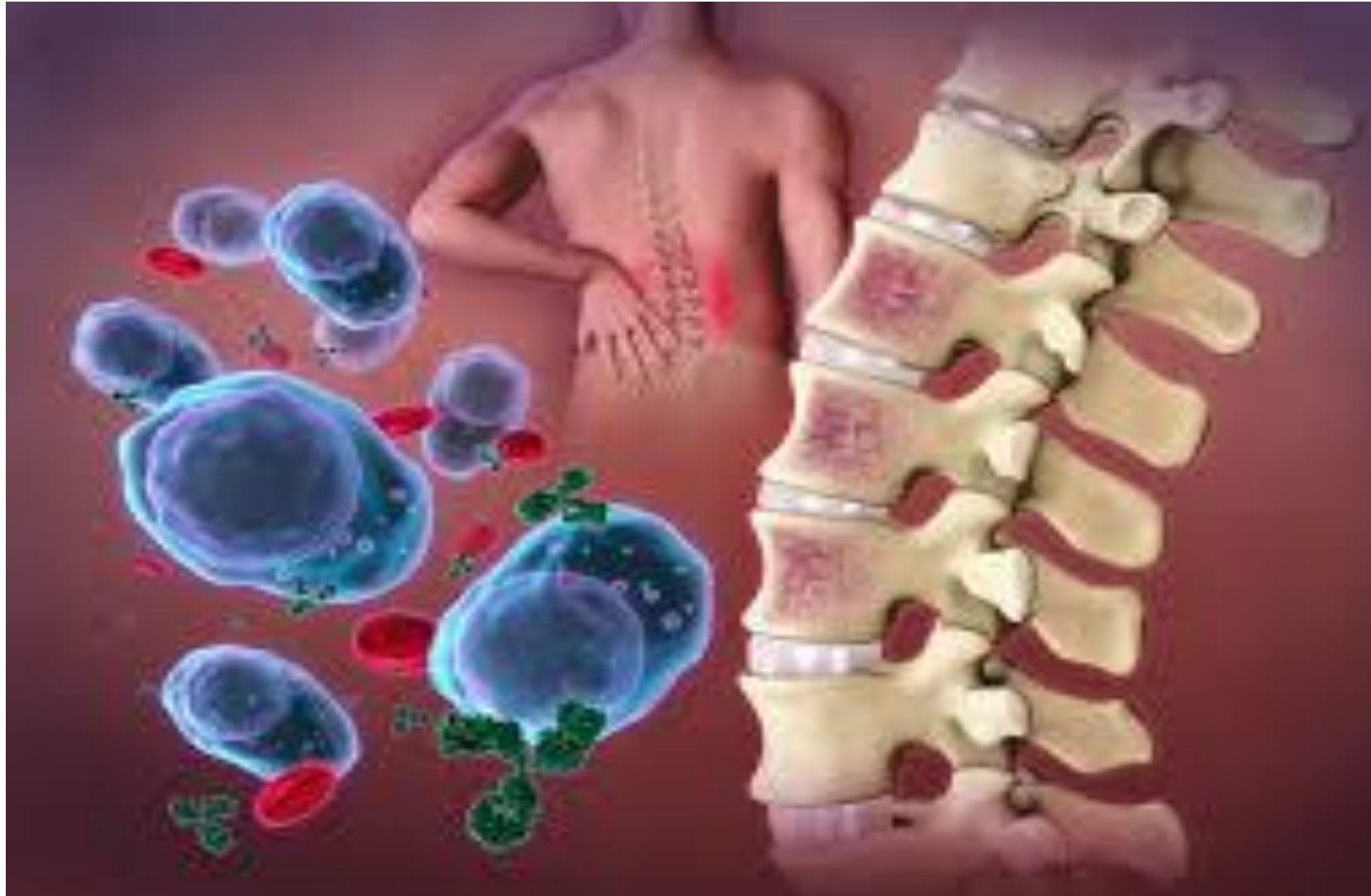


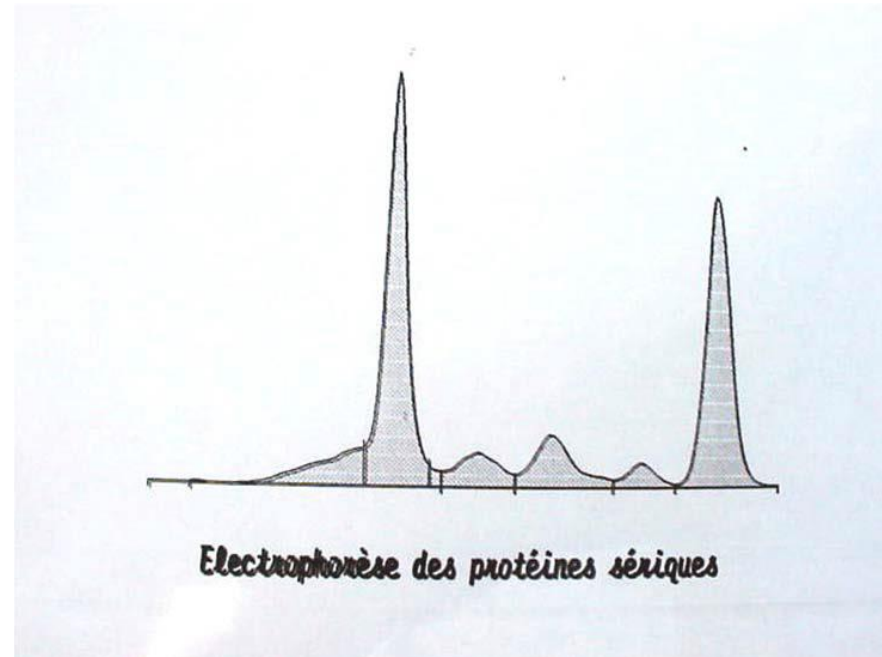
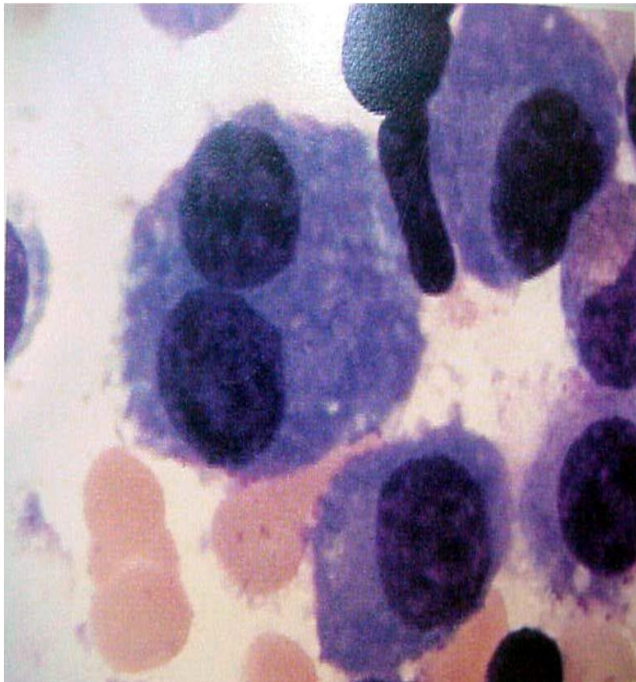
MYELOME MULTIPLE: MALADIE DE KAHLER



Introduction

-Hémopathie maligne due à la prolifération tumorale de plasmocytes monoclonaux dans la moelle.

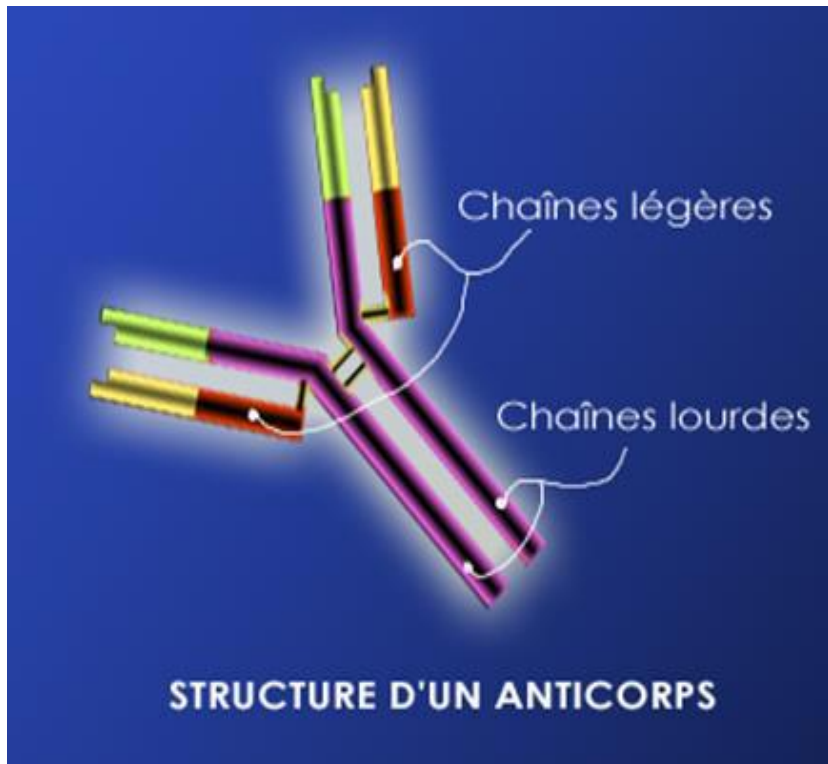
-Plasmocyte: cellules qui correspondent au stade final de différenciation des lymphocytes B, capables de produire des anticorps (immunoglobulines)



Introduction

- Age median de diagnostic: 70 ans
- Incidence: 6 nouveaux cas/100,000 hbts
2% de tous les cancers
10% des cancers hématologiques
- Maladie chronique, incurable, nécessitant un suivi à vie

Immunoglobuline



2 chaînes Lourdes:

Ig A, IgG, IgM, IgE, IgD

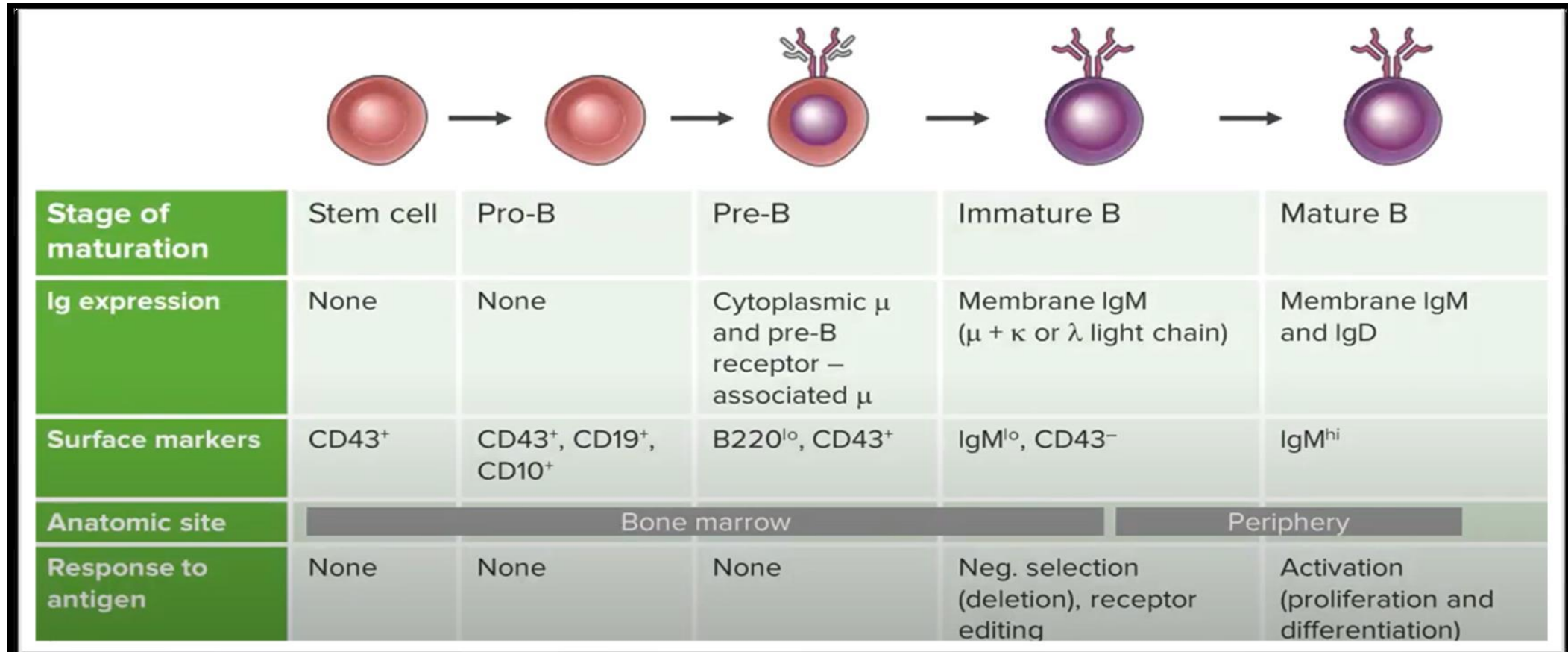
2 chaînes légères:

Kappa ou Lambda
identiques sur une même Ig.

Lymphocyte B

Fonction principale :

- Production d'anticorps lors de la réponse immunitaire humorale
- Mise en place de la mémoire immunitaire (lymphocytes B mémoire)

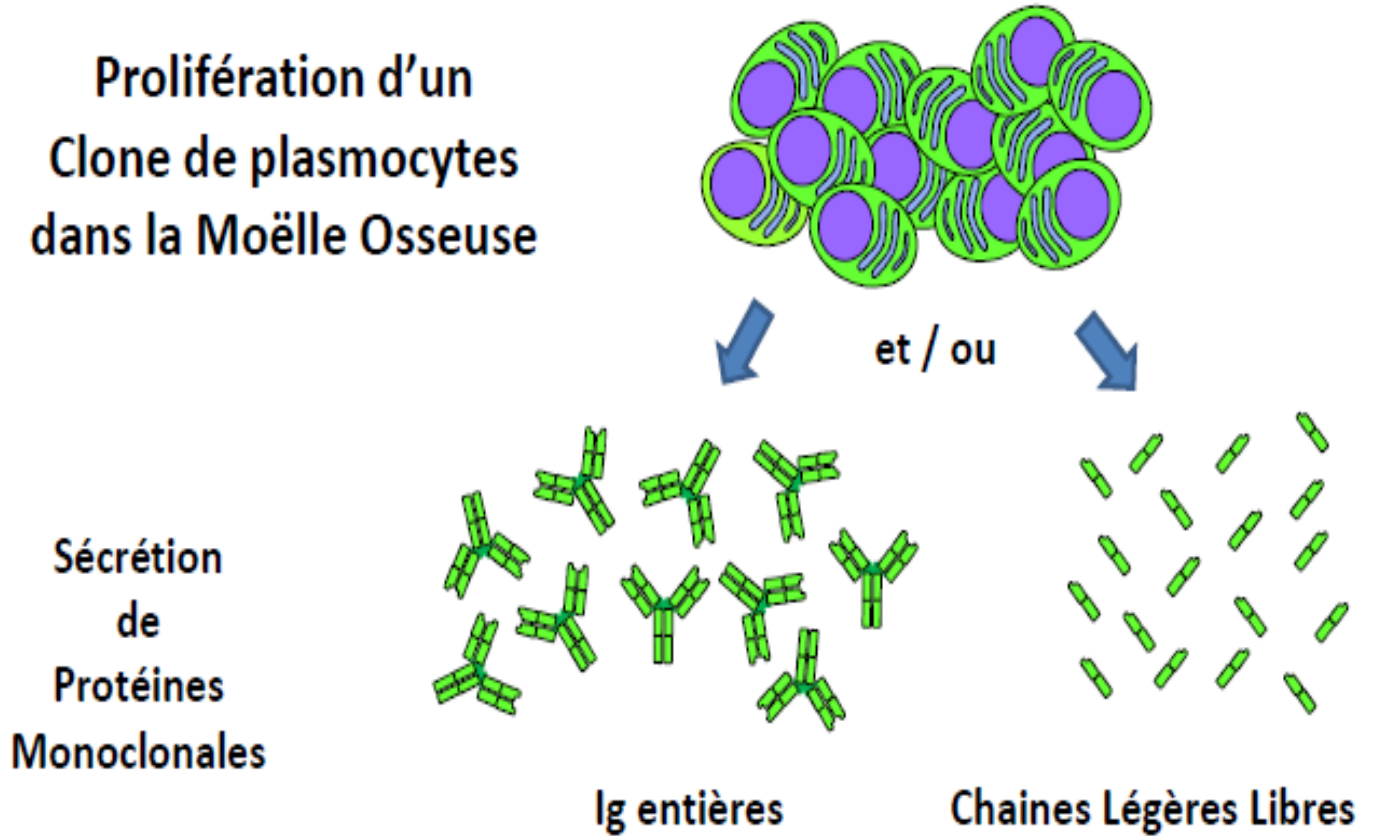


Physiopathologie

- La cellule à l'origine du MM est un lymphocyte B postgerminatif, apte à migrer vers la moelle osseuse qui lui fournit un environnement facilitant sa différenciation en plasmocyte. En plus des anomalies génétiques, les interactions entre les cellules myélomateuses et le micro-environnement médullaire sont cruciales pour le développement et la progression tumorale,

physiopathologie

Les plasmocytes tumoraux produisent une immunoglobuline monoclonale ou un fragment d'immunoglobuline monoclonale (chaîne légère libre) qui peut être décelé dans le sang et/ou dans les urines



physiopathologie

2) OAF = ostéoclaste activating factor

IL6, Rank ligand, Ostéoprotégérine,

activation ostéoclastique et inhibition ostéoblastique

↪ lacunes osseuses

↪ calcémie élevée

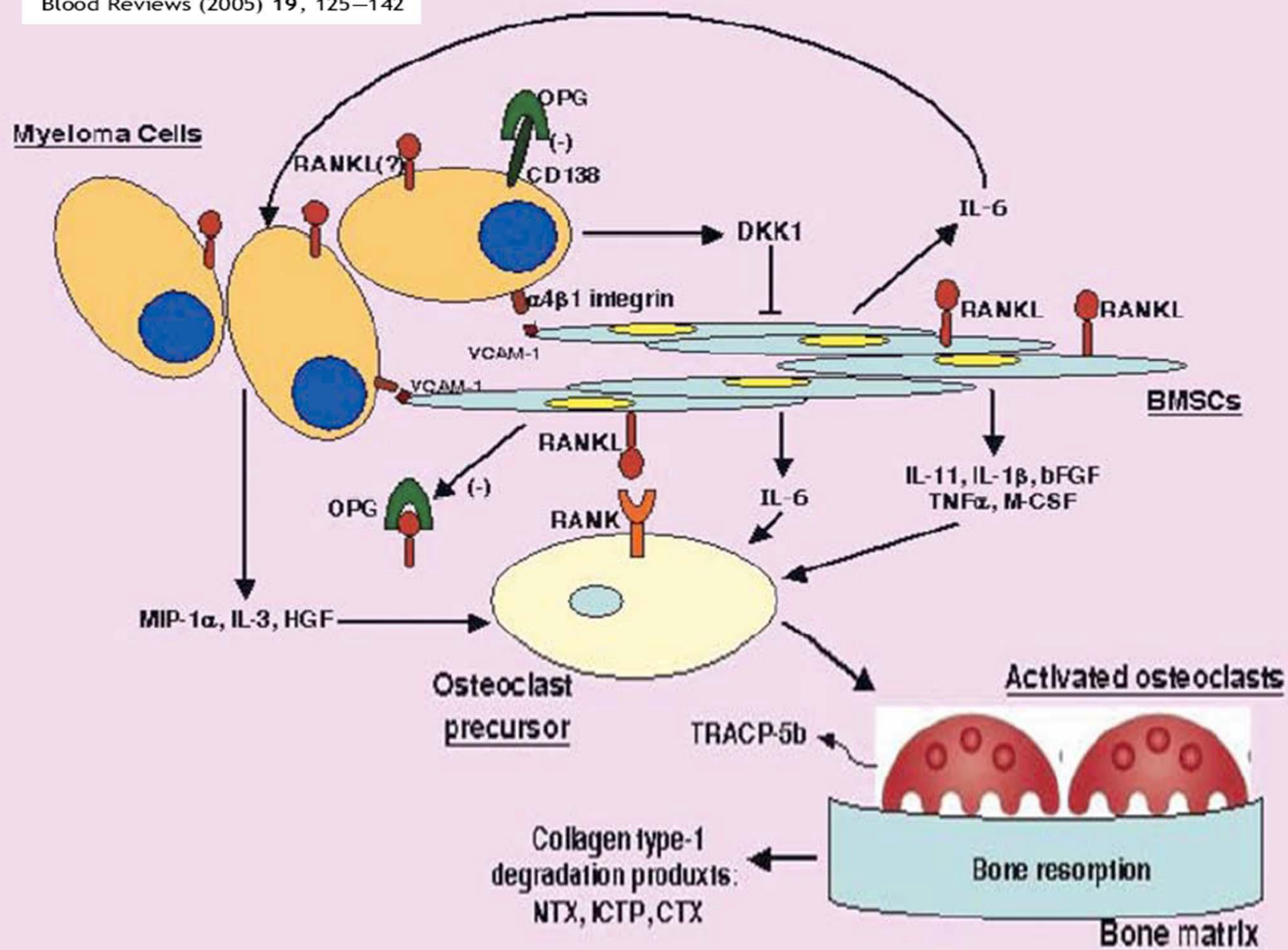
3) LIF = Facteur inhibiteur de la prolifération des lymphocytes B

↓ MIP-1

↪ hypogammaglobulinémie par effondrement des clones lymphocytaires normaux

BONE MARROW

Blood Reviews (2005) 19, 125–142



Circonstances diagnostiques

1) Manifestations osseuses

a) Douleurs : souvent révélatrices (80 %)

siège : rachis, cage thoracique, bassin.

caractères : fixes, sourdes, profondes avec des paroxysmes, tenaces, rebelles aux antalgiques,

à recrudescence nocturne.

craindre une **compression médullaire**.

b) Tumeurs : + rares (10 %)

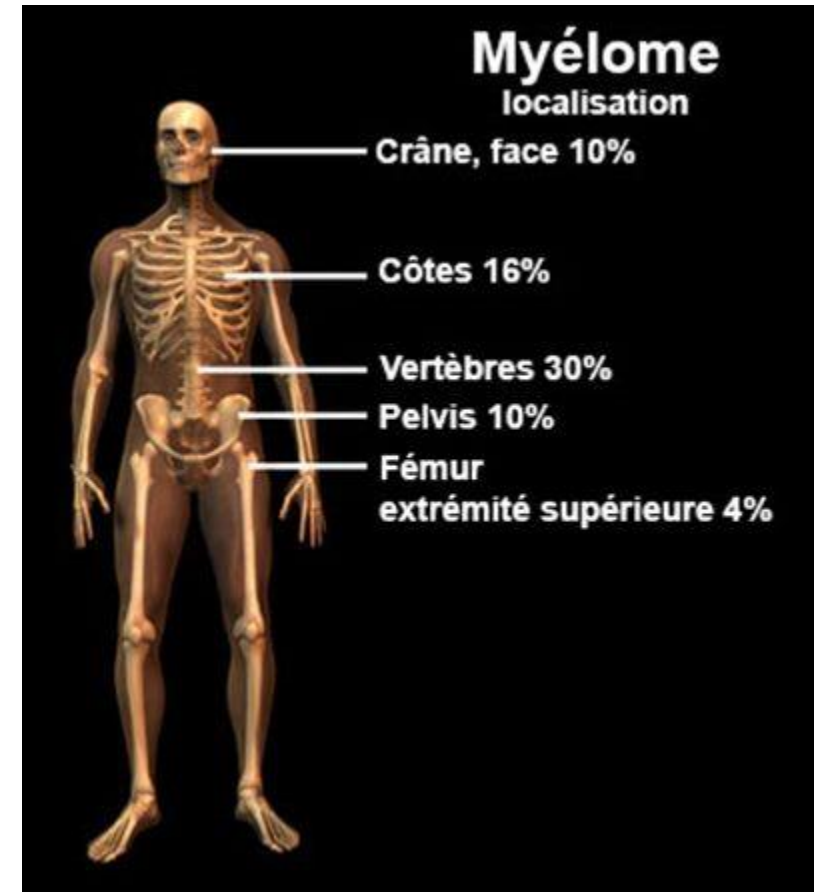
sur les os plats (maxillaire inf.), crâne, gril costal.

molles, élastiques, parfois crépitants douloureuses.

c) Fractures "spontanées" (40 %)

provoquées par 1 traumatisme minime

siège idem + **tassements vertébraux**



Radiologie

différents types d'image sur le squelette entier ou sur les zones axiales

crâne F.P. rachis F.P, bassin F., gril thorax, 2 fémurs F.P.

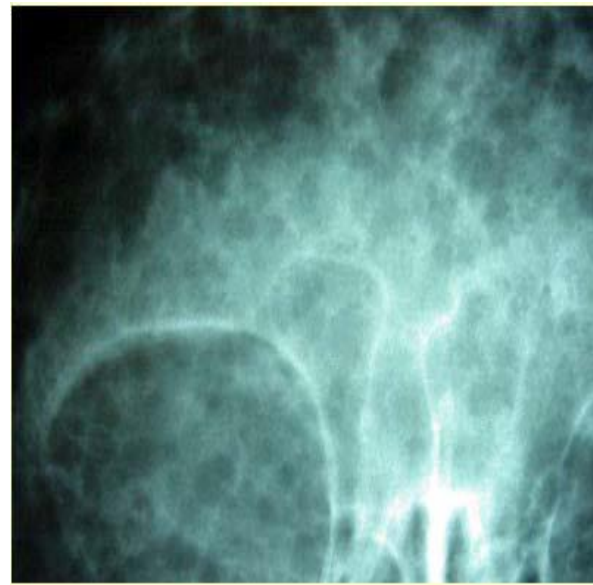
1-Lacune osseuse ou géode à l'emporte pièce

- ❖ zone d'ostéolyse arrondie, à contours nets,
- ❖ Sans condensation périphérique ni réaction périostée.
- ❖ multiples et disséminées sur la totalité du squelette

2-Décalcification diffuse de Wiessenbach et Lièvre.: peut simuler une ostropose douloureuse

3-Myélomes condensants,: exceptionnels,
spécifique des **POEMS**
Polyneuropathie,
Organomégalie, Endocrinopathie.

lésions
Monoclonal component, Skin



2- IRM du rachis :

Doit être effectuée systématiquement

- car montre des lésions méconnues sur les RX standards
- dépistage d'une épидurite plasmocytaire**



Ciconstances diagnostiques

2- atteinte de l'état general: anorexie ; amaigrissement

3- autres signes:

- * Signes d'insuffisance rénale aiguë

- * Signes d'hypercalcémie (20 %)

- * Infection(s) bactérienne(s) récurrente(s) ou persistante(s)

- * Signes suggérant une amylose (syndrome du canal carpien, signes de neuropathie périphérique, syndrome néphrotique, signes d'insuffisance cardiaque, troubles du rythme, signes d'hypotension orthostatique, etc.)

4- bilan biologique:

a- bilan hematologique:

-NFS:

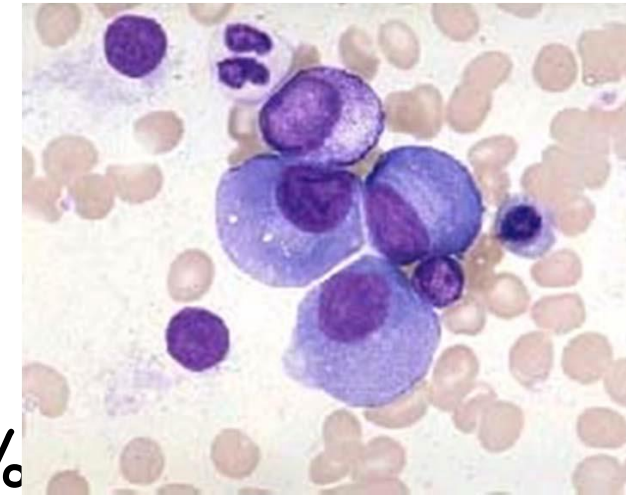
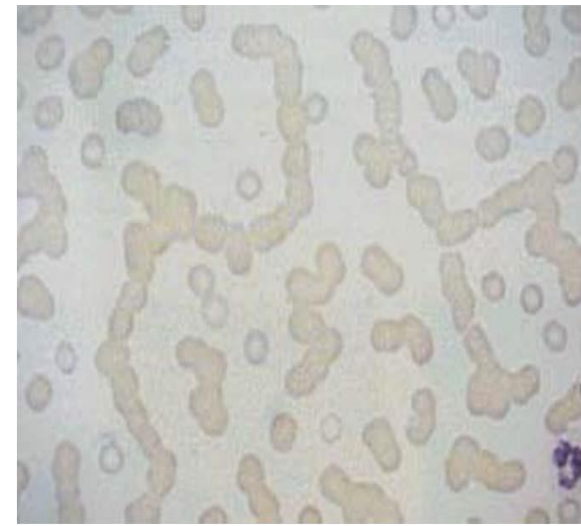
hématies en rouleaux témoin d'hyperprotidémie
anémie modérée normochrome, normocytaire
fausse anémie par hémodilution
les plasmocytes circulants exceptionnels

-medullogramme:

1) Prolifération plasmocytaire pathologique

augmentée quantitativement 20 à 60 %
soit avec des anomalies cytoplasmiques ou anomalies
nucléaires :

-ponction biopsie osseuse: si plasomocytose < 10%



b - BILAN IMMUNOCHIMIQUE :

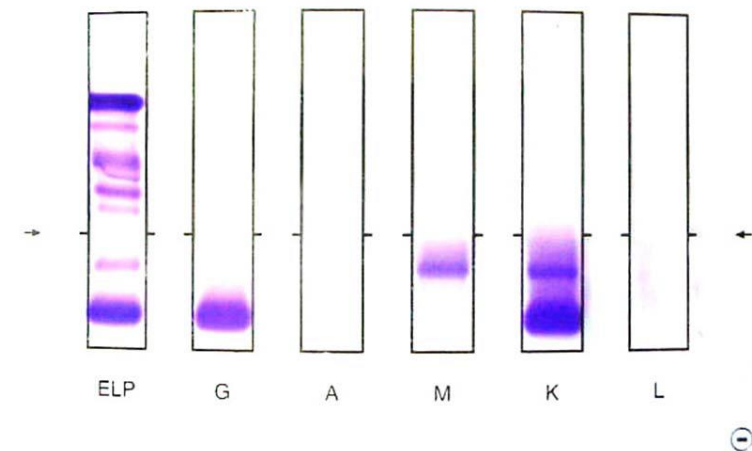
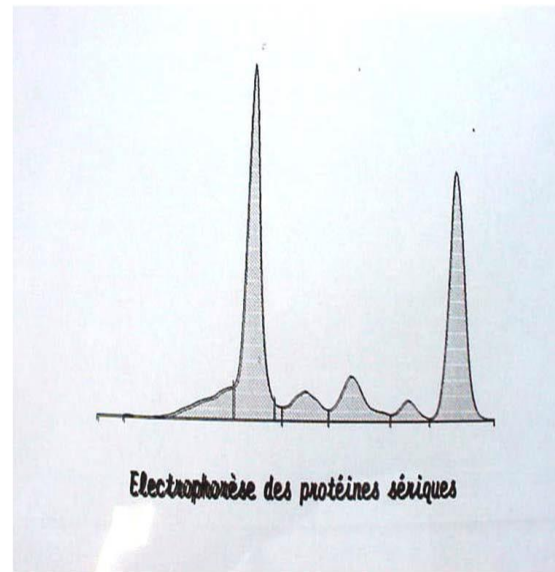
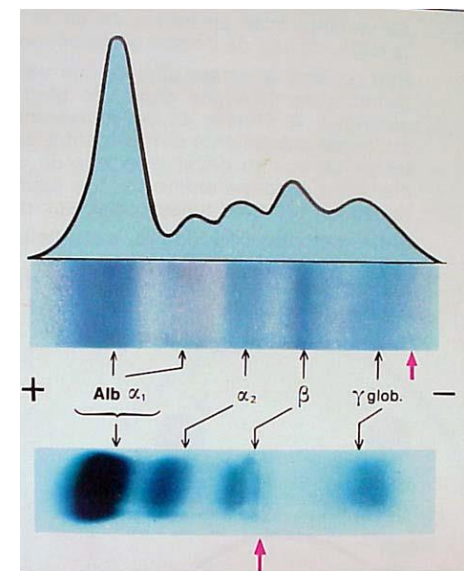
- VS > 100 liée à la présence d'Immunoglobulines sur les hématies
- hyperprotidémie > 100 g/l
- électrophorèse des protéines** : pic élevé à base étroite dans les gammaglobulines (IgG) B globulines (IgA, IgM).

-**Immunoélectrophorèse ou Immunofixation**: permet de caractériser l'immunoglobuline (IgA, IgG, IgM, IgD, IgE) avec des antisérums spécifiques

-dosage des immunoglobulines

-proteïnurie de Bence Jones et électrophorèse des protéines urinaire

-freechains light sanguin et/ou urinaire : si pas de pic à l'EPS



C-bilan métabolique:

bilan phosphocalcique

fonction rénale:uree creat

D-bilan pronostic!

- 1 - **béta 2 microglobuline, LDH**
- 2 - **CRP reflet de la sécrétion IL6**
- 3 - **une étude cytogénétique:**
recherche d'anomalies T(4,14) ,deletion 17p
de valeur pronostic défavorable

Criteriaes diagnostic

- **Myelome symptomatique:**

1. plasmocytose medullaire > 10%
2. presence d'une immunoglobuline dans le sang et/ ou les urines
3. au moins un critere **CRAB**:
 - C: hypercalcemie
 - R: insuffisance rénale
 - A: anemie
 - B: lesions osseuses,

pronostic

Établissement du stade clinique (Durie-Salmon)

Stade 1	Tous les éléments suivants: H _g > 100 g/L, IgG < 50 g/L, IgA < 30 g/L Calcium normal Taux d'excrétion de protéine monoclonale urinaire < 4 g/jour Lésions osseuses lytiques
Stade 2	Ne satisfaisant pas ni aux critères 1 ou 2
Stade 3	Au moins un des éléments suivants: H _g < 85g/L, IgG > 70 g/L, IgA > 30 g/L Calcium > 12g/L Taux d'excrétion de protéine monoclonale urinaire > 12g/jour Lésions osseuses lytiques
A	Créatinine < 177 umol/L
B	Créatinine > 177 umol/L

Tableau 3. Définition des stades de l'ISS et impact sur la survie.

Stade	Définition	Survie médiane
I	β2 microglobuline < 3,5 mg/l et albumine ≥ 35 g/l	62 mois
II	Ni stade I, ni stade III	44 mois
III	β2 microglobuline ≥ 5,5 mg/l	29 mois

Complications

➤ Complications osseuses:

- Aggravation de l'ostéolyse: crise hyperalgique, fracture, tassement vertébral avec risque de compression médullaire (paraplégie)
- hypercalcémie: urgence

➤ Complications rénales:

- Insuffisance rénale liée à l'hyperCa, déshydratation tubulopathie, l'infection et l'amylose
- Syndrome néphrotique liée à la glomerulopathie amyloïde

➤ Complications neurologiques

- Compression médullaire ou radiculaire
- Polyneuropathie périphérique, rare

➤ Complications infectieuses:

- Pneumopathies et infections urinaire

➤ AMYLOSE

➤ SD D'hyperviscosité.

Formes cliniques

1/ plasmocytome solitaire:

La prolifération plasmocytaire est localisée soit à l'os soit dans les parties molles: plasmocytome extra osseux (ORL, tractus digestif).

2/ formes selon l'Ig monoclonale

-Le MM à chaînes légères isolées se complique volontiers d'insuffisance rénale.

-Les MM IgD (2% des cas) sont presque toujours de type lambda, avec insuffisance rénale, hypercalcémie et amylose, de mauvais pronostic.

-Il existe aussi des MM non excrétants (2% des cas),

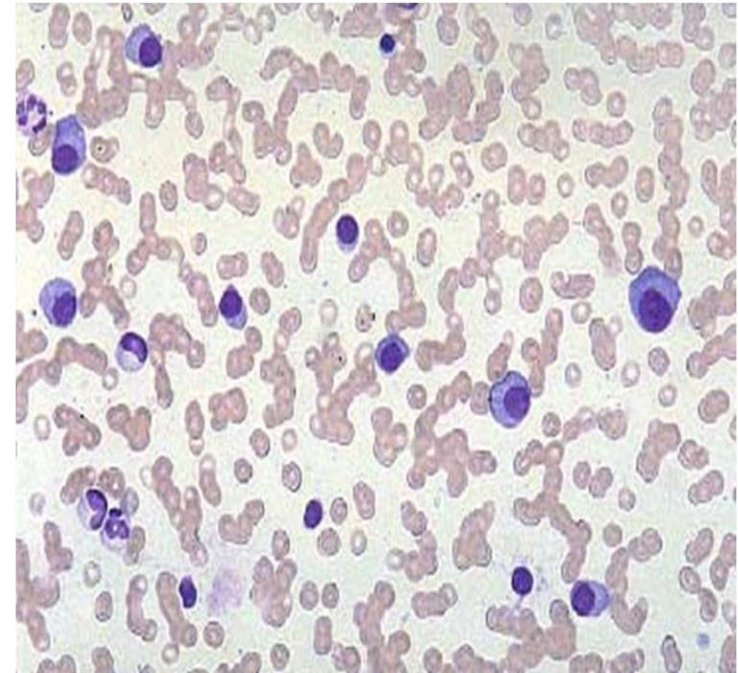
Formes cliniques

3/Myélomes asymptomatiques

Ils sont dits aussi indolents, à faible masse tumorale ou au stade I de la classification pronostique de Durie et Salmon

4/Leucémie à plasmocytes

La présentation clinique est proche de celle d'une leucémie aiguë avec anémie et thrombopénie sévères, **plasmocytose sanguine** supérieure à $2 \times 10^9/L$, hépatosplénomégalie et fièvre. Le pronostic reste péjoratif malgré les traitements actuels.



Diagnostic différentiel

- Gammathie monoclonale de signification indéterminée: MGUS
 - Plasmocytose médullaire < 10%
 - Absence de tous les critères CRAB
- **Maladie des chaînes lourdes alpha:**
 - Sd lymphoprolifératif rare
 - Infiltration plasmocytaire des muqueuses digestives responsable de malabsorption et diarrhée
 - Sécrétion d'un fragment de chaîne lourde alpha.

Diagnostic différentiel

La maladie de Waldenstrom:

une infiltration lympho-plasmocytaire médullaire.
une Iglo monoclonale de type IgM >5g/l
hétérogène du fait d'une différenciation +/- avancée
maladie proliférative lente et cumulative
classée entre les LLC B et les Myélomes

Maladie de Waldenström: MW

- hommes âgés 50 - 70 ans, avec quelques formes familiales
- **Splénomégalie** parfois des adénopathies
- **Manifestations hémorragiques** muqueuses et cutanées.
- Liées à une anomalie de l'hémostase primaire
- **Syndrome d'hyperviscosité sanguine** :
- Prurit à l'eau
- Fond d'oeil : courant granuleux □ thrombose de ACR

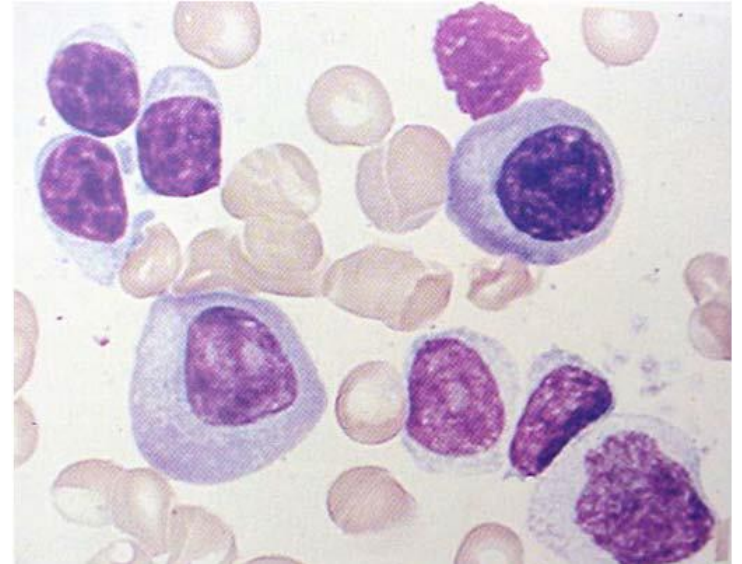
Manifestations liées au Fc de l'IgM

Cryosyndrome: MW



Biologie: MW

- **1) NFS :**
hyperlymphocytose entre 4000 et 15000/mm³
Anémie : fréquente normocytaire, normochrome
fausse anémie par hémodilution (surtout si
IgM > 30 g/l)
AHAI à Coombs + (8%)
- **2) MOELLE** □ infiltration lymphocytes B et de plasmocytes
- **3) Hémostase :**
 - Atteinte de l'hémostase primaire
 - allongement du temps de saignement
 - plaquettes normales ou abaissées
 - thrombopathie acquise II à l'IgM



Traitement myelome multiple

➤ Traitement symptomatique:

- Antalgiques
- Transfusions
- Hyperhydratation et biphosphonates pour l'hypercalcémie.
- Laminectomie ou radiothérapie si compression médullaire.
- Épuration extrarénale si IRA

➤ Traitement spécifique:

- . chimiothérapie.
- Greffe de moelle osseuse

Conclusion

Le myélome multiple est une affection hétérogène, avec une survie allant de quelques jours à plus de dix ans.

Le myélome multiple reste une hémopathie toujours non curable. Les schémas de traitement intensif avec les nouveaux protocoles thérapeutiques, utilisés chez des patients n'ayant pas de facteurs pronostiques défavorables au diagnostic, pourraient permettre des survies très prolongées confinant peut-être à la guérison.

Les médicaments les plus récemment introduits, les anticorps monoclonaux thérapeutiques (immunothérapie), participent de façon importante à l'amélioration du pronostic