

MYELOME MULTIPLE

Docteur BENCHARIF Imen

Définition

- Hémopathie lymphoïde maligne de la lignée B
- Association:
 - prolifération monoclonale lymphoïde B de type plasmocytaire dans la moelle osseuse
 - sécrétion d'une Immunoglobuline (Ig) monoclonale (complète ou chaîne légère)
- Responsable de manifestations cliniques ou radiologiques osseuses.

=> C' est une **gammopathie monoclonale** :

- synthèse d'un seul type d'Ig (même chaîne lourde et même chaîne légère) par un seul clone issu de la lignée lymphocytaire B.
- **EPP** => pic à base étroite dans la zone des β -globulines ou des γ -globulines.

Epidémiologie - Physiopathologie

- * Maladie rare
- * 2 cas/100000 hab/an
- * Touche plus l'homme que la femme (2H/1F)
- * Age moyen de survenue : 60 ans (rare < 40 ans, jamais chez l'enfant)
- * Etiologie inconnue

Plasmocytes

- Cellule B mature
- Cellules bien différenciées de la moelle hématopoïétique, **ne se divisant plus** et responsables de la sécrétion de la presque totalité des IgG et des IgA du plasma
- Les plasmocytes dérivent des plasmoblastes qui quittent les centres germinatifs
- La différenciation en plasmocytes se fait sous l'influence du microenvironnement de la moelle et sous celui de certaines cytokines (comme l'IL-6)
- Ils meurent par apoptose après quelques semaines ou mois

Plasmoblastes dans le myélome

- Cellules immatures d'aspect plasmoblastique
- Produisent peu d'immunoglobulines (moins que des plasmocytes normaux)
- Conservation des mutations somatiques (Ig) et des propriétés antigéniques de l'idiotype
- Anomalies chromosomiques
 - Hypodiploïdie, 13q-, 14q+
- Accumulation progressive de mutations (hors Ig)
 - dysrégulation des gènes c-myc, N-Ras, K-ras, p53
- Rôle de l'IL-6 (synthétisée par le microenvironnement et par les cellules plasmocytaires => facteur de croissance du myélome.

Physiopathologie

- Cinétique tumorale lente
- La prolifération d'un clone plasmocytaire tumoral est responsable de la **synthèse incontrôlée** d'une Ig monoclonale **IgG (55%), IgA(20%), IgD(1%), IgM et IgE** (exceptionnels)
-
- Environ 40% des MM à IgG et IgA s'accompagnent d'une sécrétion urinaire de chaînes légères (Bence-Jones)
-
- Dans 15-20% des cas, le clone plasmocytaire ne sécrète que des chaînes légères κ ou λ (MM à chaînes légères).
- Dans moins de 1% des cas, les plasmocytes ne synthétisent aucun composant identifiable (MM non sécrétant)

Physiopathologie de l'ostéolyse

- Il a été montré que la destruction du tissu osseux n'était pas liée aux cellules plasmocytaires tumorales elles-mêmes, mais à l'augmentation ostéoclastique et la diminution de l'activité ostéoblastique
- Plusieurs facteurs stimulant les ostéoclastes ont été décrits et sont sécrétés par les plasmocytes tumoraux : **OAF (osteoclast activating factor)** ; **cytokines (IL 1B, IL6 et son récepteur, TNF α , TNF β)**
- **Système ostéoprotégérine/RANK/RANKL** : dans le MM, il y a augmentation de la production de RANKL (qui est inducteur de résorption osseuse) par les cellules tumorales en réponse aux cellules plasmocytaires.
- La diminution de la formation osseuse pourrait être liée à la production par le plasmocyte de l'HGF (hepatocyte growth factor), qui induit la production d'IL11 par les cellules stromales, qui contribue à l'augmentation du nombre d'ostéoclastes et entraîne une réduction de l'activité et du nombre d'ostéoblastes.

Conséquences de la sécrétion d'Ig monoclonale

- Augmentation de la viscosité sanguine
- Précipitation à froid → tableau de cryoglobulinémie
- Dépôt tissulaire (si chaîne légère λ) → amylose AL
- Action auto-anticorps (ex : anti-myéline → neuropathie)

Circonstances de découverte

- Surtout chez l'homme > 45 ans
- **Fortuites** +++ : examen systématique => ↑ VS, hypercalcémie, pic à l'électrophorèse, insuffisance rénale, cytopénie
- **Signes cliniques** :
 - * Syndrome osseux : douleurs, fractures, radio osseuses (géodes)
 - * AEG
 - * Neuropathie par compression radiculaires
 - * Infections
- **Signes radiologiques** :
 - * Ostéopathie raréfiante diffuse
 - * Tassement vertébraux
 - * Lésions ostéolytiques

Signes généraux

- Maladie **non fébrile**, n'entraînant pas toujours d'altération de l'état général au début (à l'inverse d'autres pathologies néoplasiques)
- La fièvre fait discuter une infection

Atteinte osseuse

Douleurs osseuses :

- Manifestation révélatrice **la plus fréquente**, d'intensité et d'horaire variables, le plus souvent d'apparition **brutale**, aggravées par les mouvements ou le port de charges, surviennent rarement la nuit, en dehors de changements de position et peuvent être calmées par le repos ; elles sont **trompeuses car d'allure banale**
- Parfois d'intensité rapidement croissante, permanente avec des paroxysmes à la moindre mobilisation
- Localisées ou diffuses, surtout au rachis, le gril costal et le bassin
- Parfois associées à des radiculalgies sciatiques ou cervico-brachiales

Atteinte osseuse

Fractures :

- Peuvent survenir spontanément ou après un effort minime
- Surtout au niveau du rachis dorsolombaire
- responsables de : tassements vertébraux, déformations (gibbosité, scoliose), diminution progressive de la taille
- Parfois : compression médullaire par protrusion du mur postérieur dans le canal rachidien.

Tuméfactions osseuses :

- Plus rares et plus tardives
- Au niveau des os plats (crâne, sternum)

Hyperrésorption osseuse → **hypercalcémie symptomatique**

Atteinte osseuse

- Radiographies standard :
 - Triple intérêt : diagnostique, pronostique, évolutif
 - Le plus souvent ostéolyse, parfois condensation (3% des cas)
- Prédominance sur le squelette axial
- Bilan radiologique à demander : crâne, rachis, bassin, côtes, humérus, fémur



Atteinte osseuse

- **Aspect multilacunaire** (ou multigéodique):
 - lésions ostéolytiques, multiples, arrondies ou ovalaires, à limites nettes, sans sclérose périphérique, à l'emporte-pièce, la taille variant entre qlqs mm et qlqs cm
 - Aspect : mité, vermoulu, moucheté
 - Très évocatrices au niveau de la voûte du crâne, mais aussi au bassin, gril costal, os longs

Atteinte osseuse

- **Aspect ostéopénique diffuse**
 - Déminéralisation du squelette axial (vertèbre de verre)
 - Tassement biconcave ou cunéiforme, respect du disque
 - Evocatrice si microgéodes hétérogènes
- **Formes locales ostéolytiques**
 - Os longs +++ => fractures pathologiques
 - Masse tumorale expansive, soufflant la corticale, à contours polylobés, ± extension aux parties molles
 - Si pédicule touché : vertèbre borgne

Atteinte osseuse

- **Formes ostéocondensantes**

- 3% des cas
- Surtout dans le POEMS syndrome
- Diagnostic différentiel : méta condensantes et lymphomes
- Uniques ou multiples
- Peuvent se voir suite à une thérapeutique du myélome

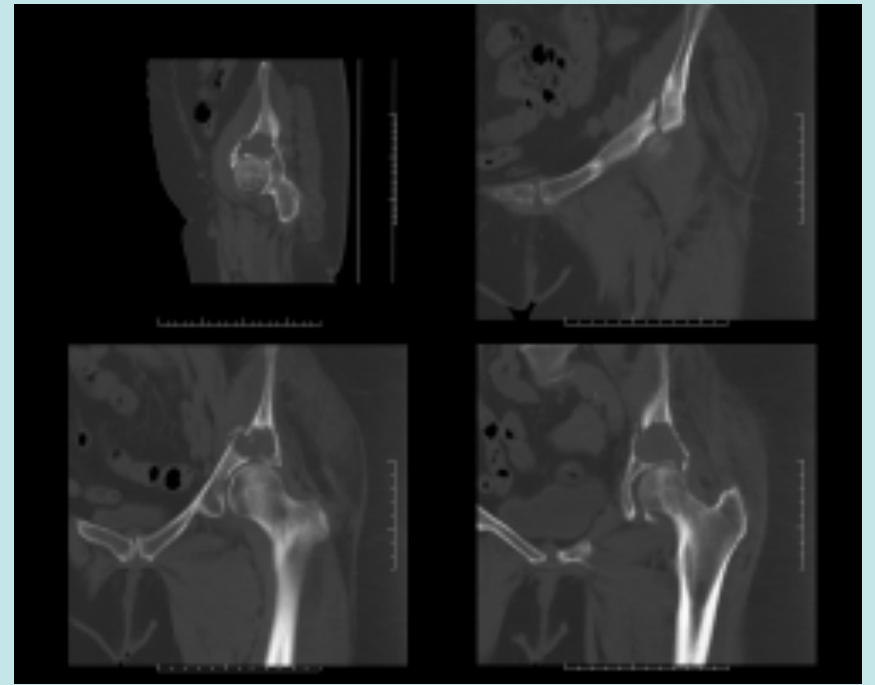
- **Autres**

- Aspect normal
- Association : déminéralisation diffuse + ostéolyse focale

Lacunes à l'emporte pièce











Atteinte osseuse

- **Scintigraphie osseuse :**

- Au T echnétium

- N'est pas indiquée en cas de MM, car pas d'activité ostéoblastique, nécessaire à l'hyperfixation scintigraphique

- Peut révéler une complication fissuraire ou fracturaire.

- **TDM :**

- Plus sensible que la radio standard pour mettre en évidence des lésions osseuses (bassin, os plats)

- Bilan d'extension (prolifération plasmocytaire aux parties molles) -
Evaluer le risque fracturaire

- **IRM :**

- Imagerie de référence

- Rechercher les compressions médullaires, explorer les tassements, les lésions cliniquement muettes, les lésions focales de type **nodulaire** ne déformant pas les corps vertébraux ou **masse tumorale volumineuse pseudométastatique**.

Atteinte rénale

- **tubulopathie myélomateuse :**
 - La plus fréquente
 - Due à la formation de cylindres inta-tubulaires
 - Facteurs de risque : infections, hypercalcémie, AINS, IEC, produits de contraste
 - Diagnostic : protéine de Bence Jones (90%)
 - Histologie : cylindres intratubulaires et atteinte diffuse et sévère de l'épithélium tubulaire
 - A l'immunofluorescence, les cylindres sont constitués de chaînes légères monoclonales et de la protéine de Tamm-Harsfall.
 - Traitement : diurèse abondante et alcaline, correction de l'hypercalcémie, ± colchicine (essais thérapeutiques)

Atteinte rénale

2- syndrome de Fanconi :

- Dans les myélomes multiples peu agressifs, à chaînes légères κ
- Diagnostic : glycosurie normoglycémique + hypophosphatémique + hypouricémie.
- Parfois : acidose chronique, protéinurie voire IR
- Traitement : Ca, Ph, Vit D (1α), correction de l'acidose

3- amylose immunoglobulinique (AL) :

- De pronostic péjoratif, à l'origine de : atteinte rénale, manifestations neuromusculaires (neuropathie sensitivomotrice), synoviales (syndrome du canal carpien), digestive (macroglossie), cutanéomuqueuse et cardiaque.
- Diagnostic : histologique (dépôts amyloïdes) par biopsie avec coloration au rouge congo.
- Traitement : essais thérapeutiques de melphalan, Ac monoclonaux

4- maladies de dépôts non amyloïdes d'Ig monoclonale:

- Atteinte glomérulaire +++ : dépôts monotypiques de chaînes légères

Atteinte neurologique

1- compression médullaire ou radiculaire : Envahissement de l'espace épidual par prolifération plasmocytaire, à partir d'une vertèbre ou d'une côte.

2- troubles confusionnels :

Par perturbation métabolique (hypercalcémie, IR, hyperviscosité)

3- méningite myélomateuse : rare

4- neuropathie amyloïde :

- Secondaire aux dépôts de protéines amyloïdes AL
- -Neuropathie périphérique sensitive
- POEMS : polyneuropathie sensitivo-motrice + MM à chaîne légère + lésions osseuses condensantes + troubles endocriniens + hyperpigmentation cutanée et oedème.
- -Amélioration des signes après traitement anti-tumoral.

Syndrome d'hyperviscosité

- Plus rare dans le MM que dans le Waldenström, lié à l'importance du pic monoclonal et son retentissement sur la circulation capillaire
- Peut entraîner une asthénie, céphalées, troubles visuels, épistaxis, hémorragies digestives, troubles neuroischémiques divers, IR
- Traitement : plasmaphérèse + chimiothérapie.

Aspect biochimique

Dosage pondéral des Ig : IDR ou néphélométrie

Sert surtout à voir la valeur des autres Ig non MC

Ig G > 18 g/l ou Ig A > 4 g/l

Autres Ig non MC Ø +++ (syndrome de malignité)

Examen urinaire :

= analyse électrophorétique des urines de 24 h :

IEP pour rechercher une excrétion de la chaîne légère (60% des cas) qui remplace la protéinurie de Bence-Jones (précipitation de la protéine en chauffant les urines à 56°C, puis dissolution à ébullition et réapparition à froid).

Si > 4 g/24 h (correspond à une masse tumorale élevée) = évocateur de MM

Aspect biochimique

VS > 60 mm

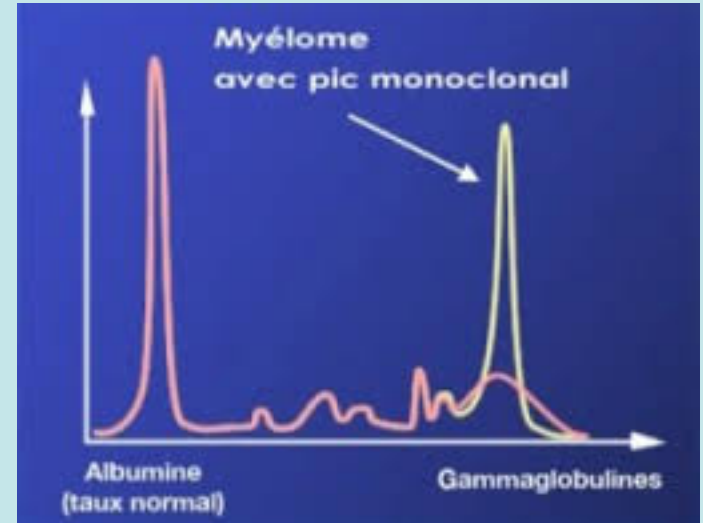
Protides totaux (>70 g/l)

Electrophorèse des protides sanguins (EPP)

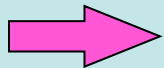
Pic d'allure monoclonale dans les γ glob.

Quantification du pic

(intérêt => évaluation de la masse tumorale +++)



Immuno-électrophorèse (IEP) du sang (ou immunofixation)



Confirmation de la nature monoclonale de l'Ig
caractérisation de la chaîne lourde et de la chaîne légère k ou λ

Ig G (70% des cas), Ig A (20% des cas), Chaîne légère (10% des cas)

Atteinte hématologique

Hémogramme :

Anémie Nch Ncyt Arégénérative, **rouleaux d'hématies** sur le frottis sanguin.

Leucocytes normaux

Myélogramme :

Os de **dureté normale ou mou ++**

> 5% de plasmocytes (en général 20- 30%) d'aspect **atypique**, immature : géants, multinuclées , noyau à chromatine claire et fine, nucléoles, présence de mitoses (<=> au caractère prolifératif), d'inclusions cytoplasmiques (corps de Russell = inclusion de colorations azurophiles correspondant à la précipitation de γ globulines), cellules de Mott = plasmocytes vacuoles <=> à l'hyper production d'Ig.

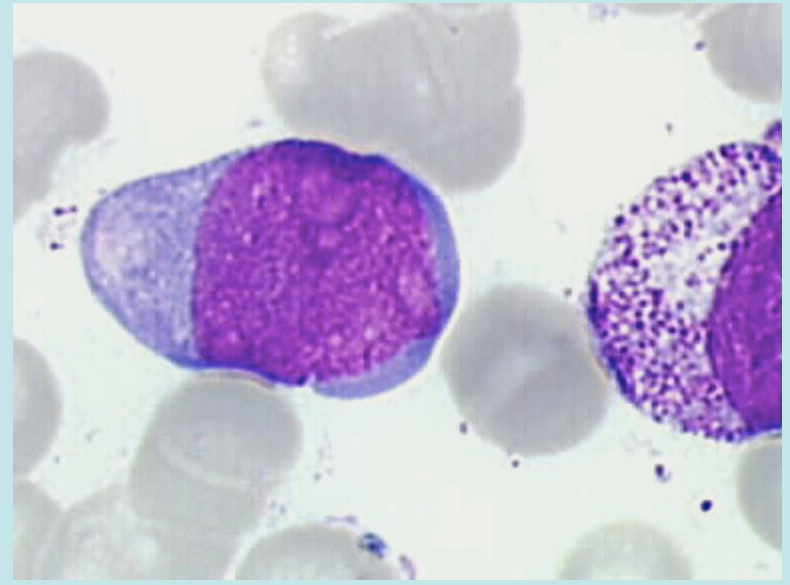
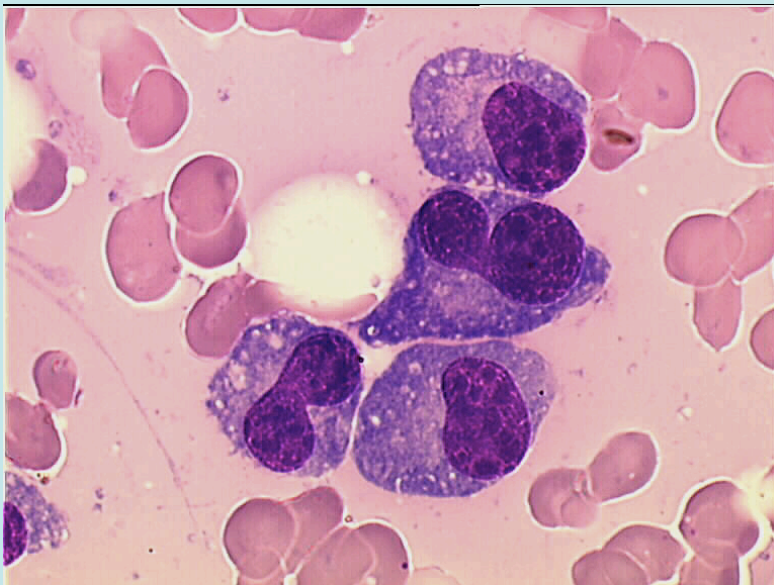
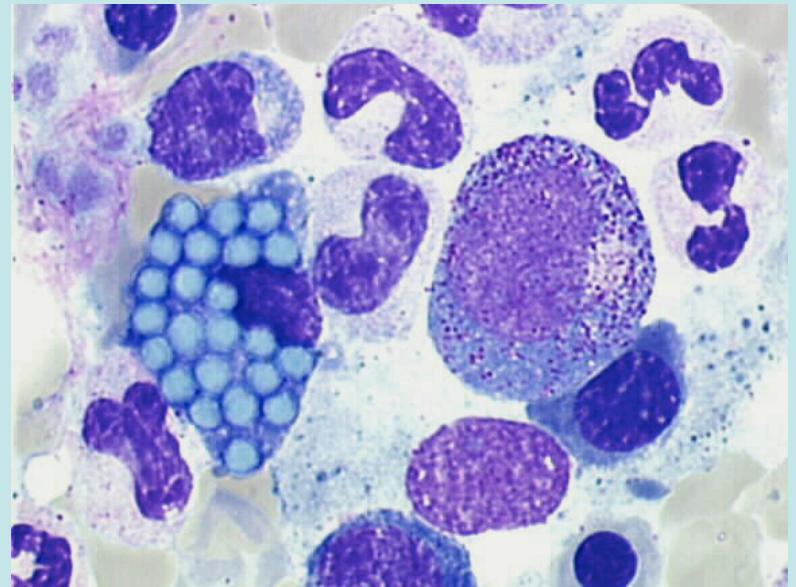
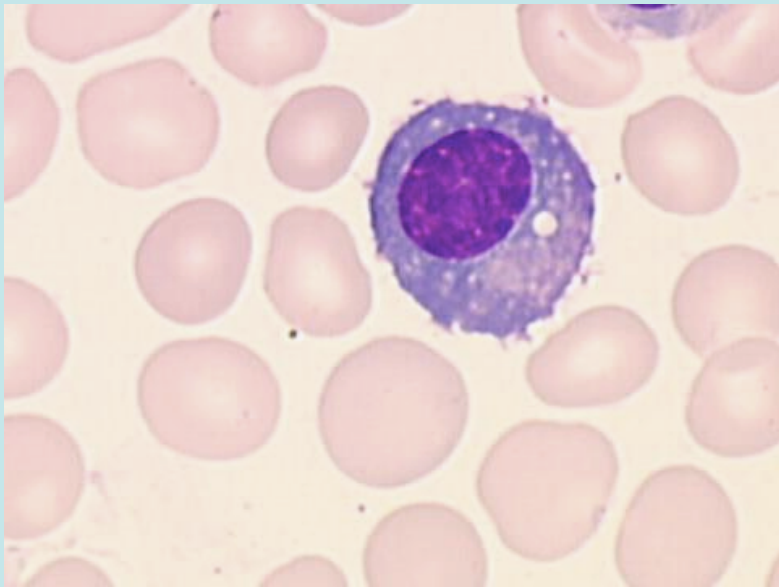
Richesse normale ou parfois pauvre (fibrose, hyperviscosité) ;

PBO: confirme le dgc

Si moelle pauvre ou si infiltration tumorale peu nette (ex < 10% de plasmocytes)

Meilleur reflet de l'infiltration (nodulaire ++, interstitielle ou diffuse)

Parfois myélofibrose



Diagnostic positif

critères pour le diagnostic de myélome:

majeurs :

I tumeur plasmocytaire en biopsie

II plasmocytose médullaire > 30%

III pic monoclonal sérique IgG >35g/l ou IgA>20g/l ou Bence Jones > 1g /24H

mineurs :

a Plasmocytose moelle 10 - 30%

b pic monoclonal inférieur à III

c lésions ostéolytiques d diminution des Ig polyclonales (< valeurs normales)

critères diagnostiques : 1 majeur + 1 mineur ou 3 mineurs

Plusieurs facteurs pronostiques

- * **Classification de Durie et Salmon (reflet de masse tumorale)**
- * **β éta2 microglobuline (reflet de masse tumorale)**
- * **CRP(reflet du taux d'IL6)**
- * **LDH (index cinétiques = malignité intrinsèque du clone)**
- * **Anomalies cytogénétiques (délétion 13, hypodiploïdie)**

Classification de Durie et Salmon

	Stade I Masse tumorale faible $< 0,6 \cdot 10^{12}$ cell/m ²	Stade II intermédiaire $0,6 - 1,6 \cdot 10^{12}$ cell/m ²	Stade III forte $> 1,2 \cdot 10^{12}$ cell/m ²
Critères nécessaires	tous	Critères ni de I ni de III	un ou plus
Ig monoclonale (g/l)	IgG < 50 IgA < 30		IgG > 70 IgA > 50
Chaîne légère Urinaire (g/l)	< 4		> 12
Hémoglobine (g/dl)	> 10		Hb $< 8,5$
Calcémie (mmol/l)	< 3		> 3
Lésions osseuses	une seule		> 3

Formes particulières

Myélome à chaînes légères

Signes périphériques peu marqués ; VS peu $\hat{}$, protides totaux, EPP et IEP normaux.

IEP des urines : chaîne légère κ ou λ . +++.

Myélogramme : plasmocytose médullaire et typage de l'Ig MC (chaîne lourde) par IF intracytoplasmique.

Myélome non sécrétant

VS, PT, EPP, IEP normaux.

Myélogramme : plasmocytose médullaire et typage de l'Ig MC (chaîne lourde et légère) par IF intracytoplasmique.

Plasmocytome solitaire

Tumeur plasmocytaire isolée (os, ORL)

Peu ou pas de signes biologiques

Evolution possible vers une MK

Diagnostiques différentiels

Jamais chez l'enfant +++ (adulte > 50 ans)

Hémopathies lymphoïdes chroniques :

- * **Maladie de Waldenström**
- * **LLC** (10% des cas)
- * **Leucémie à tricholeucocytes**
- * **Lymphomes (MH ou LMNH)**

Gammopathies d'accompagnement :

* **Hépatopathies** :

cirrhose, hépatite chronique

* **Maladies auto-immunes** : PAR, lupus

* **Infections chroniques** :

infections chroniques des voies urinaires ou biliaires

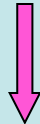
tuberculose

* **Maladies virales** :

EBV, CMV, HBV, VIH

Gammopathies idiopathiques (MGUS)

- * Sujet âgé (> 70 ans, faire bilan complet)
- * Gammopathie MC modérée et stable :
< 20-25g/l le plus souvent de type Ig G
- * Taux normal des autres Ig
- * Pas de chaîne légère dans les urines
- * Pas de syndrome tumoral
- * Pas de signes osseux
- * Moelle normale : pas d'infiltration lymphocytaire ou plasmocytaire



CAT : surveillance NFS, EPP tous les 6 mois.

Evolution - Traitements

Evolution globale : Mauvais pronostic

Médiane de survie : Stade I : > 6 ans

Stade II : \cong 4 ans

Stade III : \cong 2 ans

Thérapeutique : Pas de traitement curateur

- Stade I : abstention thérapeutique si stable, sinon cf stade II
- Stade II : Alkéran® - Endoxan®- Prednisone® (cures alternées per os)
- Stade III : polychimio lourde IV (Alkéran®, Endoxan®, Adriamycine®, Oncovin®, BCNU, corticoïdes...) puis greffe de moelle (sujet jeune, chimiosensible, forte masse tumorale).

NB: actuellement intérêt du Thalidomide ++

chimiothérapie conventionnelle :

1- Association MP (ou monochimiothérapie d'induction) :

- Association melphalan (Alkéran®) et prednisone (MP) :
cette association a été proposée par Raymond Alexanian en 1969. Elle permet d'obtenir une réponse chez 50% des malades, les rémissions complètes sont rares (<5%)
- **Alkéran® : cp 2.5mg. 9mg/m²/j ou 0.25mg/kg/j, J1-J4, per os.**
Prednisone : 60mg/m²/j ou 2mg/kg/j pendant 4j peros.
Chimiothérapie de référence chez les malades > 65 ans.
Le melphalan doit être donné à jeun car l'alimentation réduit son absorption.
- Une neutropénie peut apparaître au 10ème jour de cure
Les cures sont répétées toutes les 4 semaines.
Durée du traitement : 12-18 mois
Adaptation des posologies chez les patients de plus de 75ans et les IRC (réduction de 1/3 des doses),

chimiothérapie conventionnelle

2- polychimiothérapie d'induction :

Association au melphalan (M) de diverses drogues :

cyclophosphamide (C), BNCU (B), vincristine (V), adriamycine (A)

→ **protocoles de type MCP, VMCP, VBMCP ou alternance VMCP/
VBAP**

Augmentent parfois le pourcentage de malades répondeurs mais pas d'efficacité supérieure à l'association MP en terme de survie et il n'y a pas d'avantage prouvé chez les patients ayant des facteurs de mauvais pronostic

Il est préférable d'éviter la vincristine pour un éventuel traitement par thalidomide (car les 2 sont neurotoxiques)

chimiothérapie conventionnelle

3- traitement de type VAD ou VAMP :

L'association vincristine, adriamycine, avec dexaméthasone ou méthylprednisolone (VAD ou VAMP).

- **Vincristine : 0.4mg/j**
Adriamycine : 9mg/m²/j
Dexaméthasone : 40mg/j à la seringue électrique.
- Cures de 4j, à renouveler tous les 15jours.
Permet d'obtenir une **réduction plus rapide de la masse tumorale et un taux élevé de réponse.**
- Le pourcentage de répondeurs est de 84%, une rémission complète est observée dans 28% cas.
Permet un taux de réponse complète 15-20% supérieur à MP, mais ne modifie pas la durée de réponse et la survie.
- **Indications :**
 - Peu de toxicité hématologique → privilégié dans la perspective d'un recueil de cellules souches (intensification du traitement)

Traitement intensif du MM

Allogreffe de moelle classique :

- D'un donneur familial identique
- L'âge limite : 50-55 ans
- La réinjection du greffon se fait après un conditionnement intensif associant M+E (E= endoxan), ou E+irradiation corporelle, ou M +irradiation.
- Probabilité de survie sans rechute semble > autogreffe.

Allogreffe avec conditionnement allégé non myéloblatif :

- Greffe allogénique stable après un conditionnement par irradiation corporelle totale à faible dose (200Gy) et une combinaison de traitement immunosuppresseur post-greffe

Greffes autologues ou autogreffes :

greffons médullaires d'une part, et cellules souches périphériques d'autre part

Thalidomide

- cp50 et 100mg, forme réfractaire
- un dérivé synthétique de l'acide glutamique, utilisé depuis les années 50, sa prescription a été interrompue en 1961 en raison de son effet tératogène
- **Effet biologique :**
 - Diminue la synthèse de **TNF α** .
 - Inhibition de la synthèse du VEGF (vascular endothelial growth factor) et du b-FGF (basic fibroblast growth factor)
 - Activité **antiangiogénique** *in vivo*
 - Effets directs sur les cellules plasmocytaires : arrêt de croissance, apoptose, diminution de leur adhésion, et augmentation de la réponse cellulaire TCD8
 - Utilisé dans des essais cliniques dans les MM réfractaires ou en rechute, à **200 à 800 mg/j** (par augmentation hebdomadaire de 50 à 100 mg) → taux de réponse à 32% dont 10% de rémission complète, effet thérapeutique observé dans les 2 premiers mois de traitement
 - Effets secondaires : (fréquents) somnolence, constipation, neuropathie périphérique, thrombose.
 - Un effet synergique avec la dexaméthasone et autres chimios

autres

Radiothérapie : indiquée si :

- Plasmocytome solitaire
- Epidurite
- Lésions douloureuses localisées résistantes
- Lésions ostéolytiques à haut risque fracturaire
- Parfois en complément de chirurgie

Chirurgie : en cas de :

- Fracture périphérique
- Compression médullaire.

Bisphosphonates

- agents antiostéoclastiques puissants
- peuvent inhiber la production d'IL6

1- le clodronate :

Donné à une dose de 1600mg/j, par voie orale en plus de la chimiothérapie pendant les \neq phases de l'hémopathie. Réduction de la fréquence d'hypercalcémies, de fractures vertébrales et non vertébrales et des lombalgies.

Aucune différence en termes de survie n'a été observée.

2- le pamidronate :

Utilisé dans MM + au moins une lésion ostéolytique.

Dose : 90mg en IV toutes les 4 semaines pendant 9 cycles

Résultats : réduction significative du pourcentage de malades présentant au moins un événement osseux, mais la survie ne diffère pas pour l'ensemble des malades.

3- le zolédronate :