

Myélome multiple

I Définition

Le myélome multiple (MM) ou maladie de Kahler est une hémopathie lymphoïde maligne de la lignée B, caractérisée par une prolifération maligne d'un clone plasmocytaire avec sécrétion d'Ig monoclonale.

II Épidémiologie

- Le MM représente 1 % des cancers et 12% des hémopathies malignes.
- C'est la deuxième hémopathie maligne en termes de prévalence après les lymphomes.
- Touche un peu plus d'hommes (54 %) que de femmes (46 %).
- Incidence augmente avec l'âge 2-3 nouveaux cas/ 100000 hab /an.
- L'âge médian au diagnostic est proche de 70 ans.
- Cancer de mauvais pronostic (survie à 5 ans est de 35.3%).
- Facteurs environnementaux : Exposition aux radiations ionisantes +++ , Utilisation des pesticides
- Facteurs génétiques : Cas familiaux de MM et chez les jumeaux homozygotes

NB : LES radiations sont des facteurs bien établis. Autres discuté est l'exposition au benzène

III Physiopathologie

- La prolifération plasmocytaire s'accompagne :
 - inhibition de la lymphopoïèse B normale : taux des immunoglobulines (Ig) polyclonales + majoration du risque infectieux ;
 - suppression de l'hématopoïèse normale (anémie);
 - stimulation de la résorption ostéoclastique par des cytokines appelées *osteoclast activating factor(OAF): IL1b, TNFa, l'IL6, voie RANK-Rank ligand* à l'origine des dlr osseuses, déminéralisation et lacune oss et hypercalcémie.
 - inhibition de la formation ostéoblastique sous l'action de cytokines sécrétées par les plasmocytes tumoraux comme Dickkopf-1 (DKK-1).
 - Ces cytokines constituent des cibles thérapeutiques potentielles.

NB : Le dépôt de chaînes légères au niveau du parenchyme rénal peuvent conduire à l'IR ou à des tubulopathies

IV Circonstances diagnostiques

- Douleurs osseuses, présentes chez environ deux tiers des patients.
- Une asthénie
- Des infections à répétition
- Des troubles neurologiques par compression neurologiques peuvent parfois constituer les signes de découverte d'un myélome.
- Dans 20 % à 30 % des cas, le diagnostic est posé de façon fortuite chez un patient asymptomatique, lors d'un examen de routine: VS accélérée, hypercalcémie, exploration d'une anémie, insuffisance rénale et anomalies de l'électrophorèse des protéines sériques.

V Clinique

1- Atteinte osseuse

- **Douleurs osseuses (70%)** : côtes, bassin et rachis, diffuses, aggravées par les mouvements ou le port de charge ou permanente, d'intensité croissante résistantes aux antalgiques.
- **Fractures** : spontanées ou suite à traumatisme minime; os longs ou vertèbres (cyphose dorsale – diminution de la taille – compression médullaire)
- **Tuméfactions osseuses**(expl: crâne sternum)
- **Hypercalcémie** : digestifs, neurologiques, asthénie, DSH, troubles du rythme et syndrome polyuro-polydipsique .

2-Atteinte rénale

- Tubulopathie myélomateuse : causée par une excrétion excessive de chaînes légères (protéinurie de Bence-Jones).

Due à la précipitation des chaînes légères kappa ou lambda dans les tubules.

Facteurs favorisants: déshydratation, acidification des urines(infection urin), hypercalcémie, médicaments néphrotoxiques (AINS, aminosides, produit de contraste iodé)

- Syndrome de Fanconi: glycosurie normoglycémique, hypophosphatémie avec hypophosphaturie, hypo uricémie avec hyperuraturie, hypokaliémie avec parfois acidose chronique.
- Amylose immunoglobulinique de type AL .
- Insuffisance rénale: causée le plus souvent par tubulopathie

NB : L'amylose AL(amylose à chaîne légère) est due aux dépôts amorphes de chaînes légères dans les capillaires glomérulaires

3- Infections récurrentes

- Révélatrices, secondaires au déficit immunitaire humoral (hypogammaglobulinémie).
- Risque accru lors d'insuffisance rénale ou après chimiothérapie.

4-Insuffisance médullaire

- Anémie: fréquente et souvent révélatrice, elle est liée à:
 - infiltration médullaire tumorale
 - \nearrow cytokines inflammatoires inhibant l'érythropoïèse
 - production insuffisante d'érythropoïétine.
- Leuco neutropénie –thrombopénie .(syndrome hémorragique).

5-Amylose AL

- L'amylose AL survient dans 15 % des cas environ.
- Dépôts tissulaires organisés de chaînes légères (lambda++)

- Expression clinique variables
 - Rénale: syndrome néphrotique,
 - Cutanée: purpura périorbitaire
 - Cardiaques : insuffisance cardiaque congestive,
 - Digestives : macroglossie, hémorragies,
 - Neurologiques : canal carpien, neuropathies périphériques,
 - Hématologiques (déficit acquis en facteur X).
- Pronostic sombre.

6-Atteinte neurologique

- Compression médullaire (due à un tassement vertébral avec recul du mur post ou à une épidurite associée ou isolée) ou radiculaire ou méningite myélomateuse
- Neuropathie amyloïde : neuropathie sensitive, syndrome du canal carpien, Syndrome de **POEMS**(polyneuropathie périphérique, organomegalie:ADP- HPM, ostéosclérose , endocrinopathie, œdèmes, épaissement et hyperpigmentation cutanée.)

7-Syndrome d'hyperviscosité

- Rare
- Taux sérique du composant monoclonal très élevé
- Épistaxis, céphalées , acouphènes ,diminution de l'acuité visuelle et diplopie.

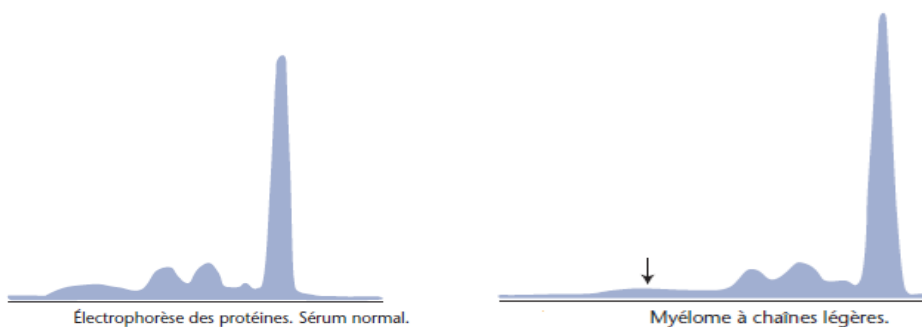
8-Altération de l'état général

Amaigrissement ,asthénie, anorexie.

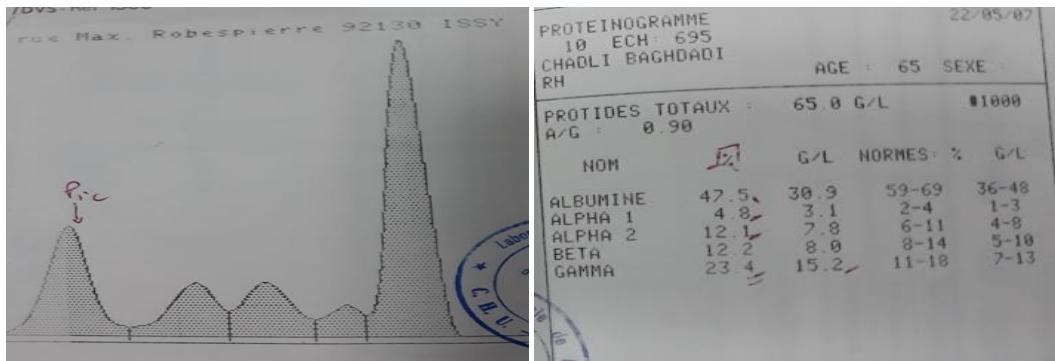
VI Biologie

- VS > 50 mm /1 h (100) mais peut être normale si MM à chaînes légères , myélome non excréant, et cryoglobulinémie.
- Hyper protidémie (> 60g/ l).

Électrophorèse des protéines sériques



Électrophorèse des protéines sériques montrant un pic monoclonal dans la zone des gamma globuline



- **L'immunofixation** : typage chaînes lourdes et légères de la bande étroite.
- 55 % des myélomes multiples sont d'isotype IgG,
- 25 % d'isotype IgA,
- 15 % sont de type urinaire pur (à chaînes légères) et les 5 % restants sont constitués de variants rares (IgE, IgD et plus rarement IgM).
- **Le dosage pondéral des Ig** montre une augmentation de l'Ig pathologique et effondrement des autres Ig.

Immunofixation

- Confirmation du caractère monoclonal et caractérisation de l'isotype de l'immunoglobuline (anti-sérum pentavalent : G, A, M, Kappa, lambda)

CHIMIE	RESULTATS	UNITES	GAMMES REFERENCE
IGGI	22.5	g/L	0 - 16
IGAI	0.10	g/L	0.40 - 4.00
IGMI	0.17	g/L	0.40 - 2.3
KAPA	6.83	g/L	1.54 - 4.10
LAMB	RESULTATS SUPPRIMES <		0.83 - 2.24
HPT	1.81	g/L	0.80 - 2.00
ORO	0.99	g/L	0.50 - 1.2
CIC	0.24	g/L	0.1 - 0.4
ATAI	1.26	g/L	0.19 - 2.0

- **Signes hématologiques** Hémogramme : anémie- leuco neutropénie-thrombopénie.
- **Plasmocytose circulante** : discrète ou massive > 2500 éléments/mm³.
- **Calcémie** > 110 mg/l ou 2.75mmol/l (30%) , parfois hyper calciurie si IR.
- **IR** avec créatinémie > 20mg/l ou 175µmol/l (20%) .
- **Myélogramme ou ponction sternale ou iliaque** plasmocytose maligne si :
 - plasmocytes > 30%.
 - plasmocytose médullaire > 10% avec au moins une des anomalies suivantes :

➤ atypie nucléo cytoplasmique.
 ➤ accumulation des plasmocytes en péri artériel et endostéal.
 ➤ augmentation du remodelage osseux au contact du nodule plasmocytaire.
 ➤ fibrose.

- **La biopsie ostéomédullaire**

VII Bilan radiographique

N'est pas systématique; Elle n'est faite que si le doute persiste après réalisation du myélogramme par ponction sternale.

1-Radiographie standard

- Le bilan radiographique standard comprend une radiographie du crâne de face et de profil, des humérus et des fémurs de face avec un bassin de face.
- Les lésions sont à type de

- **Lacune à l'emporte pièce** : lésion ostéolytique géodique bien limitée sans liseré ostéocondensant périphérique, au niveau du crâne, côtes, os longs et rachis.



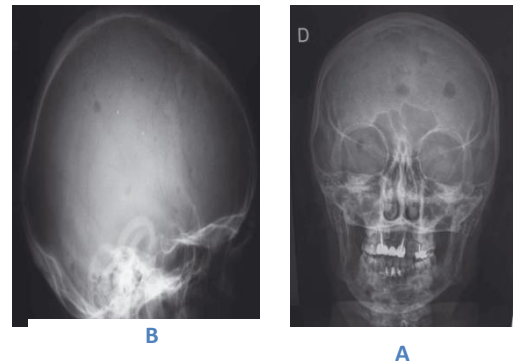
Radiographies de crâne de face (A) et de profil (B) :
multiples géodes à l'emporte-pièce sans liseré condensant en rapport avec des lésions myélomateuses multiples

Ostéolyse segmentaire : vertèbre borgne ; disparition d'une partie d'une côte.

-Déminéralisation osseuse diffuse.

-**Lésion ostéocondensante** (syndrome de POEMS).

-Radiographies standards normales dans 30% cas.



2-Tomodensitométrie (TDM)

Permet d'examiner l'os cortical, de détecter une ostéolyse à un stade précoce et d'apprécier l'instabilité et le risque fracturaire.

3-Imagerie par résonance magnétique (IRM)

- IRM Rachis et bassin++

- L'IRM est l'examen le plus performant pour l'étude de l'infiltration médullaire, l'exploration du rachis et des structures nerveuses. Elle permet de diagnostiquer les compressions médullaires ou radiculaires et les atteintes des tissus mous périrachidiens. (hyposignal T1, en hyper signal en T2 et fixent le gadolinium).



Tassements vertébraux biconcave étagés, bombement du mur postérieur de T5 arrivant au contact du cordon médullaire

VIII Diagnostic positif

Critères diagnostiques de l'International Myeloma Working Group (IMWG)

Myélome multiple	<p>Plasmocytose médullaire clonale $\geq 10\%$,</p> <p>ET présence d'au moins un critère CRAB.</p> <p>ET/OU au moins un des critères suivants : Plasmocytose médullaire $\geq 60\%$</p> <p>Rapport chaîne légère libre affectée/ non affectée > 100</p> <p>Plus d'une lésion osseuse focale à l'IRM</p>
Myélome multiple Asymptomatique ou indolent	<p>Prolifération plasmocytaire $\geq 10\%$ et $< 60\%$ ET/OU</p> <p>Présence d'une protéine sérique monoclonale (IgG ou IgA) ≥ 30 g/L</p> <p>ET/OU protéinurie de Bence Jonce ≥ 500 mg/24 h ET</p> <p>absence de critère CRAB ou de signe d'amylose</p>
MGUS Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance	<p>Plasmocytose médullaire $< 10\%$</p> <p>ET protéine monoclonale < 30 g/L</p> <p>ET absence de critères CRAB</p>

Critères CRAB (acronyme pour calcemia, renal disease, anemia, bone lesions)

Hypercalcémie	<p>Calcémie supérieure à 2,75 mmol/l</p> <p>(> 110 mg/l) ou plus de 0,25 mmol/l (10 mg/l) au-dessus de la limite supérieure normale</p>
Insuffisance rénale	<p>Clairance de la créatinine inférieure à</p> <p>40 ml/min ou créatinine sérique supérieure à 177 mol/l (> 20 mg/l)</p>
Anémie	<p>Hémoglobine inférieure à 10 g/dl ou plus de 2 g/dl en dessous de la limite inférieure normale</p>
Lésions osseuses	<p>Présence d'au moins une lésion ostéolytique</p> <p>sur l'imagerie du squelette axial corps entier, sur les radiographies standards, sur un scanner (corps entier à faible taux d'irradiation), ou sur une tomographie par émission de positons (TEP)-scanner (si MM non sécrétant ou non excrétant, si plasmocytome ou si maladie extramédullaire)</p>

Classification et pronostic

A. Classification de Durie et Salmon

	Stade I	Stade II	Stade III
Nombre de plasmocytes	$< 0,6 \times 10^{12}/m^2$	■ $> 0,6 \times 10^{12}/m^2$ ■ $< 1,2 \times 10^{12}/m^2$	$> 1,2 \times 10^{12}/m^2$
Critères de définition	Tous	■ Ni stade I ■ Ni stade III	Un des suivants
Hémoglobine (g/dL)	> 12		< 10
Calcémie	Normale		> 3 mmol/L
Pic monoclonal (g/L)	IgA < 30 , IgG < 50		IgA > 50 , IgG > 70
Protéinurie BJ (g/24h)	< 4 g/24 h		> 12 g/24 h
Lésions osseuses	Absente ou isolée		> 3 lésions lytiques

B. Index pronostique international

Stade	Critère	Survie médiane (mois)
I	■ Sérum β_2 -microglobuline $< 3,5$ mg/L ET ■ Sérum albumine ≥ 35 g/L	62
II	■ Sérum albumine < 35 g/L OU ■ Sérum β_2 -microglobuline $> 3,5$ et $< 5,5$ mg/L	44
III	■ Sérum β_2 -microglobuline $\geq 5,5$ mg/L*	29

IX Traitement du myélome multiple

- Un traitement n'est indiqué que chez les patients qui présentent un myélome symptomatique (selon les critères IMWG).
- Molécules utilisées
 - Alkylants : melphalan, cyclophosphamide
 - Corticoïdes: prednisone, dexaméthasone
 - Immunomodulateurs IMiD (Immunomodulatory Drugs): thalidomide, lénalidomide (Revlimid®),
 - Inhibiteur du protéasome: bortézomib (Velcade®) : (L'inhibition du protéasome entraîne un arrêt du cycle cellulaire et une apoptose)
 - Anticorps monoclonaux : anti-CD38 daratumumab, anti-SLAMF7 élotuzumab

Traitements spécifiques des sujets de moins de 65 ans

- Autogreffe de cellules hématopoïétiques+ chimio intensive.
 - 1-Chimiothérapie d'induction (réduire la masse tumorale) : thalidomide (200 mg/j)+ dexaméthasone (40mg/j).
 - 2-Intensification et autogreffe: melphalan 200mg/m² suivie d'autogreffe.
 - 3-Traitement de consolidation : thalidomide 200 mg/j.

Traitements spécifiques des sujets de plus de 65 ans

1-Melphalan-prednisone-thalidomide

- ✓ **Sujet entre 65-75 ans** : M (0.25mg/kg)+ P (2 mg/kg) de j1 à j4 + T 400mg/j. 12 cycles de 6 sem.
- ✓ **Sujet de plus de 75 ans** :M (0.2mg/kg)+ T (50 à 100 mg) .

NB: thalidomide ↗ risque thromboembolique veineux et neuropathie périphérique liée à la dose et à la durée de traitement.

2- Melphalan-prednisone-bortézomib

- ❖ Myélome réfractaire ou en rechute
- **Lénalidomide-dexaméthasone** ou
- **thalidomide-dexaméthasone** ou
- **bortézomib-dexaméthasone**

Traitements symptomatiques

- **-Bisphosphonates (selon la fonction rénale): Pouvoir antalgique et diminuent le risque de survenue d'événements osseux: hypercalcémie, fracture pathologique, compression médullaire.**
- **pamidronate (Arédia®) 90 mg/IV toutes 4sem.**
- **zoledronate (Zometa®) 4 mg/IV toutes 4sem.**
- **Autre traitement**

Dénozumab: Ac qui inhibe sélectivement l'activation du récepteur RANK des ostéoclastes réduisant la résorption osseuse

- Anémie: Transfusions+/- érythropoïétine
- Hyperviscosité: échanges plasmatiques
- Compression médullaire: laminectomie décompressive , +/- radiothérapie.
- Lésions osseuses menaçantes: Chimiothérapie, +/- radiothérapie localisée,+/-chirurgie orthopédique
- Prise en charge sociale, rééducation, nutrition, soutien psychologique.