

Le Myélome Multiple

CYCLES DYSGLOBULINÉMIÉS

CYBER YASMINE
Chalet des Pins N° 05

1. DEFINITION

La maladie de KAHLER est une hémopathie lymphoïde B caractérisée par une prolifération de plasmocytes dans la moelle osseuse responsable d'une sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale retrouvée dans le sérum

2. EPIDEMIOLOGIE

il reste presque 1/3 non curable.

- Fréquence: représente environ 10% des hémopathies malignes.
- Affection essentiellement de l'adulte (95% ont plus de 40 ans)
- En Algérie, 18% ont moins de 50 ans
- Légère prédominance masculine
- Pas d'étiologie connue

3. LE TAUX D'INCIDENCE STANDARDISÉ /100000 HABITANTS

(Cancer in Africa Epidemiology and Prévention IARC Scientific Publications n°153-2003)

	Hommes	Femmes
• Oran	0,7	0,9
• Constantine	0,8	0,5
• Alger	0,4	0,4
• Sétif	0,2	0,1
• Tunisie centre Sousse	0,3	0,9
• Tunisie nord Tunis	1,4	1,2
• Tunisie Sfax	0,8	0,8

4. LE TAUX D'INCIDENCE STANDARDISÉ /100000 HABITANTS

	Hommes	Femmes
• Niger Niamey	0,2	0,1
• Zimbabwe, Harare European	7,9	4,7
• Zimbabwe, Harare African	1,0	0,9
• Afrique du sud, blancs	1,5	1,0
• Afrique du sud noirs	0,8	0,7
• France	4,6	4,1
• USA blancs	5,4	4,6
• USA noirs	7,7	7,4

PHYSIOPATHOLOGIE

La prolifération plasmocytaire:

- Est responsable de l'insuffisance médullaire par envahissement de celle-ci
- Destruction de l'os par l'intermédiaire d'une cytokine (interleukine 6) qui est aussi un facteur de croissance tumoral
- Fragilisation osseuse
- Hypercalcémie

PHYSIOPATHOLOGIE II

Sécrétion d'immunoglobulines

> Autoimmunité
> des fondés équilibre entre Act. ostéoclastique et Act. ostéoblastique

- Responsable de l'hyperviscosité
- Déshydratation intracellulaire (due à $[Ca^{2+}]$ extracellulaire par pression osmotique).
- Hémodilution
- Déficit de l'immunité humorale
- Élimination des chaînes légères dans les urines

7 CLINIQUE

- Dominée par les douleurs osseuses+++ *Maître Symptôme*
- os plats soumis à des contraintes physiques (rachis, côtes, bassin)
- Parfois fractures spontanées ou pathologique.
- Tumeurs osseuses
- Manifestations neurologiques: - rénales; - hématologiques (anémie++)
- État général altéré

IRend → entre des la
frontotric.
Hypercalcémie.
aggravé par la deshydratation

8 RADIOLOGIE

- Géodes ou lacunés sont les plus pathognomoniques: surtout au niveau du crâne, sans ostéocondensation périphérique, à « l'emporte-pièce »
- Ostéoporose diffuse
- Fractures côtes, os longs
- Tassements vertébraux
- Aspects de tumeurs osseuses

9 TOMODENSITOMETRIE TDM

- Plus sensible que les radiographies standard
- Permet de mieux préciser les tassements vertébraux et peut guider le neurochirurgien
- Permet de préciser les rapports des tumeurs avec les organes de voisinage

10 RESONANCE MAGNETIQUE

- EXAMEN DE CHOIX DANS LE MYELOME: → IRM
- Plus sensible que le scanner, il détecte des lésions infrascannographiques
- l'IRM vertébrale permet de préciser les lésions de la moelle épinière par CML ainsi que les atteintes radiculaires

11 AUTRES EXAMENS

- LA SCINTIGRAPHIE osseuse est à proscrire *Jama des faux (+) et faux (-)*
- Les cellules tumorales fixent mal le sulfate de gadolinium
- Ainsi cet examen n'est pas efficient dans cette maladie et peut même s'avérer nocif (IR) *peut aggraver une i. Cardiaque*
- LE PET-SCAN +++ *permet de mieux voir les Tumeurs.*

12 BIOLOGIE I

- L'hémogramme: non spécifique
- Il peut être normal au début
- Souvent une anémie
- Parfois une pancytopenie
- Le frottis sanguin retrouve des rouleaux globulaires - pas de plasmocytes ds le sang +++
- Il n'y a pas de plasmocytes circulants ++

VS La vitesse de sédimentation est un examen d'orientation très important: > 100mm/1ereH, elle le témoin d'une dysglobulinémie

VS1. due à l'Hyperviscosité des GR par les chaînes lourdes frustes.

13 **BIOLOGIE II**

- Le myélogramme: ++ est primordial + Rx du tt le squelette.
- Il montre un envahissement médullaire par des plasmocytes le plus souvent dystrophiques mais en règle > à 15% des éléments médullaires.
- La biopsie médullaire est rarement indiquée
- Biopsie chirurgicale d'une tumeur osseuse ou non est parfois nécessaire

14 **BIOLOGIE III**

- Le protéidogramme
- On retrouve souvent une hyperprotidémie
- L'électrophorèse des protéines retrouve une hypalbuminémie avec un pic monoclonal souvent au niveau de l'aire gamma.
- L'immunoelectrophorèse des protéines et surtout l'immunofixation retrouve une augmentation des γ
- IgG: 2/3 des cas
- IgA: 1/3 des cas
- IgD et IgE: rares, IgM exceptionnelles
- Les chaînes légères: sont de type kappa: 80% ou lambda: 20% jamais en toute les 2. tous des VS modic
- Parfois, pas de pic: il s'agit alors d'un myélome à chaînes légères (27%) ou plus rarement d'un myélome non sécrétant ou non excréant
- L'immunoelectrophorèse des urines: complète le bilan puisqu'elle permet de mettre en évidence la protéinurie de Bence-Jones

15 **BIOLOGIE IV**

- B2µglobuline est un stigmata de la prolifération tumorale: N: micro chaînes légères
- La CRP et les LDH ↑
- L'hyperuricémie
- Hypercalcémie+++
- Créatinémie ↑
- cytogénétique: délétion du bras long (q) du chromosome 13

16 **FORMES CLINIQUES**

- Plasmocytomes osseux solitaires: unique, → localité la Radiothérapie
- Formes à chaînes légères d'Ig avec (VS modic)
- Myélomes non excréant: immunofluorescence +. Eg. au présentier
- Myélomes non sécrétant: immunofluorescence -. pas d'Ig.
- Leucémie à plasmocytes

17 **DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL**

Les MGUS: pas de plasmocytose évidente, ni de lésions osseuses +++
 → la Gamma pathologique Anormale: plasmocytose < 10%, peut évoluer vers Myélome multiple (MGUS), pas de lésion osseuse.
 plasmocytose → interleukine → CRP
 - Pic Anormale < 20g/l

- **examen pronostic du Myélome Multiple :**
- > in Sulfémie kinase +++
- > Hypercalcémie.
- > I. Anémie.

- **Waldenström:** infiltration médullaire lymphoplasmocytaire + IgM monoclonale
- **Paget:** atteintes osseuses sans anomalies protidiques ni plasmocytose
- **Métastases osseuses:** pas de plasmocytose ni de pic monoclonal, rechercher le site initial.

18 **CRITERES DU DIAGNOSTIC**

- Les critères sont ceux du **SWOG**:
- Critères majeurs :
 - Plasmocytose médullaire $\geq 30\%$ *franche*
 - Plasmocytome histologiquement prouvé
 - Pic monoclonal sérique : **FRANC**
IgG > 35 g/l ou IgA > 20 g/l - *Bence Jones > 1g/l / 24h*
- Critères mineurs :
 - Plasmocytose 10 - 30 %
 - Pic monoclonal *IgG < 35 g/l IgA < 20 g/l*
 - Lésions ostéolytiques
 - Baisse des immunoglobulines polyclonales
- Le diagnostic est certain si :
 - 2 critères majeurs ;
 - ou 1 critère majeur + 1 critère mineur ;
 - ou ... 3 critères mineurs dont la plasmocytose et le pic

- 19 **COMPLICATIONS** : infectieux (↓ Sg fonctionnel) & Anémie (IR) - trouble Neurologique
- 20 **PRONOSTIC: CLASSIFICATION DE SALMON ET DURIE** (parapléjies)
- 21 **INDEX PRONOSTIC INTERNATIONAL** 3 - Anémie sévère, néphrotique → i. cardiaque
+ la détection du bras long du 13
- 22 **TRAITEMENT: OBJECTIFS**

- Améliorer la survie globale [↑ du taux de RC et RP].
- Améliorer le confort de vie [↓ morbidité osseuse].
- Eviter les complications
- Limiter la toxicité du traitement [sujets > 65 ans ++].

4 - L. Aigue : due product Alkylants
sous de ;
stage A : Fonct° Rénale N.
stage B : existence d'une i. R

23 **TRAITEMENT: SYMPTOMATIQUE**

- Antalgiques +++ *primordial*
- hydratation
- Transfusions +/- érythropoétine de IR.
- Traitement énergique des infections
- Bisphosphonates = *antici° de l'os.*
- Radiothérapie
- Traitement chirurgical d'urgence (CML) ou réduction de fracture

class			
Pic monoclonal	I	II	III
IgG	< 50	ni I	> 70
IgA	< 30		> 50
ch. d'hyperosmolarité	< 4	ni III	> 12
HG	> 10		< 8
Ca ²⁺ de le plasma	< 2,5		> 3
lésions osseuses	Absence		> 36

24 **TRAITEMENT: SPECIFIQUE**

Mesure iR par créatinine > 20 mg/l.

• Les moyens:

- la chimiothérapie classique:
le protocole MP (Alexanian)

- Melphalan : 8 mg/m² j1 à j4
- Prednisone : 60 mg/m² j1 à j4
- Toutes les 6 semaines

25 **TRAITEMENT: SPÉCIFIQUE**

• Le protocole VAD reste le protocole de référence chez les sujets jeunes candidats à une GMO

- vincristine:
0,4 mg/j en IV continue J1 à J4
- adriamycine:
9 mg/m²/j en IV continue J1 à J4
- dexaméthasone:
40 mg/j per os J1 à J4, J9 à J12, J17 à J20 (cycles 1-2)
- Tous les 28 jours

26 **TRAITEMENT: SPÉCIFIQUE**

• LES NOUVELLES MOLECULES:

Le Thalidomide et ses dérivés (empêchent la néovascularisation → Antangiogénique de 2^e génération)
(Actimid et Revlimid)

Le Velcade (Bortezomib): inhibiteur du protéasome

• GREFFE DES CELLULES HEMATOPOIÉTIQUES

Autogreffe des CSP (cf. Stouche périmérique).
L'allogreffe

27 **INDICATIONS**

- Chez le sujet jeune < 55 ans
VAD + allogreffe,
- Chez le sujet < 65 ans
VAD + autogreffe
- Sujet âgé > 65 ans
MP + thalidomide
- En cas de rechute ou résistance
associations comportant du Velcade

28 **CONCLUSION**

Les nouvelles stratégies thérapeutiques du myélome multiple intègrent désormais les thérapies innovantes issues des recherches fondamentales sur la physiopathologie de cette hémopathie. Ces avancées thérapeutiques, intégrées aux traitements intensifs, ont permis de doubler l'espérance de vie des patients, passant ainsi de 36 à 60 mois environ.

De même, la qualité de vie des patients a progressé grâce à l'utilisation plus systématique de l'érythropoïétine et des bisphosphonates.

Néanmoins, le myélome multiple reste une hémopathie presque toujours non curable.

De nouvelles avancées dans la connaissance de l'oncogénèse et des profils d'expression moléculaire du myélome restent indispensables pour espérer d'autres thérapies ciblées.

Enfin, le coût global de toutes ces avancées thérapeutiques semble être important et devra être pris en compte par nos équipes médico-économiques.

M. W.

cliniques: 1. syndrome hyperostose - chez sujet âgés
syndr. lymphoprolifératif
syndr. hyperostose - trouble neuro-sensitif: trouble visuel, céphalées, coma.
pour le myélome
9