeloma and renal failure on novel regimens. Saudi J Kidney Dis Transplant Off Publ Saudi Cent Organ Transplant Saudi Arab 2016; 27(2): 335–40.
24. El Husseiny NM, Kasem N, El Azeeim HA et al. Multiple myeloma: a descriptive study of 217 Egyptian patients. Ann Hematol 2014 Jan; 93(1): 141–5.
25. Michallet AS, Coiffier B. Anémie et hémopathies lymphoïdes chroniques. Hématologie. 2006;12(3): 3–9.
26. Hoerni B. Cancérologie et hématologie. Elsevier Masson; 2001.