

## MYELOME MULTIPLE

### **I. DEFINITION :**

- Appelé Maladie de Kahler
- Gammapathie monoclonale
- Une hémopathie maligne lymphoïde B
- Caractérisée par:
  - Une prolifération monoclonale d'une lignée plasmocytaire médullaire tumorale.
  - La sécrétion d'une immunoglobuline unique appelée Ig monoclonale détectable dans le sang et/ou les urines

### **II. EPIDEMIOLOGIE :**

- Etiologie inconnue
- Facteurs incriminés: radiations ionisantes, benzène, solvants organiques, herbicides et insecticides
- Cas familiaux ont été rapportés
- Notion de prédisposition (gammapathie monoclonale de signification indéterminée: MGUS)
- Incidence: 4/100 000 H/an. 2% des cancers, 10% des hémopathies.
- Âge : moyen au diagnostic: 65 ans, 3% sont < 40 ans, jamais chez l'enfant.
- Sexe : prédominance masculine.

### **III. PHYSIOPATHOLOGIE :**

#### **1. Origine de la cellule myélomatose:**

- Mal connue: centrogerminative ou post centrogerminative du ganglion.
- Présente une ou des anomalies acquises de son génome, mais reste apte à migrer dans la moelle osseuse et à se différencier en plasmocyte.

#### **2. La maladie est liée à 2 éléments importants:**

- **Anomalies du génome plasmocytaire:** sont
    - Acquises et quasi constantes au diagnostic de MM
    - Anomalies cytogénétiques sont nombreuses (5-15 anomalies différentes chez le même patient)
    - Plusieurs anomalies ont un intérêt pronostique (délétion 17p, del 1p, del 1q, translocation (4,14), t(14,16)
  - **Plasmocytes tumoraux:**
    - Forment un clone, qui sécrète la même Ig, parfois seulement une chaîne légère, voire aucune Ig (= variant du MM).
    - Plasmocytes secrètent ou induisent la sécrétion par le microenvironnement de cytokines (IL6, TNF $\alpha$ , IL1b, MIP 1a) qui stimulent la croissance plasmocytaire mais également la croissance et le recrutement des ostéoclastes.
- L'activation des ostéoclastes entraîne une hyperrésorption osseuse (OAF: osteoclast activating factors) et une inhibition de l'ostéof ormation.
- La prolifération plasmocytaire est responsable d'une suppression de l'hématopoïèse
- Modification de réponse immune: Inhibition de la production d'Ig normales (polyclonales)

Ce qui explique les signes et complications de la maladie:

- Insuffisance médullaire
- Insuffisance rénale (précipitation de chaînes légères d'Ig dans les tubules rénaux)
- Lésions ostéolytiques
- D'autres manifestations liées aux propriétés physicochimiques de l'Ig [dépôt de chaînes légères dans divers organes : amylose AL, maladie de Randall et activité de cryoglobuline]

### **IV. ETUDE CLINIQUE :**

#### **1. Circonstances de découverte:**

- Manifestations osseuses: douleurs osseuses, fractures spontanées (pathologiques), tumeurs osseuses
- Altération de l'état général

- Syndrome anémique
- A l'occasion d'une complication: Insuffisance rénale, infection, compression médullaire
- Découverte fortuite: biologique (anémie à l'hémogramme, Pic à l'EDP sérique, VS accélérée) ou radiologique (lésions ostéolytiques)
- 10% de MM après suivi d'un MGUS

## 2. **Tableau clinique:**

- **Signes osseux:** 70% des cas
  - Douleurs osseuses: souvent révélatrices, dominantes (80%)
    - Siège : rachis, cage thoracique, bassin
    - Caractère : fixes, sourdes, profondes avec des paroxysmes, tenaces, rebelles aux antalgiques, à recrudescence nocturne.
    - Réveillées à la pression des os.
    - Algies radiculaires sont rares
    - Craindre une compression médullaire.**
  - **Tumeurs osseuses:** rares (10%)
    - sur les os plats (maxillaire inf.), crâne, gril costal.
    - molles, élastiques, parfois crépitant
    - douloureuses
  - **Fractures spontanées:** (40%)
    - provoquées par un traumatisme minime
    - siège idem + tassements vertébraux
- **Syndrome anémique:** peut être bien toléré
- **Altération de l'état général:** asthénie, amaigrissement, anorexie
- **Syndrome d'hyperviscosité:** lié à l'hyperprotidémie, se manifeste par des céphalées, bourdonnements d'oreilles, épistaxis, trouble de la vision.
- **Infections à répétition:** lié à une hypogammaglobulinémie avec diminution des Ig polyclonales (infections bactériennes à germes encapsulés)
- **Atteinte rénale:** (20%), cause majeure de morbi-mortalité, liée à la sécrétion d'immunoglobuline (Ig) et plus particulièrement de chaînes légères libres (CLL)

## V. **ETUDE BIOLOGIQUE :**

### 1. **Manifestations hématologiques :**

1. **Hémogramme:** peut être normal
  - Anémie fréquente au diagnostic (75%), normocytaire normochrome arégénérative.
  - Leucopénie et thrombopénie sont exceptionnelles.
  - Mécanisme:
    - ✓ Insuffisance médullaire
    - ✓ Hémolyse
    - ✓ Hémodilution
    - ✓ Insuffisance rénale
    - ✓ Déficit en érythropoïétine par l'IL6
    - ✓ Iatrogène

### 2. **FSP :**

- Aspect d'hématies en rouleaux
- On peut noter des plasmocytes circulants

### 3. **Myélogramme:**

- Essentiel au diagnostic
- Os mou (aspect de sucre mouillé)
- Infiltration plasmocytaire >ou = 10% (normaux ou dystrophiques)

### 4. **BOM:** si moelle non concluante + étude immunohistochimique

### 5. **Phénotypage plasmocytaire:** les plasmocytes sont CD 38+, CD 138+

### 2. **Anomalies protidiques :**

### □ **Sang:**

1. Vitesse de sédimentation(VS):
  - accélérée >100mm/heure
  - Peut être normale en cas de : MM à chaînes légères, MM non sécrétant, MM avec cryoglobulinémie
2. Electrophorèse des protéines sériques (EDP):
  - Hyperprotidémie (60-130g/l)avec hypoalbuminémie
  - Pic monoclonal à base étroite en position  $\gamma$  ou  $\beta$ , rarement  $\alpha$
  - Ou une hypo  $\gamma$ globulinémie en cas de MM à chaînes légères
3. Immunofixation (immunoEDP): précise le type d'Ig (une classe de chaîne lourde et un type de chaîne légère) : Ig G ou A, rarement D ou E ou M
4. Dosage pondéral : élévation de l'Ig monoclonale, et effondrement des autres classes.  
VN : IgG = 8-16 g/L ; Ig A = 1.5 -4 g/L ; IgM = 0.9 - 3 g/L]
5. Dosage des chaînes légères libres sériques(FLC): rapport des chaînes légères libres impliquées sur les non impliquées (N 0,26-1,65)

#### ❑ Urines :

1. EDP et Immunofixation urinaire : pic monoclonal (chaîne légère kappa ou lambda)
2. Protéine de BENCE JONES : composée de chaînes légères kappa ou lambda, reconnue par sa propriété de précipitation à 56° et sa thermo dissolution à 100°
  3. Autres bilans : à visée pronostique et recherche des complications
    - Bilan phosphocalcique: hypercalcémie
    - Bilan rénal (créatininémie, clairance à la créatinine, acide urique)
    - Bilan d'hémostase : troubles de la coagulation
    - Etude cytogénétique des plasmocytes tumoraux (FISH): délétion du chromosome 13, anomalies du chromosome 14...
    - Dosage de la  $\beta$ 2 microglobuline, CRP, LDH.

## VI. SIGNES RADIOLOGIQUES :

1. **Radiographies du squelette (F+P):** peut être
  - Normales
  - Lésions ostéolytiques à type de géodes: lacunes rondes à l'emporte pièce sans condensation périphérique
  - Déminéralisation osseuse diffuse
  - Tassement vertébral
  - Fractures pathologiques
  - Aspect de tumeur osseuse.
2. **TDM Low dose et IRM corps entier:**
  - Utiles pour détecter des lésions ostéolytiques infra radiologiques
  - Suspicion de compression médullaire (IRM rachidienne) ou radiculaire
3. **PET- Scanner:** récemment introduit dans le diagnostic du MM, montre des foyers hypermétaboliques

Contre-indication d'injection des produits de contraste

## VII. CLASSIFICATIONS PRONOSTIQUES :

1. Classification Salmon et Durie :

STADE I : MM de faible masse tumorale	
Tous les critères suivants sont présents	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hémoglobine &gt;10g/dl</li> <li>• Calcémie &lt; ou = 110 mg/l</li> <li>• Absence de lésions osseuses ou lésion unique</li> <li>• Ig G &lt; 50g/l, Ig A &lt; 30g/l ou excrétion de chaînes légères urinaires &lt; 4g/24heures</li> </ul>
STADE II : MM de masse tumorale intermédiaire Ne réponds à la définition ni du stade I ni du stade III	
STADE III : MM de forte masse tumorale	
Présence d'au moins 1 des critères suivants	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hémoglobine &lt; 8,5 g/dl</li> <li>• Calcémie &gt; 110 mg/l</li> <li>• Lésions osseuses multiples</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ig G &gt; 70g/l, Ig A &gt;50g/l ou excrétion de chaînes légères urinaires &gt;12g/24heures</li> </ul>
<b>SOUS CLASSIFICATION</b>	
<b>Stade A</b> : Créatininémie ≤ 20 mg/L <b>Stade B</b> : Créatininémie > 20 mg/L	

## 2. Classification ISS :

STADE	CRITERES	MEDIANE
<b>I</b>	B2 Microglobuline < 3,5mg/l et Albumine sérique > 35g/l	62 Mois
<b>II</b>	Ni I ni III	44 Mois
<b>III</b>	B2 Microglobuline > 5,5mg/l	29 Mois

## 3. Classification ISS-R (Revisité)

	STADE I	STADE II		STADE III
B2 Microglobuline	< 3,5 mg/l	3,5-5,5	<3,5 mg/l	>5,5 mg/l
Albumine sérique	> ou = 35g/l	-	>35g/l	-
Anomalies chromosomiques	Risque standard	-		Haut risque
LDH	Normale	-		> normale
Médiane de survie	62 Mois	44 Mois		29 Mois

## VIII. EVOLUTION ET COMPLICATIONS :

Le MM est une affection hétérogène, avec des survies allant de quelques jours à plus de 10 ans.

Hémopathie maligne incurable

L'évolution est émaillée de complications :

- Complications liées à l'atteinte osseuse : fracture pathologique, tassement, lyse osseuse
- Complications neurologiques: compression médullaire, syndrome de la queue de cheval
- Complications métaboliques: Hypercalcémie maligne, hyperuricémie
- Insuffisance médullaire.
- Complications liées à l'Ig monoclonale : néphropathie (insuffisance rénale, tubulopathie, syndrome néphrotique) ; neuropathie périphérique ; tendance aux hémorragies ; Amylose, hyperviscosité rare.

**NB : L'hypercalcémie, la déshydratation, l'infection et les agents néphrotoxiques peuvent aggraver l'atteinte rénale**

- Complications liées au déficit immunitaire: hypogammaglobulinémie responsable d'infection à répétition

### **Facteurs Pronostiques du MM de haut risque :**

- Facteurs liés au patient: âge, comorbidités, patients fragiles (limitent l'accès aux traitements agressifs)
- Facteurs liés à la tumeur :
  - Anomalies cytogénétiques de mauvais pronostic (t(4;14), t(14;16), del 17p, gains 1q, del 1p)
  - Masse tumorale : LDH élevée, stade III (ISS et R-ISS), stade III (Salmon et Durie)
  - Présence de plasmocytes circulants
  - Maladie extra médullaire
  - Défaut de réponse au traitement (= résistance tumorale)

## IX. DIAGNOSTIC POSITIF :

### **Forme habituelle :**

- Signes osseux cliniques +/- syndrome anémique
- Lésions lytiques radiologiques
- Présence d'une Ig monoclonale sérique et/ou urinaire
- Infiltration médullaire > ou = 10% de plasmocytes sur MO ou BOM ou Plasmocytome extra-médullaire
- L'atteinte organique (présence de 1 ou plusieurs critères CRAB définit le MM symptomatique
  - C hypercalcémie > ou = 110mg/l

- R insuffisance rénale créatininémie  $\geq$  20 mg/l ou clairance de la créatinine sérique  $< 40$  ml/min
- A anémie  $< 10$  g/dl ou  $< 2$  g/dl limite inférieure
- B  $\geq 1$  lésion osseuse lytique  $> 5$  mm, ostéopénie sévère ou fracture pathologique
- SLIM CRAB: présence d'1 ou plusieurs biomarqueur de malignité:
  - Plasmocytose médullaire  $\geq 60\%$
  - FLC  $\geq 100$
  - $> 1$  lésion focale à l'IRM (diamètre  $> 5$  mm)

## X. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

- ☐ **MGUS** (gammopathie monoclonale de signification indéterminée):
  - Fréquente 60% des pics monoclonaux découverts fortuitement
  - 3 critères doivent être présents:
    - Aucun signe clinique du MM (absence de critère CRAB)
    - Présence d'un pic monoclonal sérique IgG ou IgA ( $< 30$  g/L)
    - et Plasmocytose médullaire clonale  $< 10\%$ .
  - Surveillance indéfinie (6 -12 mois): risque de transformation en MM de 1% par an
- ☐ **Maladie de Waldenström:** MM à IgM
- ☐ **Lésions osseuses:** ostéoporose bénigne, métastases osseuses d'un cancer ostéophile
- ☐ **Plasmocytose réactionnelle:** au cours des cancers ou infections sévères ( $< 10\%$ )

## XI. FORMES CLINIQUES :

- ☐ **MM symptomatique :** voir diagnostic positif
- ☐ **MM asymptomatique :** (indolent ou smoldering myeloma):
  - 2 critères suivants doivent être présents:
    - Absence de signes cliniques et de signes d'amylose (absence de critère CRAB)
    - Pic Ig G ou Ig A  $\geq 30$  g/L ou protéine monoclonale urinaire  $\geq 500$  mg / 24 heures et/ou Plasmocytose médullaire comprise entre 10 et 60%
  - Risque de progression de 10% par an vers un MM symptomatique
  - Surveillance très étroite (3 à 4 mois)
- ☐ **Plasmocytome solitaire :** osseux ou extra-osseux isolé sans signe de dissémination.
- ☐ **Leucémie à plasmocytes :** d'emblée ou en fin d'évolution: plasmocytes circulants  $> 20\%$ , de mauvais pronostic
- ☐ **POEMS syndrome (myélome condensant):** Polyneuropathie, Organomégalie, Endocrinopathie, pic Monoclonal, signes cutanés (Skin changes) ; les lésions osseuses sont ostéocondensantes.
- ☐ **Formes immunologiques :**
  - Ig G : 60-65% des cas
  - Ig A : 20% des cas
  - Chaînes légères : 2/3 sont Kappa et 1/3 Lambda: 15%
  - Ig D, E, M rares
  - MM non sécrétant: intérêt du dosage FLC
  - MM non excréteur (Ig intra cytoplasmique): mise en évidence par l'immunohistochimie

## XII. TRAITEMENT :

### 1. Buts:

- Obtenir une rémission complète
- Prévenir et traiter les complications
- Améliorer le confort du malade.

### 2. Moyens:

#### A. Traitement symptomatique:

- Hyperhydratation alcaline +hypouricémiant (Zyloric 10mg/kg/j)
- Traitement de l'insuffisance médullaire :
  - Transfusion de CG phénotypés et filtrés (tenir compte de l'hémodilution)
  - Erythropoïétine (EPO) pour l'anémie
  - Corticoïdes si AHAI
  - Transfusion de CUP si Sd hémique ou thrombopénie sévère
- Traitements des lésions osseuses :

Douleur osseuse : antalgiques majeurs, radiothérapie antalgique, les Biphosphonates, ou le Dénosumab

- Compression médullaire : geste chirurgical (laminectomie décompressive)
- Hypercalcémie : réhydratation + corticoïdes + Biphosphonates (contre-indiqués si clairance de la créatinine < 30 ml/mn, risque d'ostéonécrose de la mâchoire(ONM) ou Dénosumab
- Les Biphosphonates sont des ralentisseurs du remodelage osseux agissent par inhibition de l'activité ostéoclastique
- Le Dénosumab anticorps monoclonal anti-RANK ligand, utilisé dans la prévention des événements osseux et l'hypercalcémie maligne, chez les patients atteints de MM avec atteinte rénale. Par ailleurs, il induit une hypocalcémie et ONM.
- Infections : Antibiotiques non néphrotoxiques, Immunoglobulines polyclonales (Hypogammaglobulinémie).
- Insuffisance rénale : hydratation suffisante, correction des troubles métaboliques, traitement des infections urinaires. Une hémodialyse est mise en place si nécessaire.

**Attention aux injections iodées et éviter les médicaments néphrotoxiques (aminosides, AINS).**

- Hyperviscosité: plasmaphérèse

B. **Traitement spécifique**: en fonction de l'âge, stade, comorbidités

- Stade I: abstention et surveillance
- Stade II et III symptomatique

☒ **Sujet jeune ≤ 65 ans:**

- Chimiothérapie d'induction s/f de triplette associant un inhibiteur du protéasome (Bortezomib=Velcade®), un IMiD (thalidomide ou Revlimid) ou cyclophosphamide et dexaméthasone  
Protocoles: VRD, VTD, VCD  
1 cure/21 jours à raison de 4 à 6 cures.  
Si RC, TBRP ou RP >50%:
- Intensification thérapeutique par Melphalan haute dose suivie d'une autogreffe de cellules souches périphériques
- Consolidation puis entretien par un IMiD

☒ **Sujet âgé > 65 ans: inéligible à l'autogreffe de CSP**

- Chimiothérapie selon si patient Fit ou Unfit de type Rd, MPT, VMP, VCD hebdomadaire, MP à raison de 8 à 12 cures
- Pas d'autogreffe de cellules souches périphériques
- ☒ **Nouvelles thérapies:** Carfilzomib (inhibiteur du protéasome), pomalidomide (IMiD), AC monoclonaux anti CD 38 (Daratumumab...)
- Plasmocytome osseux solitaire: radiothérapie

