

Université Ferhat Abbas 1
Faculté de médecine de Sétif
Département de médecine
Cours graduation: Module d'onco-hématologie
Année universitaire: 2021-2022



MYELOME MULTIPLE

Pr HAMOUDA H
Faculté de médecine de Sétif
Université de Sétif



Hamouda. H - Année universitaire 2021/ 2022

LE MYELOME MULTIPLE

PLAN DE LA QUESTION

1. DEFINITION
2. EPIDEMIOLOGIE
3. PHYSIOPATHOLOGIE
4. CLINIQUE
5. BILAN PARA CLINIQUE
6. EVOLUTION ET COMPLICATION
7. FORMES CLINIQUES
8. PRONOSTIC
9. DIAGNOSTIC POSITIF
10. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL
11. TRAITEMENT
 - ☐ TRAITEMENT SPECIFIQUE
 - ☐ TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE
12. CONCLUSION

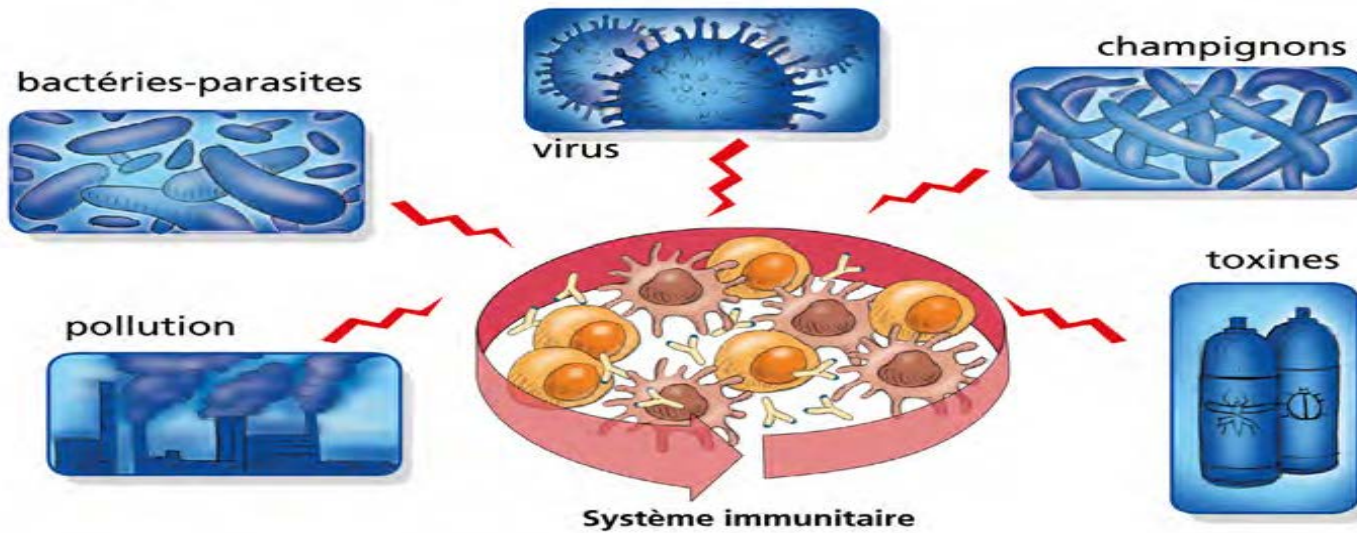
DEFINITION

Le myélome multiple ou maladie de Kahler est **une** hémopathie maligne caractérisée par la prolifération monoclonale, de plasmocytes tumoraux médullaire qui secrètent une immunoglobuline monoclonale entière ou à chaînes légères détectable au niveau sanguin et urinaire, responsable de manifestations cliniques.

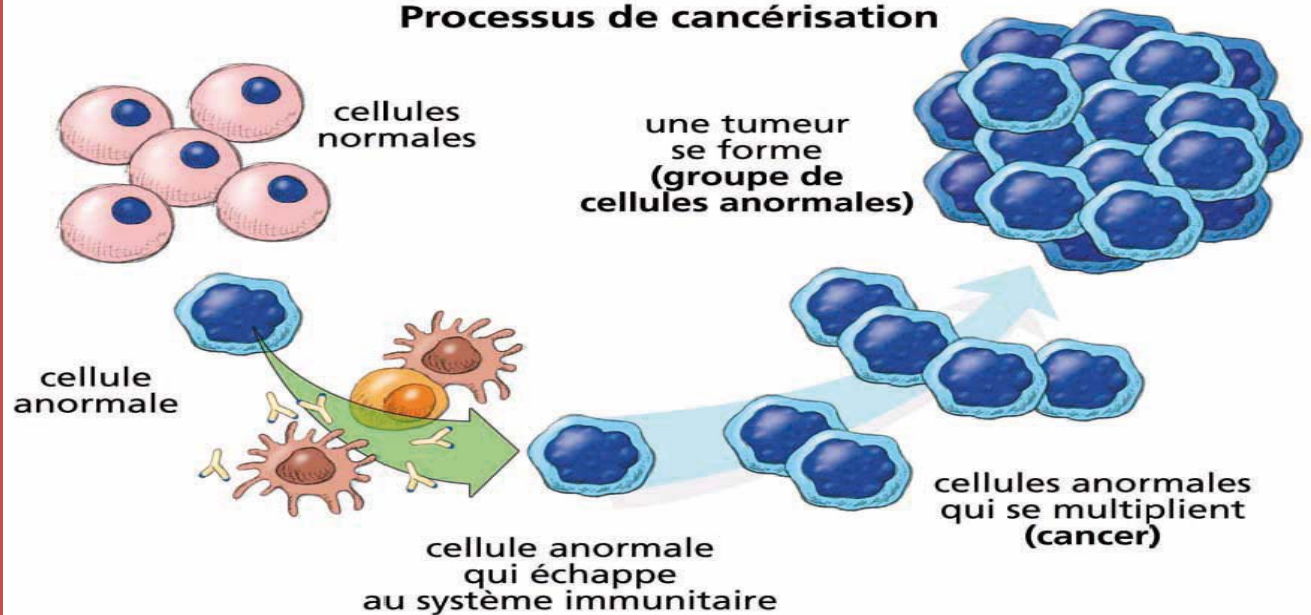
EPIDEMIOLOGIE

- Représente environ 10% des hémopathies malignes
- Incidence **Europe et USA**: 4- 7 cas /100000 hbts/an, plus faible en Chine 1 cas/ 100000 Hbts.
-En Algérie l'incidence **1,7 cas / 100000 habitants/an.**
- Pathologie des sujets âgés, avec une médiane d'âge :
 - Occident : d'environ 70 ans (70% > 65 ans).
 - Algérie: L'âge médian de 63 ans (50% : < 65 ans)
- Touche plus les hommes que les femmes (Sex ratio H/F: 1,5)

Les agressions extérieures du système immunitaire




Processus de cancérisation



PHYSIOPATHOLOGIE

- La prolifération tumorale fait intervenir plusieurs événements oncogéniques concernant la lignée lymphocytaire B : translocations t(11 ;14), t(4 ;14), t(14 ;16), t(6 ;14), la délétion du chromosome 13 à l'origine:
 - **Dérégulation du cycle cellulaire et de l'apoptose.**
 - **Modification du micro environnement médullaire.**
- L'interleukine (IL6): est produite par l'environnement médullaire est responsable de l'expansion des plasmocytes tumoraux.
- Les cytokines à activités OAF (Osteoclast activating factors) : représentés par l'**IL6**, IL1, TNF, **RANK ligand** et MIP- α - β stimulent les ostéoclastes à l'origine des lésions osseuses.

PHYSIOPATHOLOGIE

- Les plasmocytes malins excrètent le plus souvent une immunoglobuline monoclonale complète (IgG ou IgA et kappa ou lambda). Parfois il s'agit de l'excrétion d'une chaîne légère qui passe dans les urines.
- Inhibition des plasmocytes normaux à l'origine d'une baisse des Ig normales  explique le risque infectieux.
- *L'importance du taux de l'immunoglobuline monoclonale et l'activité ostéoclastique définissent la tableau clinique de la maladie.*

CLINIQUE

Circonstances de découverte

- ❖ Au moment du diagnostic, **1/3 des patients sont asymptomatiques** et la découverte est fortuite :
 - Exploration d'une VS accélérée
 - Détection d'un pic gamma monoclonal sur l'électrophorèse des protéines sériques.

- ❖ **Lorsque la maladie est symptomatique**, les circonstances révélatrices sont en général marquées par:
 - Des douleurs osseuses ou fractures pathologiques.
 - Une altération de l'état général suite à des infections récidivantes (10%) ORL ou broncho-pulmonaires.
 - Des complications rénales ou neurologiques souvent inaugurales.

CLINIQUE

Examen physique

La symptomatologie clinique est polymorphe représentée par :

► **Les douleurs osseuses** sont présentes dans 70% des cas, d'intensité variable et résistent aux antalgiques.

Siège est surtout rachidien (cervicales, dorsale, lombaire) parfois costales. Conséquences de:

- Tassements vertébraux peuvent être à l'origine d'impotence fonctionnelle ou un syndrome de compression médullaire lente.
- Fractures spontanées ou après un traumatisme minime
- Tuméfactions sont possibles.

En général, il' n'y a ni adénopathies, ni splénomégalie ni hépatomégalie.

CLINIQUE

Examen physique

► **L'atteinte rénale:** 50% des cas

- Elle peut révéler l'affection ou compliquer la maladie.
- Elle est due à l'altération des cellules tubulaires par la précipitation des chaînes légères d'immunoglobulines et même certaines chaînes lourdes.
- Fréquemment : MM à IgD, MM à chaînes légères (50%),
- moins : MM à IgA (30%) et à IgG(20%).

L'insuffisance rénale est multifactorielle, les causes sont:

- La déshydratation lors d'une infection, l'hypercalcémie,
- Injection du produit iodé de contraste pour TDM.
- Traitement par les aminosides, certains anti hypertenseurs.

CLINIQUE

Examen physique

- ▶ **L'hypercalcémie** (20%) , se traduit soit par:
 - Troubles neuropsychiques: irritabilité, troubles de la conscience.
 - Signes digestives : vomissements, anorexie.
 - Signes rénaux: soif, polyurie, déshydratation.
 - Signes cardiaques: tachycardie, troubles de la conduction.

Cette hypercalcémie est la conséquence d'une activité ostéoclastique induite indirectement par les cellules myélomateuses.

CLINIQUE

Examen physique

► Le syndrome d'insuffisance médullaire :

- Syndrome anémique est le plus marqué: pâleur, l'asthénie, la dyspnée et les précordialgies.
- Syndrome hémorragique est aussi possible mais plutôt par thrombopathie parfois par thrombopénie.
- Syndrome infectieux est possible par effet de neutropénie, cependant d'autres facteurs sont incriminés.

CLINIQUE

Examen physique

- ▶ **Les infections** (fréquentes et multifactorielles)
 - Favorisées par la leucopénie, hypogammaglobulinémie polyclonale.
 - Cause de mortalité la plus fréquente (20- 50% des cas).
 - Les localisations les plus fréquentes sont broncho-pulmonaires et urinaires. Elles sont souvent bactériennes, rarement mycosiques.

CLINIQUE

Examen physique

► L'atteinte neurologique:

Elle se manifeste par:

- Syndrome rachidien ou des radiculalgies liés à un tassement vertébral ou des fractures.
- Syndrome lésionnel avec une compression médullaire par épidurite responsable d'une paraplégie avec des troubles sensitivomoteurs.
- IRM: confirme la compression médullaire et indique la pratique d'une biopsie ou une laminectomie de décompression.

PARA CLINIQUE- Biologique

► Hémogramme :

❖ L'anémie: la plus fréquente, souvent modérée normochrome normocytaire ou macrocytaire, arégénérative.

Elle est de cause multifactorielle (prolifération médullaire, déficit en érythropoïétine, hémodilution, auto immunité).

Sur le frottis sanguin les GR forment des rouleaux érythrocytaires à l'origine d'une fausse macrocytose sus décrite.

❖ La leuco-neutropénie et la thrombopénie, s'installent au cours de l'évolution ou la phase terminale du MM. Ces cytopénies sont aggravées par la chimiothérapie.

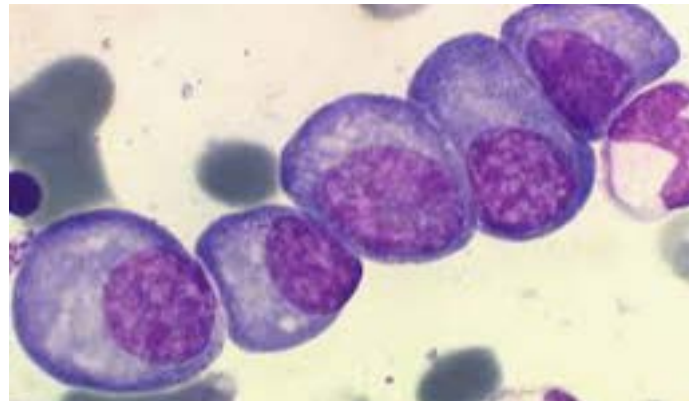
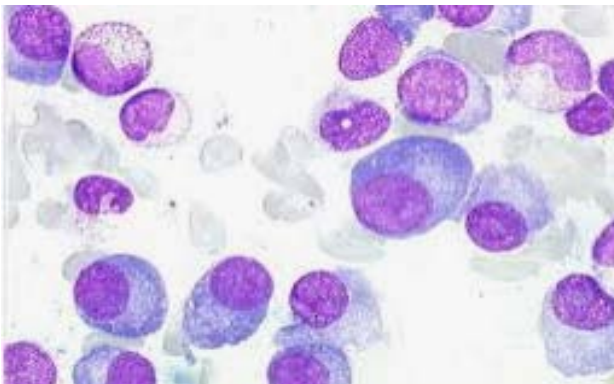
PARA CLINIQUE- Biologique

► Le myélogramme :

Indispensable au diagnostic, l'os est souvent fragile et friable à la ponction médullaire.

L'analyse de la moelle montre une **infiltration plasmocytaire $\geq 10\%$** avec des anomalies morphologiques des plasmocytes (**dystrophiques**).

La biopsie de moelle osseuse ne s'impose qu'en cas d'échec du myélogramme.



PARA CLINIQUE- Biologique

► Examens immunochimiques : +++

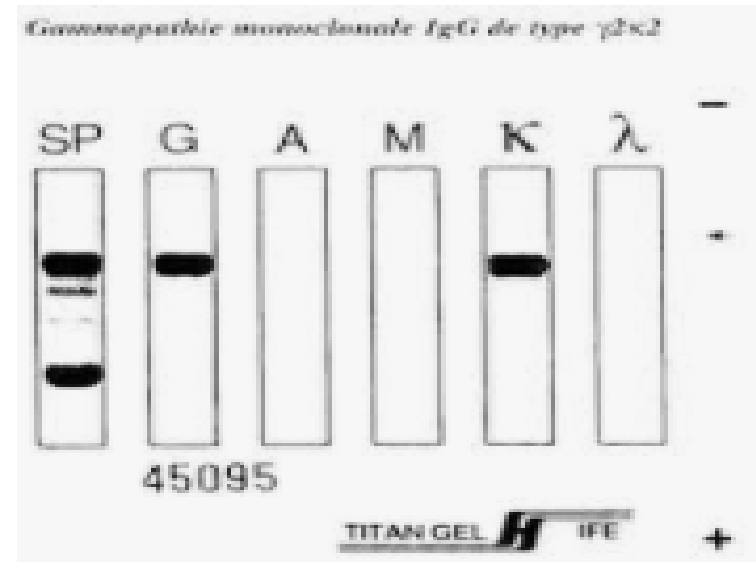
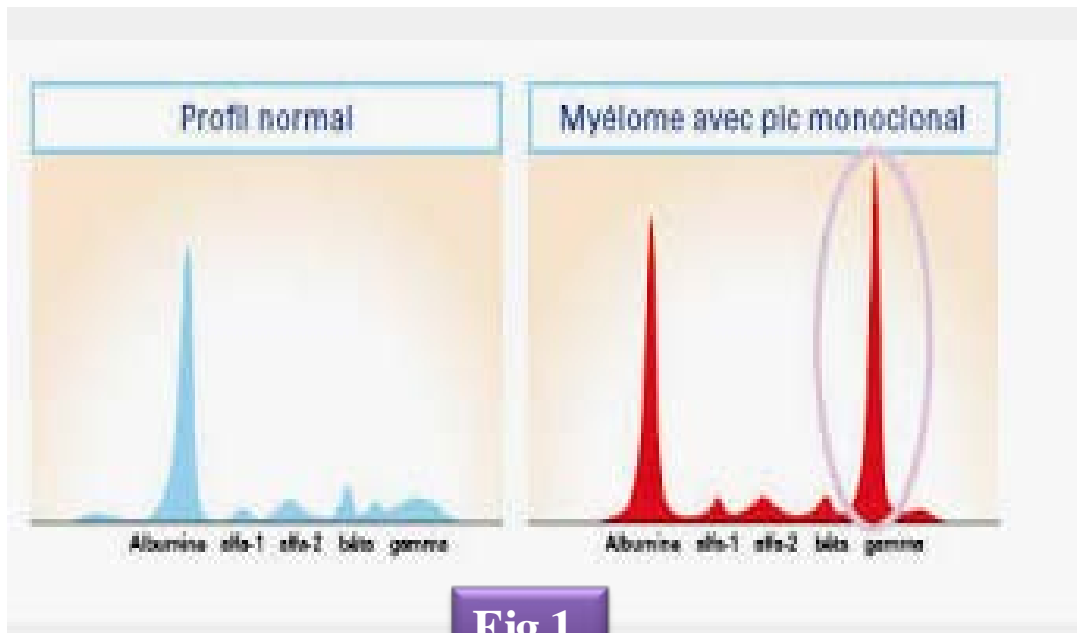
- **Electrophorèse des protéines**++(Fig 1) : hyperprotidémie avec un pic à base étroite souvent en position gamma ou bêta.

- **Immunoélectrophorèse des protéines (immunofixation) (Fig 2)**

- détermine l'isotype de la chaîne lourde et de la chaîne légère.

Par ordre de fréquence: IgG (52%), IgA (21%), IgD (2%), IgE (< 0,01%).

Le ratio des chaînes légères est 2/1 κ/λ .



► Examens immunochimiques : +++

- **Dosage des chaînes légères sériques (Freelight= Freelite):**
 - Intérêt diagnostique (si pas de pic à l'électrophorèse des protéines).
 - Intérêt pronostic par l'analyse du ratio κ/λ qui prédit le risque de progression d'un MGUS en MM actif.
 - Intérêt dans le suivi et l'évaluation Trt.
- **Protéinurie de Bence Jones** (présente dans 90% des cas)
l'immunoélectrophorèse permet de typer la chaîne légère kappa ou lambda.

PARA CLINIQUE- Biologique

►Autres examens sanguins

- Une VS accélérée $> 100\text{mm}$ à 1h. Elle peut être normale (MM à chaînes légères, et MM non excréteur).
- Dosage de la créatinine sanguine et le calcul de la clairance(Cl) : indispensables lors du diagnostic et le suivi de la maladie.
Une insuffisance rénale est retenue si la Cl de la créat $< 40\text{ml/min}$ ou la créatininémie est $> 20\text{mg/l}$.
- Une hypercalcémie est retrouvée dans 30-60% des cas, dangereuse si le taux $> 120\text{ mg/l}$.
- Le taux sérique de la $\beta 2$ microglobuline, reflète la masse plasmocytaire. intérêt Pc (ISS).

PARA CLINIQUE- Radiologique

❖ La radiographie standard:

- Lyses osseuses (crâne, du bassin, des côtes et des os longs). se traduisent par des lacunes à l'emporte pièce sans condensation péri lésionnelle.
- Parfois l'aspect d'une déminéralisation diffuse

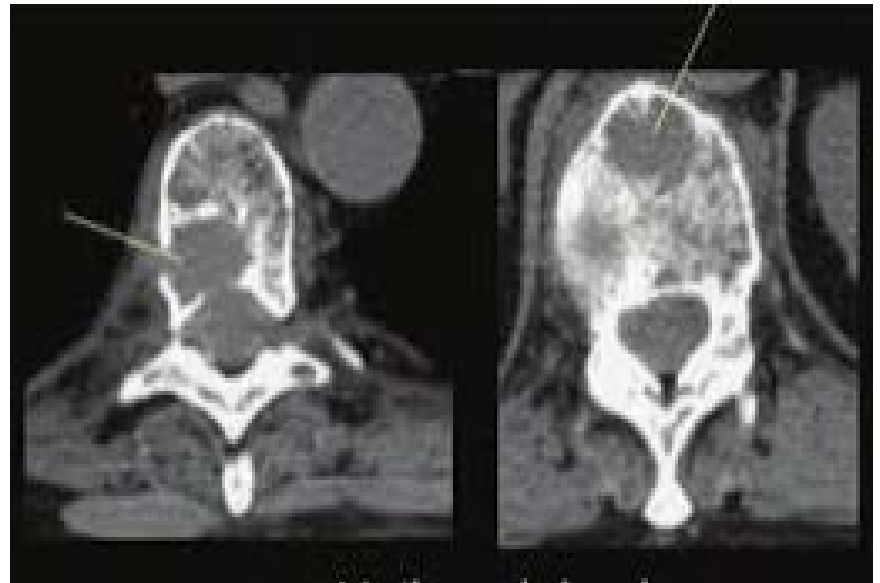
❖ **La TDM à faible doses** sans injection de produit de contraste est plus recommandé. Plus d'information.

❖ **L'IRM** Indication orientée (rachis et bassin), la détection d'une lésion focale $\geq 5\text{mm}$ ou de signaux (hyposignal T1, hypersignal T2) sont annonciateurs du développement de lésions lytiques.

ICONOGRAPHIE: IMAGES DE LSIONS OSSEUSES DANS LE MYELOME MULTIPLE



ICONOGRAPHIE: IMAGES DE LESIONS OSSEUSES DANS LE MYELOME MULTIPLE



PARA CLINIQUE- Cytogénétique

❖ La cytogénétique conventionnelle, n'est pas contributive du fait de l'index mitotique lent des plasmocytes tumoraux et la difficulté de générer des métaphases.

❖ Cytogénétique par hybridation fluorescente in situ (FISH) est utile, elle permet de rechercher des anomalies chromosomiques comme la délétion 17p et la t(4 ;14)

Ces anomalies ont un impact pronostic défavorable

EVOLUTION- COMPLICATIONS

L'évolution est émaillée de complications dont les plus fréquentes sont :

- **Fractures osseuses:** maladie invalidante
- **Syndrome infectieux** majoré par le traitement.
- **Insuffisance rénale**
- **Hypercalcémie**
- **Compressions médullaires** en rapport avec la lyse osseuse ou une épidurite.
- **L'amylose (AL)(5%):** observée dans les myélomes à chaînes légères de type lambda ou à IgD et peut se manifester par un syndrome du canal carpien ou néphrotique.

FORMES CLINIQUES(1)

- **Plasmocytome solitaire osseux :**

Il s'agit d'une tumeur osseuse unique ostéolytique sans plasmocytose médullaire avec absence ou la présence d'un taux faible de protéine monoclonale sérique et/ou urinaire.

Le diagnostic est affirmé par l'étude anatomopathologique de la pièce de biopsie.

- **Plasmocytomes extra médullaires :** Le siège peut être ORL (sinus 40%) ou naso-pharynx (12%), digestif et pulmonaire.

- **Myélomes indolents (smouldering myeloma par les anglo-saxons) :** C'est une forme asymptomatique répondant à tous les critères du stade I de Durie et Salmon mais sans lésions osseuses.

FORMES CLINIQUES(2)

- **Leucémies à plasmocytes** :

- Rares, caractérisées par :
- Un taux de plasmocytes circulants à un taux $>$ à $2000/\text{mm}^3$ ou ($>$ de 20%).
- Forme terminale d'un MM (dite secondaire) , à différencier de la forme primitive dite de novo.
- Pronostic mauvais, mauvaise réponse thérapeutique et une survie courte.

- **Myélomes non excrétant** : Ils sont rares:

- Infiltration médullaire par les plasmocytes.
- Lésions osseuses sont présentes.
- Absence d'immunoglobuline monoclonale sérique et urinaire.
- Dgc : mise en évidence d'une immunofluorescence dans les plasmocytes

PRONOSTIC

il dépend :

- Classiquement du stade de la maladie selon la classification de Durie et Salmon.
- Autres marqueurs liés à la cellule tumorale et son pouvoir d'expansion:
 - Taux de $\beta 2$ microglobuline et d'albumine).
 - Les données cytogénétiques telle que la délétion 17p ou la t(4 ;14).

CLASSIFICATION PRONOSTIC

► Classification de Durie et Salmon

	Stade I Tous les critères suivants	Stade II entre les deux	Stade III au moins un des critères suivants
Hémoglobine	> 10 g/dl	8- 10	< 8,5g/dl
Calcémie	Normale (< 2,5 µmol)	2,5- 3	> 3µmol/l (> 120mg/l)
Ig monoclonale			
IgG	< 50 g/l	50 < IgG > 70	> 70 g/l
IgA	< 30 g/l	30 < IgA > 50	> 50 g/l
Chaînes légères urinaires	< 4g/24h	Entre 4- 12 g/ 24h	> 12 g/24h
Lésions ostéolytiques	0 - Ostéoporose	1- 3 lésions	> 3 géodes
Sous classification			
Stade A	Créatinine < 20 mg/l		
Stade B	Créatinine > 20 mg/l		
Médiane de survie globale	72 mois	52 mois	28 mois

► **Classification International staging system (ISS)** : qui repose sur deux critères biologiques : le taux d'Albumine (ALb) et taux de bêta2 microglobuline :

Stade 1 : la médiane de survie de 62 mois , il est retenu si :

- Alb \geq 35g/l
- β 2 microgl $<$ 3,5 mg/l

Stade 2 : La médiane de survie de 44 mois, ce stade est retenue devant l'absence des critères des stades I et III.

- β 2 microgl $<$ 3,5 mg/l et Alb \leq 35g/l ou
- β 2 microgl entre 3,5- 5,5 mg/l et sans tenir compte du Tx d'Alb.

Stade 3 : La médiane de survie est de 29 mois. Il est basé sur le taux de β 2 microglobuline \geq 5,5mg/l.

DIAGNOSTIC POSITIF

Diagnostic repose sur:

- ✓ Lésions osseuses
- ✓ Plasmocytose médullaire
- ✓ Présence de la protéine monoclonale, dans le sérum ou dans les urines.

La présence de deux signes permet de poser le diagnostic.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

➤ **Gammopathies monoclonales (MGUS).**

- Plasmocytose médullaire \leq à 10%, l'IgG $< 20\text{g/l}$ ou l'IgA $< 10\text{g/l}$.
 - Protéinurie de Bence Jones $< 0,3\text{g/24h}$ et absence de lésions osseuses.
- Ces résultats permettent de les distinguer du myélome multiple à faible masse tumorale.

➤ **Maladie de Waldenström** est caractérisée par:

- Lymphoplasmocytose médullaire.
- IgM monoclonale $> 5\text{g/l}$.
- Polyadénopathies superficielle et profondes, une splénomégalie, plus rarement des localisations viscérales (notamment pleurales).

➤ **Hyperparathyroïdie, les métastases de cancers dits ostéophiles** (Sein, prostate thyroïde) : Les signes cliniques orientent le diagnostic.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

➤ **Le POEMS** Syndrome ou maladie de Crow-Fucose est exceptionnelle, il est caractérisé par l'association de polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, myélome otéocondensant et atteinte cutanée. Ce syndrome prédomine chez le sujet de sexe masculin qui peut être jeune.

➤ **Amylose AL primitive :**

-Dépôts systémiques pouvant toucher plusieurs organes à la fois, principalement le rein (syndrome néphrotique), le cœur (cardiomyopathie restrictive) , une atteinte articulaire (syndrome du canal carpien).

- Absence de signes majeurs du myélome

Le diagnostic est histologique, reposant sur la biopsie la moins invasive, des glandes salivaires , graisse péri ombilicale et rectale avec une analyse **au rouge Congo** grâce à la lumière polarisée

TRAITEMENT

BUT :

- ❖ Prolonger la survie globale en augmentant le taux de Réponse optimale.
- ❖ Améliorer la qualité de vie:
 - ✓ Diminution de la morbidité osseuse.
 - ✓ Eviter les complications infectieuses.
 - ✓ Limiter la toxicité du traitement.

TRAITEMENT

TRAITEMENT SPECIFIQUE

Comprend souvent une association de chimiothérapie et 1 ou 2 nouvelles molécules.

- **Chimiothérapie:** Corticoïdes(Dexamethasone), Melphalan, Adriamycine , Cyclophosphamide).

- **Inhibiteurs de protéasome** (Bortezomib,Carfilzomib)

- **Immunomodulateurs** (Thalidomide, Lenalidomide).

- **Anticorps monoclonaux** (daratumumab).

- **Greffe autologue par CSP.**

Les drogues se regroupent en protocoles avec des modalités thérapeutiques selon les recommandations des experts.

TRAITEMENT

1- Traitement de première ligne : varie en fonction de l'âge et les comorbidités

□ Traitement des sujets de < 65 ans

A- Patients en dehors de co-morbidités est éligible à une intensification thérapeutique suivie d'autogreffe de sauvetage.

- Le traitement d'induction doit comporter 4 -6 cures de immunochemiothérapie à base de 3 drogues dont le Bortézomib (Velcad®) :

Protocole VTD : Velcad (V) + Thalidomide (T) + Dexaméthasone (D)

Protocole VCD : VD + Cyclophosphamide (C).

Protocole VRD : VD + Revlimid (R) .

TRAITEMENT

► *Evaluation de la réponse selon les critères de l'IMWG (International myeloma working group) :*

*** CR : Réponse complète :**

- Immunofixation négative (sérum et urine)
- Disparition des plasmocytes du tissu mou et à moins de 5% dans la moelle osseuse.

*** VGPR : Très bonne rémission partielle :**

- Détection de la protéine monoclonale par Immunofixation
- Réduction d'au moins 90% de la protéine monoclonale sérique, la protéine monoclonale urinaire < 100 mg par 24h.

*** PR : Rémission partielle :**

- Réduction $\geq 50\%$ de la protéine monoclonale sérique et réduction de la protéine monoclonale urinaire $\geq 90\%$ ou de < 200mg/24h.
- Une baisse $\geq 50\%$ des plasmocytes s'impose (si le taux initial est $\geq 30\%$).

*** PD ou Maladie en progression :**

- Progression de 25% de la maladie : Augmentation de la protéine monoclonale sérique $\geq 5\text{g/l}$ et/ ou urinaire $\geq 200\text{ mg/24h}$
- Augmentation du taux de plasmocytes médullaires $\geq 10\%$, ou de la taille du plasmocytome ou une nouvelle lésion osseuse.
- Apparition d'une hypercalcémie > 115 mg/l.

TRAITEMENT

► Stratégies

- Les bons répondeurs (RC ou la VGPR) : doivent subir:
 - **une intensification thérapeutique**: Melphalan à la dose de 200 mg/m² (140 mg/m² si insuffisance rénale) + Autogreffe CSP.
 - **Consolidation**: 2 cycles de VD ou mieux VTD.
 - **Traitement d'entretien** :
 - Thalidomide 50 mg/jour Pdt 12 mois.
 - Prophylaxie par Aspegic 100 mg/ Jour.
- Les patients qui rechutent après autogreffe et/ou possèdent des anomalies cytogénétiques : une allogreffe serait envisageable.

TRAITEMENT

B- Patients non éligibles à l'autogreffe de CSP

Stratégie thérapeutique Identique à la précédente:

- Induction par 4-6 cycles de VCD ou VTD avec une évaluation de la réponse selon l'IMWG.
- Consolidation: 2 cycles identiques à l'induction
- Si la réponse est partielle : Le recours à un protocole comportant une Anthracycline (PAD ou de l'Endoxan (CTD) voir VrD.
- Entretien par Thalidomide 50mg/jour

TRAITEMENT

Traitement des sujets de > 65 ans:

- ❖ MPV (Melphalan+ Prednisone+ Velcade) (cycle/5 semaines) : anomalie cytogénétique défavorable ou antécédent de thrombose veineuse profonde.
- ❖ MPT (MP + Thalidomide) (Cycle/ 6 semaines) : 12 cycles.
- ❖ R(Revlimid)D avec Lenalidomide à dose réduite 15mg/jour)

TRAITEMENT

Traitement du MM en Rechute/ réfractaire :

La décision thérapeutique : plusieurs facteurs (Age du patient, PS, les comorbidités, le traitement de première ligne

◆ Patients âgés de < 65 ans :

- ✓ Rechutes précoces ou Réfractaire: changement de protocole.
- ✓ Rechutes tardives reprise du même traitement.

◆ Patients âgés de > 65 ans : stratégie Idem

Traitement du plasmocytome solitaire : La radiothérapie.

TRAITEMENT

TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

► **Traitement du syndrome osseux**

➤ **Biphosphonates** : Activité anti ostéoclastique:

Ac Zoledronique(Zométa) à 4 mg Inj en perf , Xgéva(Denosumab)
120 mg inj voie SC. 1 fois / mois.

(Supplémentation quotidienne en Ca+ 500mg+VitaD400UI)

favorisent la reconstruction osseuse et préviennent les événements osseux au long cours.

➤ **Corset, immobilisation**: Tassement ou fracture vertébral non compliquée:

➤ **Cure chirurgicale réparatrice**: Fracture déplacée et / ou grave

➤ **Laminectomie ou radiothérapie décompressive** : compression neurologique

TRAITEMENT

► **Traitement de l'insuffisance médullaire**

- Support transfusionnel (CG, CUP) .
- Erythropoïétine type Eprex inj en SC) ou mieux la darbepoietine alpha (Aranesp®) 500µg donnée à la dose de 0,75µg/Kg de poids toutes les 2 semaines.

► **Traitement de l'insuffisance rénale** plurifactorielle :

- ✓ Cause fonctionnelle à corriger par une hydratation suffisante.
- ✓ Effet de précipitation des chaînes légères sur les tubules rénaux, à prévenir par une alcalinisation des urines.
- ✓ Insuffisance rénale aiguë et grave : séances d'hémodialyse.

TRAITEMENT

► **Traitement de l'hypercalcémie :**

Réhydratation saline associée aux corticoïdes voir recours aux Biphosphonates.

► **Traitement de l'hyperviscosité :** séances de plasmaphérèses.

► **Traitement des infections :**

- Antibiothérapie à action bactéricide ajustée selon les données de l'antibiogramme.
- Vaccination anti-pneumococcique est efficace.

CONCLUSION

Le myélome multiple reste une hémopathie incurable

cependant les survies et la qualité de vie ont été nettement améliorées grâce aux nouvelles molécules en association avec la chimiothérapie d'une part et d'autre part l'impact surajouté de l'autogreffe de cellules souches périphériques.

MERCI POUR VOTRE ATTENTION