

MYELOME MULTIPLE DES OS

I. Définition

Encore appelé maladie de Kähler est une hémopathie lymphoïde B, caractérisée par une prolifération médullaire clonale de plasmocytes tumoraux, produisant un même type d'immunoglobuline (Ig) monoclonale détectable dans le sang et/ ou dans les urines.

II. Epidémiologie

- **Étiologie**: inconnue ; Facteurs incriminés: exposition aux radiations ionisantes, benzène, solvants organiques, herbicides et insecticides. Des cas familiaux ont été rapportés. La notion de prédisposition (=gammopathie monoclonale de signification indéterminée)
- **Incidence**: 4/100 000 H/an. 1% des cancers.
- **Âge** : moyen au diagnostic: 65 ans, 3% sont < 40 ans, jamais chez l'enfant.
- **Sexe** : prédominance masculine.

III. Physiopathologie

- C'est l'expansion maligne d'un clone de lymphocytes B, sous l'influence de certaines cytokines (OAF : Osteoclast Activating Factor) dont la plus importante étant l'interleukine 6 (IL6), qui va entraîner la différenciation des cellules B en plasmocytes et leur prolifération.

- Cette prolifération plasmocytaire est responsable de la destruction osseuse par hyper-résorption ostéoclastique et inhibition de l'ostéoformation ainsi qu'une suppression de l'hématopoïèse.

- Les plasmocytes générés sont responsable de la synthèse d'Ig monoclonale de structure normale soit complète (Ig G, Ig A...) soit de chaînes légères seules Kappa ou Lambda, mais de façon excessive. Avec une diminution de fabrication d'anticorps polyclonaux.

Ces deux composantes vont expliquer les signes des 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 cryoglobuline]

IV. Signes

Cliniques : Circonstances de découverte :

- Manifestations osseuses ++++
- Complications (infection, insuffisance rénale, compression médullaire)
- Découverte biologique (anémie, VS accélérée, pic monoclonal à l'EPP) ou radiologique.

Tableau clinique :* les manifestations osseuses sont au premier plan :

- Douleurs osseuses intense rebelles aux antalgiques, fixes (rachis, gril costal, bassin), souvent accompagnées d'algies radiculaires vertébrales.
- Fractures pathologiques
- Tassement vertébral voire compression médullaire.
 - * altération de l'état général, syndrome anémique.

Radiologiques :

* La radio du squelette peut être normale ou montre des lésions lytiques :

- **géodes** (lacunes rondes à l'emporte pièce sans condensation périphérique) ;
- déminéralisation osseuse diffuse, tassement vertébral ;
- fractures pathologiques,
- aspect de tumeur osseuse.

* Le scanner et l'IRM sont utiles pour le diagnostic de lésions ostéolytiques infra-radiologiques, ainsi que pour la compression médullaire. La scintigraphie osseuse n'a pas d'intérêt

Biologiques :

1) Manifestations hématologiques :

FNS

- Anémie normocytaire normochrome arégénérative dans 80%. Cette anémie est expliquée par plusieurs mécanismes
 - Insuffisance médullaire,
 - Hémodilution,
 - Insuffisance rénale,
 - Déficit en érythropoïétine par l'IL6
 - Iatrogène)
- Les autres lignées sont variables.

Frottis sanguin : aspect d'hématies en rouleaux, on peut noter des plasmocytes circulants.

Médullogramme : examen essentiel pour le diagnostic, lors de la ponction, l'os est mou (aspect de sucre mouillé), infiltration plasmocytaire > 10% : le plasmocyte est une cellule ovalaire à noyau excentré, cytoplasme basophile, chromatine fine, présence de nucléoles.

Si Médullogramme non concluant, multiplier les sites de ponction ou faire PBO.

Phénotypage plasmocytaire (rarement réalisé) : les plasmocytes sont CD138 +, CD38 + (idem plasmocytes normaux).

2) Anomalies protidiques

a) Au niveau du sang :

- VS > 100 mm la première heure. Une VS normale est possible dans les cas suivants :

- * MM non sécrétant,
- * MM à chaînes légères,
- * MM avec cryoglobulinémie associée.

- EPP : hyperprotidémie et hypoalbuminémie ; pic monoclonal à base étroite, siégeant en position γ ou β , rarement α . Une hypogammaglobulinémie se voit en cas de MM à chaînes légères

- Immunofixation : précise le type d'Ig (une classe de chaîne lourde et un type de chaîne légère) : Ig G ou A, rarement D ou E.

- Dosage pondéral : élévation de l'Ig monoclonale, et effondrement des autres classes.

b) Au niveau des urines :

- EPP et immunofixation urinaire : pic monoclonal (chaîne légère)

- 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

- Bilan phosphocalcique : hypercalcémie
- Fonction rénale peut être perturbée
- Bilan d'hémostase : recherche de troubles de coagulation.
- Etude cytogénétique des plasmocytes tumoraux (délétion du chromosome 13, anomalies du chromosome 14).
- Dosage de la β_2 globuline, CRP, LDH.

V. Classification pronostique, la plus utilisée est celle de Salmon & Durie corrélée à la masse tumorale

	Stade I	Stade II	Stade III
Pic monoclonal IgG (g/L) IgA (g/L) Chaîne légère urinaire (g/24h)	< 50 < 30 < 4	ni I ni III	> 70 > 50 > 12
Hémoglobine (g /dL)	> 10		< 8.5
Lésions osseuses	Absence		> 3 lésions
Calcémie (mmol/l)	< 2,5		>3
Critères	Tous les critères présents		Un seul critère suffit

A chacun de ces stades est adjoint un 2^{ème} critère de gravité :

A fonction rénale normale **B** créatinine sérique > 20 mg/l (160 µmol/l)

La plus récente est la classification ISS

Stade	Critères	Survie médiane (mois)
I	$\beta 2M < 3,5 \text{ mg/l}$ et albumine sérique > 35 g/l	62
II	ni I ni III	44
III	$\beta 2M > 5,5 \text{ mg/l}$	29

Facteurs pronostiques : âge, classification de Salmon & Durie et ISS, la nature du composant monoclonal (Ig A, D et chaîne légère lambda sont de mauvais pronostic), le taux de $\beta 2$ µglobuline, le taux de CRP, et de l'IL6, délétion du chromosome 17, index mitotique, l'insuffisance rénale et la réponse au traitement.

VI. Evolution/complications

Le myélome constitue une maladie hétérogène pouvant avoir une évolution indolente ou agressive avec une durée de survie variant de quelques semaines à plus de 10 ans. La médiane de survie est de 6 ans.

L'évolution est émaillée de complications :

- Complications liées à l'atteinte osseuse : fracture pathologique, tassement, lyse osseuse, compression médullaire, syndrome de la queue de cheval, hypercalcémie maligne ; insuffisance médullaire.
- Complications liées à l'Ig monoclonale : néphropathie (insuffisance rénale, tubulopathie, syndrome néphrotique) ; neuropathie périphérique ; tendance aux hémorragies ; amylose, hyperviscosité rare.
- Complications liées au déficit immunitaire : hypogammaglobulinémie responsable d'infections à répétition.

VII. Diagnostic

A/ Dgc positif : âge avancé, signes osseux clinique et radiologique, infiltration médullaire plasmocytaire > 10%, présence dans le sérum et/ou les urines d'un composant monoclonal. L'atteinte organique (1ou plusieurs signes CRAB): définit le myélome symptomatique

C: Hypercalcémie,

R: Insuffisance rénale (>20 mg/L),

A: Anémie (< 10g/dl ou 2g/dl < normale)
B: Une lésion osseuse lytique ou ostéoporose

B/ Dgc différentiel :

- MGUS ou GMSI : gammopathie monoclonale de signification indéterminée : pic monoclonal sérique (< 30 g/l) et une plasmocytose médullaire < 10%, sans aucun signe du myélome (absence de signes osseux, rénaux, pas d'anémie). Cet état reste stable très longtemps, avec un taux de transformation en myélome de 1% par an (soit 10% des patients développent un MM), nécessitant une surveillance indéfinie.
- Maladie de Waldenström.
- Lésions osseuses : ostéoporose, métastase de cancers ostéophiles (sein, prostate, thyroïde, poumon)
- Plasmocytose réactionnelle : cancers, infections sévères.

VIII. Formes cliniques

1. Le myélome multiple asymptomatique (indolent, smoldering myeloma) : pas de signes CRAB, peut évoluer vers le MM symptomatique
2. Plasmocytome solitaire osseux ou extra-osseux isolé sans signe de dissémination.
3. Leucémie à plasmocytes d'emblée ou en fin d'évolution ; plasmocytes circulants > 20%, de mauvais pronostic
4. POEMS syndrome (myélome condensant) : Polyneuropathie, Organomégalie, Endocrinopathie, pic Monoclonal, signes cutanés (Skin changes) ; les lésions osseuses sont ostéocondensantes.
5. Formes immunologiques :
 - Ig G : 60-65% des cas
 - Ig A : 20% des cas
 - Chaînes légères : 2/3 sont Kappa et 1/3 Lambda ; 15% (la chaîne lourde est non sécrétée ou non produite : absence de pic sérique et chaîne légère produite en excès retrouvée dans les urines)
 - Plus rarement: Ig D, Ig M, Ig E (rares ou exceptionnels), MM non excrétant (Ig intra cytoplasmique : mise en évidence par immunohistochimie), MM non sécrétant (intérêt des chaînes légères libres sériques : FREELITE)

IX. Traitement

Buts : obtenir une rémission complète, prévenir les complications et améliorer le confort du malade.

Moyens :

1) Traitement symptomatique :

- Traitement de l'insuffisance médullaire se base sur le support transfusionnel (tenir compte de l'hémodilution) et l'érythropoïétine pour l'anémie, corticoïdes si AHAJ.
- Traitements des lésions osseuses :

Douleur osseuse : antalgiques majeurs, radiothérapie antalgique

Compression médullaire : geste chirurgical (laminectomie décompressive)

Hypercalcémie : réhydratation + corticoïdes + bisphosphonates (risque d'ostéonécrose de la mâchoire) + traitement spécifique.

- Infections : Antibiotiques non néphrotoxiques, Immunoglobulines polyclonales.
- 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).
- Plasmaphérèse si hyperviscosité.

2) Traitement spécifique : fonction du stade et de l'âge

Stade I : abstention et surveillance

Stade II et III :

Sujet ≤ 65 ans : chimiothérapie d'induction comportant de nouvelles molécules : les inhibiteurs de Protéasome (Bortézomib Velcade®), les immunomodulateurs (Thalidomide) ou Cyclophosphamide avec Dexaméthasone : VCD, VTD
Suivie d'une intensification thérapeutique (Melphalan à haute dose) et Autogreffe de cellules souches puis un traitement d'entretien par Thalidomide.

Patients > 65 ans (non transplantables) chimiothérapie selon le protocole ALEXANIAN (Melphalan + Prédnisone) associé à de nouveaux agents en particulier les IMiD, Thalidomide et Lenalidomide (MPT, MPR....) ainsi que les anti-protéasomes Bortézomib (MPV)

* Traitements innovants: immunomodulateurs (Pomalidomide) anti-protéasome (Carfilzomib...), anticorps monoclonaux (Elotuzumab, Daratumumab).

Soraya Bougherira

**Faculté de Médecine
Annaba**