



Certificat d'hématologie

Objectif ECN: N° 166

MYELOME MULTIPLE

D. Bordessoule

MYELOME MULTIPLE

INTRODUCTION

I - PHYSIOPATHOLOGIE

II - CIRCONSTANCES DIAGNOSTIQUES

1) *Manifestations osseuses*

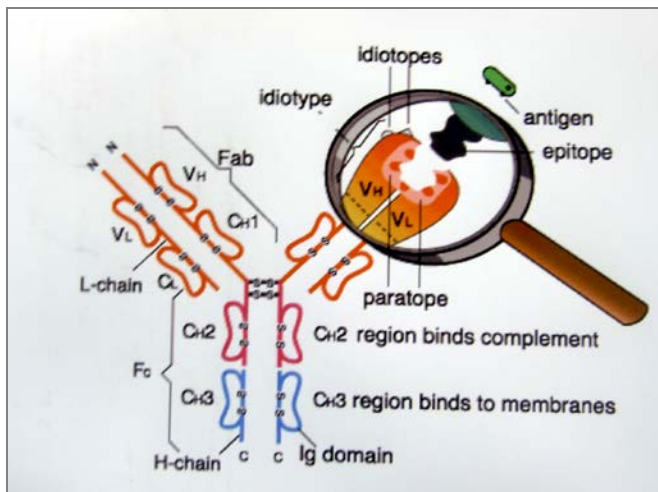
2) *Atteinte de EG*

3) *Anomalies du bilan biologique*

a - bilan immunochimique

b - bilan hématologique

c - bilan métabolique



III – EVOLUTION

IV - FORMES CLINIQUES

V - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

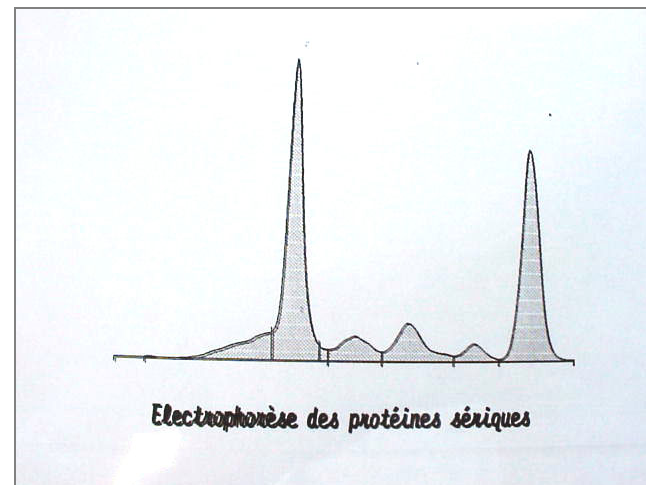
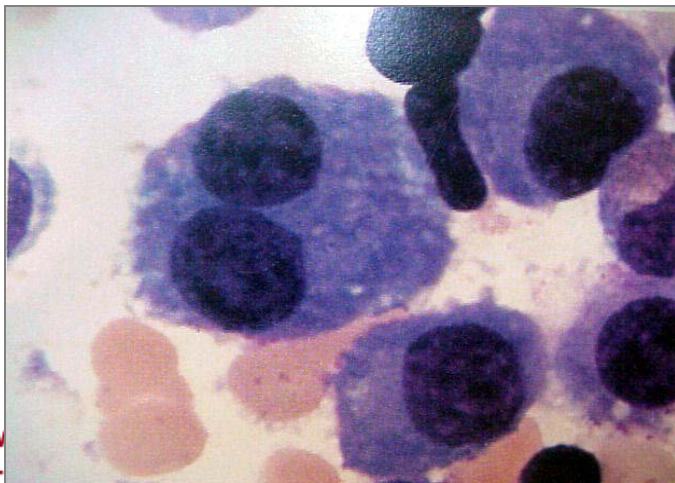
VI - TRAITEMENT

MYELOME MULTIPLE

INTRODUCTION :

➤ Le myélome (maladie de Kahler) est une hémopathie maligne, caractérisée par:

- ☞ **une prolifération monoclonale** plasmocytaire à point de départ médullaire.
- ☞ **la sécrétion d'une immunoglobuline** unique monomoléculaire ou Iglo monoclonale.

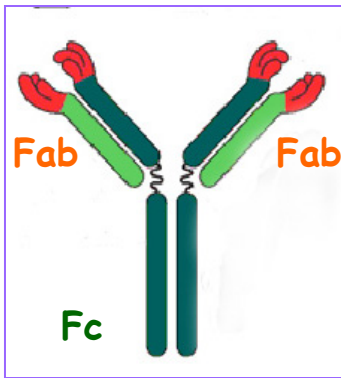


* Epidémiologie:

- 1 à 2% de tous les cancers
- Phase latente: MGUS: (*Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance*)
=> 2/ 3 des anomalies d'un laboratoire de ville

* Maladie inguérissable mais dont la survie médiane de 3ans s'améliore +++

I - PHYSIOPATHOLOGIE



- Plasmocyte myélomateux triple interface:

1) sécrétion d'une immunoglobuline complète

- ☞ témoin du clone - > facile à quantifier
- ☞ même chaîne L, même chaîne H, même idiotype...
- ☞ se dégrade si augmentation malignité
Iglo entière -> micromoléculaire.
- ☞ traduction clinique:

- hyperprotidémie

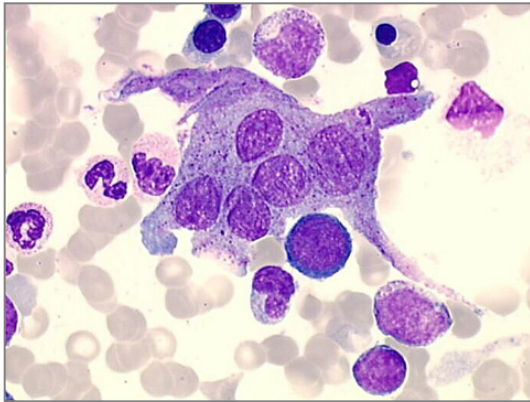
hyperviscosité

hypervolémie -> hémodilution

- Fab: fonction anticorps : ACC, FR, ASO...

- Fc: cryoglobulinémie



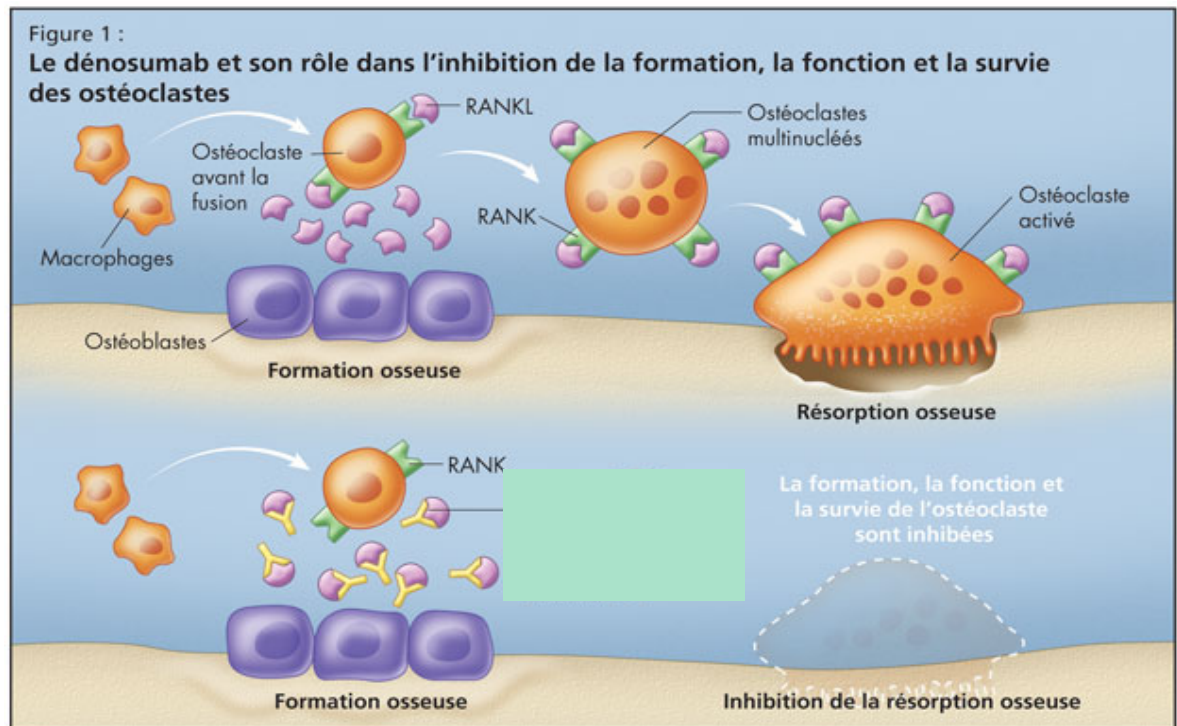


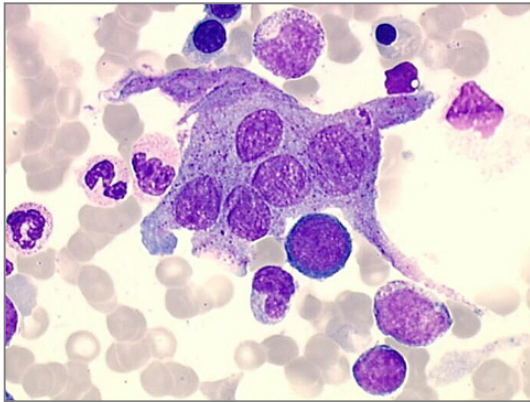
2) interface avec le micro-environnement osseux

IL6, Rank ligand, Ostéoprotégérine,

- activation ostéoclastique et
- inhibition ostéoblastique

- ↪ lacunes osseuses
- ↪ calcémie élevée





2) interface avec le micro-environnement osseux

IL6, Rank ligand, Ostéoprotégérine,

- activation ostéoclastique et
- inhibition ostéoblastique

⇒ lacunes osseuses

⇒ calcémie élevée



3) inhibition de la prolifération des lymphocytes **B**

MIP-1a

⇒ hypogammaglobulinémie par effondrement
des clones lymphocytaires normaux

=> RISQUE INFECTIEUX MAJEUR

II - CIRCONSTANCES DIAGNOSTIQUES

1) Manifestations osseuses

➤ Clinique :

a) **Douleurs** : souvent révélatrices (70 %)

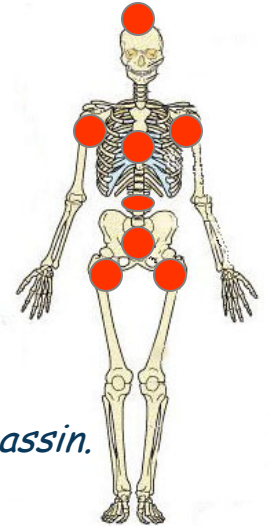
- ☞ siège : squelette axial: *rachis, cage thoracique, bassin.*
- ☞ caractères : *fixes, sourdes, profondes avec des paroxysmes, tenaces, rebelles aux antalgiques, à recrudescence nocturne.*
- ☞ *réveillées à la pression des os.*
- ☞ *algies radiculaires sont rares*
*craindre une **compression médullaire**.*

b) **Tumeurs** : + rares (10 %)

- ☞ sur les os plats (maxillaire inf.), crâne, gril costal.
- ☞ molles, élastiques, parfois crépitants
- ☞ douloureuses.

c) **Fractures dites "spontanées"** (40 %)

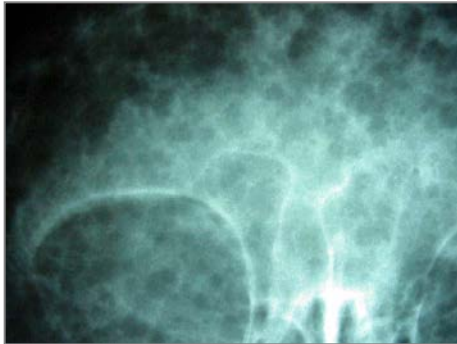
- ☞ provoquées par 1 traumatisme minime
- ☞ siège idem + **tassements vertébraux**
- ☞ consolidation dans délai normal.



➤ Iconographie :

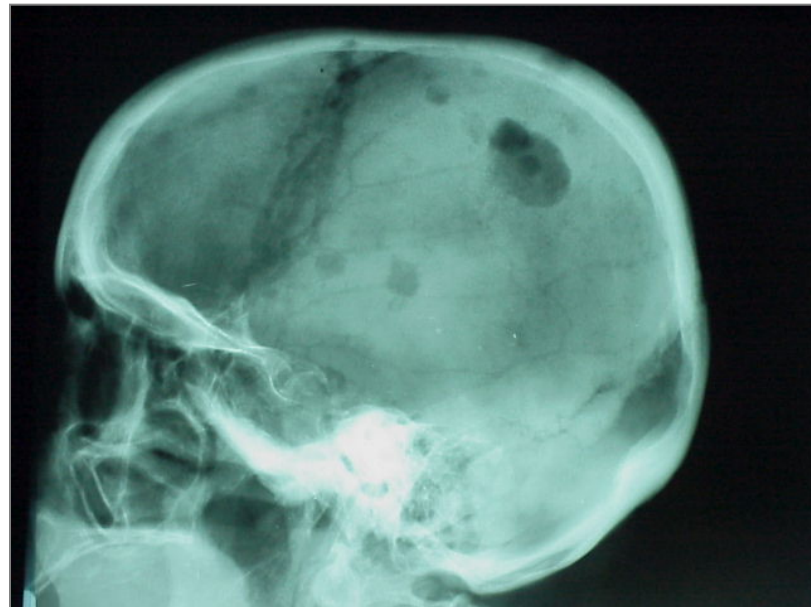
1 - **RX** : différents types d'image sur le squelette entier ou sur les zones axiales
(zones *hématopoïétiques les plus actives*)

☞ *crâne F.P. rachis F.P, bassin F., gril thorax, 2 fémurs F.P.*
☞ *et les zones douloureuses*



◆ **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
(crâne / côtes).



➤ Iconographie : *tassements vertébraux multiples en galette*



◆ **Décalcification diffuse de Wiessenbach et Lièvre.**

- *peut simuler une "ostéoporose douloureuse"*
- *les 2 types sont parfois associés.*



◆ ***Myélomes condensants***, exceptionnels,

spécifique des **POEMS**

Polyneuropathie, Organomégalie, Endocrinopathie.

Monoclonal component, Skin lésions



2 - IRM du rachis :

◆ *Doit être effectuée systématiquement*

- car 10 -20% des MM sans lésions osseuses

standards
IRM dépiste 50% montre des lésions méconnues sur les RX

▲ *dépiste d'une épidurite plasmocytaire*





2) Atteinte de l'état général

- ☞ précoce et fréquente
- ☞ anorexie, amaigrissement, asthénie + pâleur.

3) Découverte devant une complication inaugurale:

- ☞ diminution de l'acuité visuelle au fond d'oeil :
recherche courant granuleux, hémorragies ou stase
- ☞ insuffisance rénale
- ☞ hypercalcémie

4) Anomalies du bilan biologique

A - BILAN IMMUNOCHIMIQUE :

➤ **VS > 100** liée à la présence d'Immunoglobulines sur les hématies en dehors d'un contexte infectieux ou inflammatoire

➤ **hyperprotidémie** > 100 g/l

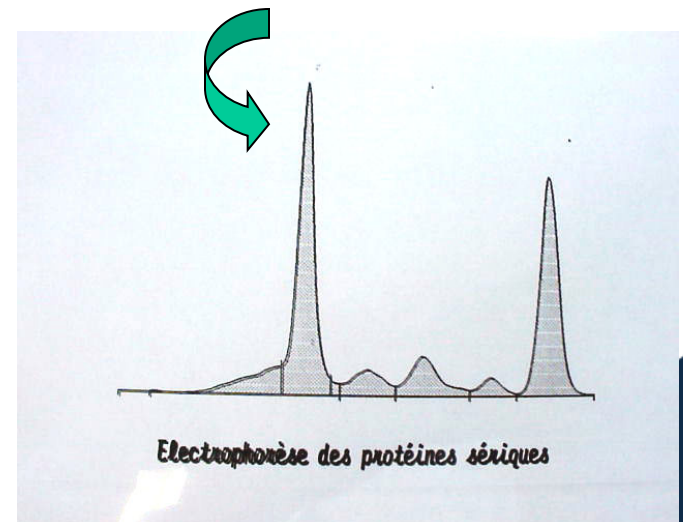
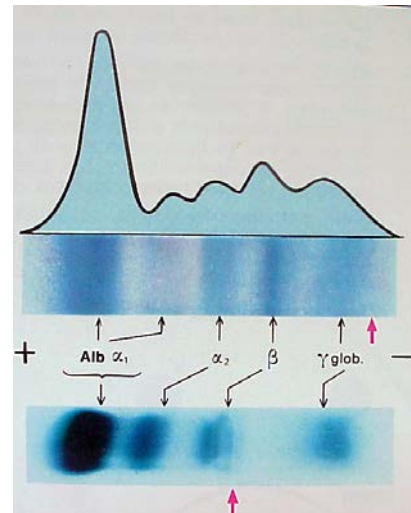
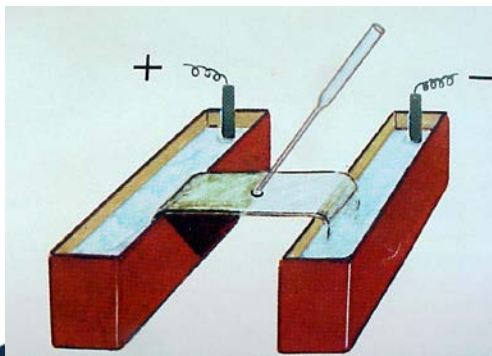
➤ **électrophorèse des protéines** :

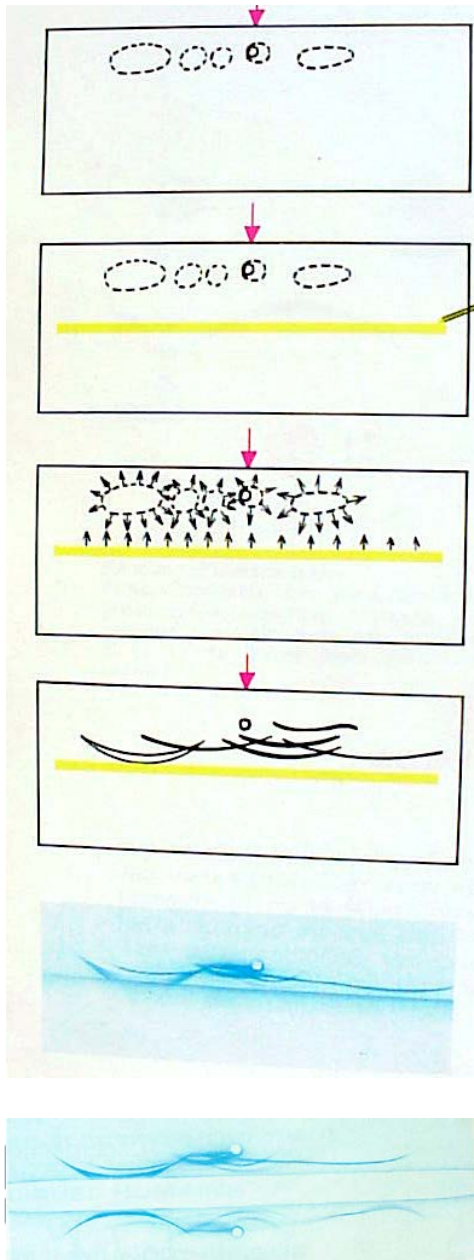
pic élevé à base étroite dans les gammaglobulines (IgG)

80%

β 2 globulines (IgA, IgM).

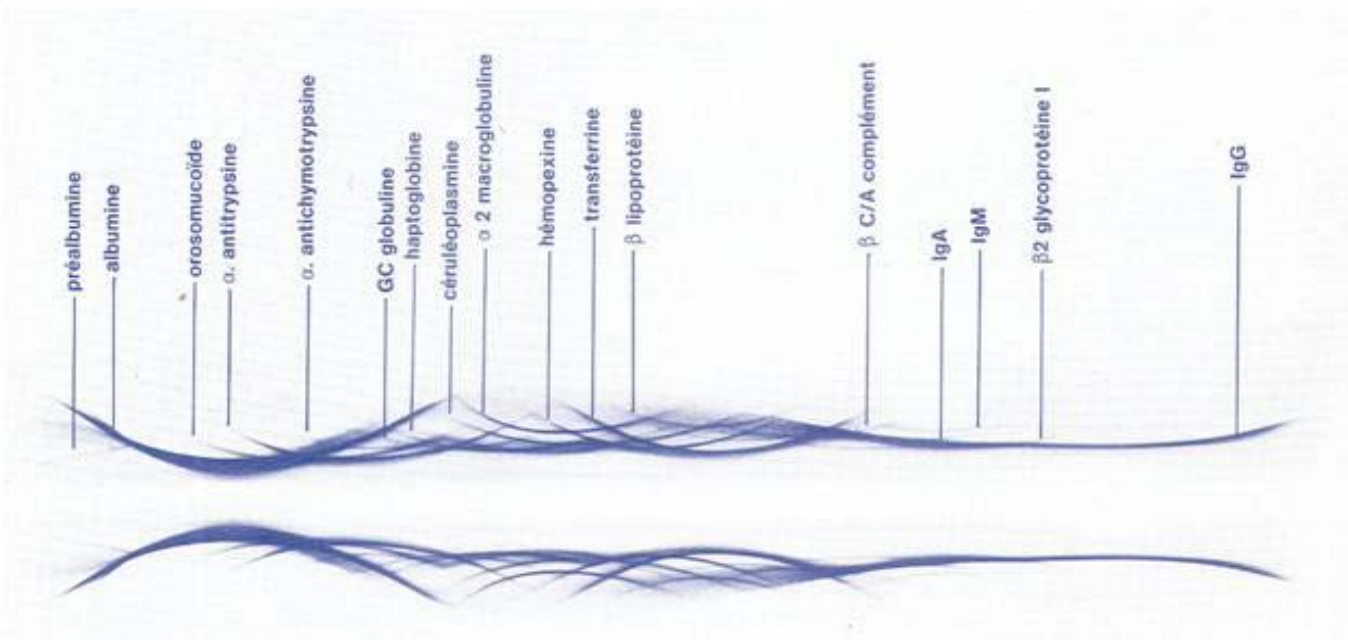
diminution de la quantité des Gamaglobulines



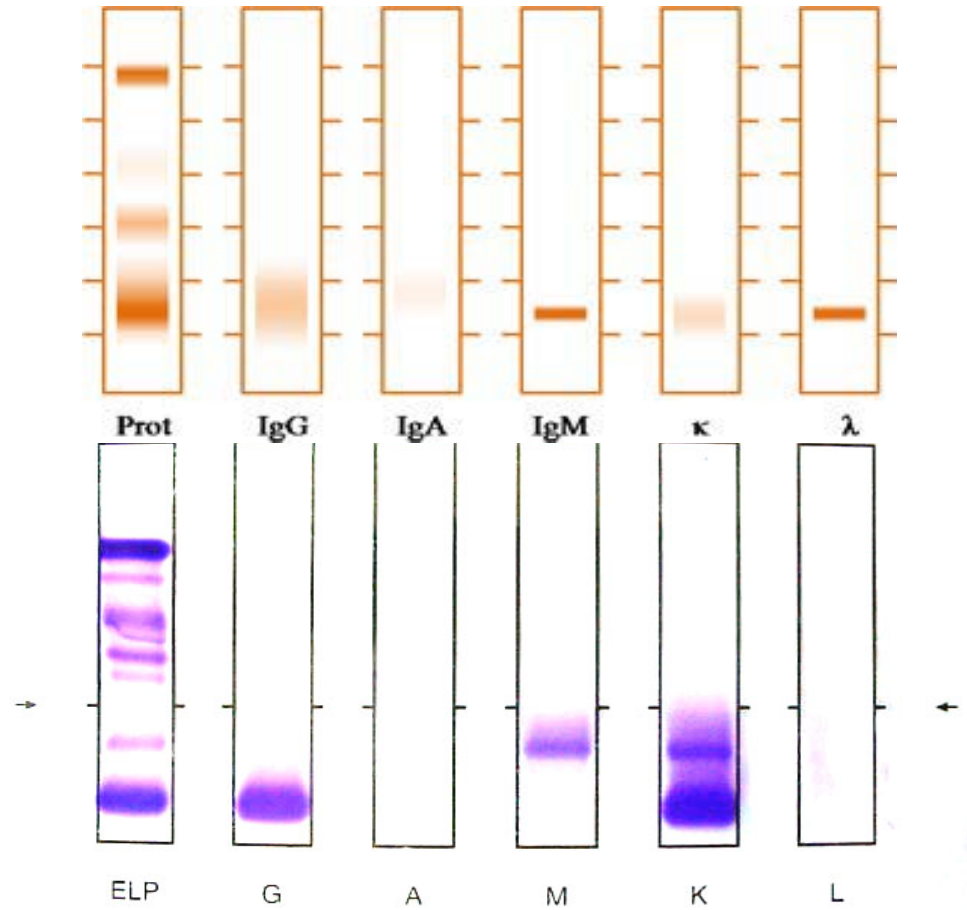
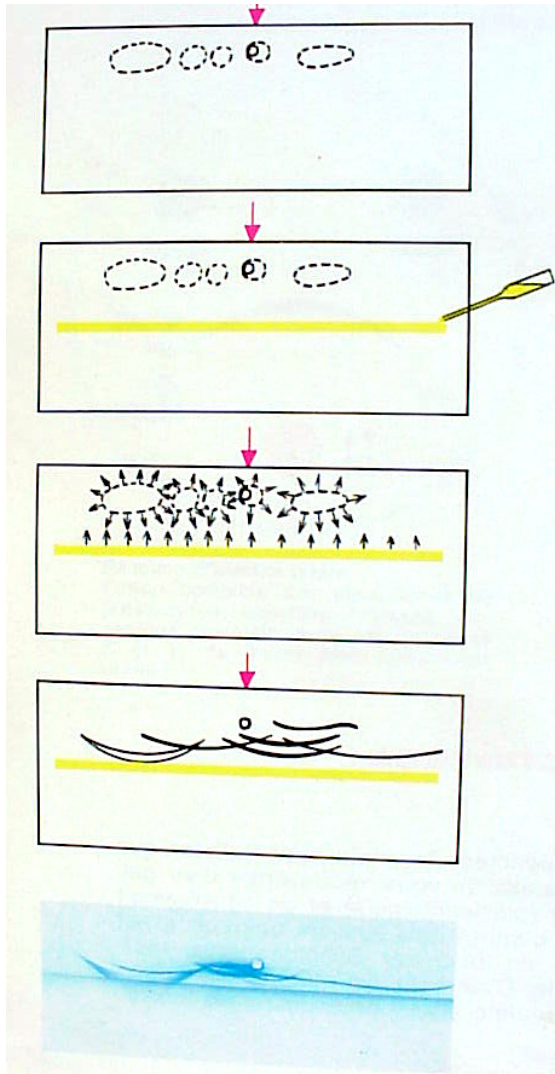


➤ Immunoélectrophorèse ou Immunofixation:

- ☞ permet de caractériser l'immunoglobuline avec des antisérums spécifiques : des chaînes lourdes
 - des chaînes lourdes (IgG 50% IgA 25% IgM, IgD: 5%)
 - des chaînes légères (kappa 2/3, lambda 1/3)
- ☞ chaînes L ds sérum (24 %)
- ☞ cryoglobulinémie , pyroglobuline.



➤ **Immunoélectrophorèse ou Immunofixation:**



➤ ***dosage des immunoglobulines :***

☞ 20 à 30 g IgG

☞ 10 g IgA

☞ **baisse des autres Immunoglobulines ++++**

➤ ***étude de la protéinurie des 24h :***

☞ protéinurie de **Bence Jones** ancienne technique

formation d'un précipité à 53° , dissolution à ébullition
et réapparition à refroidissement.

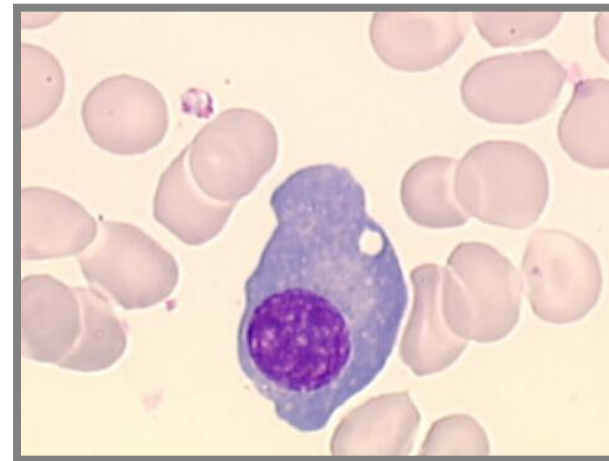
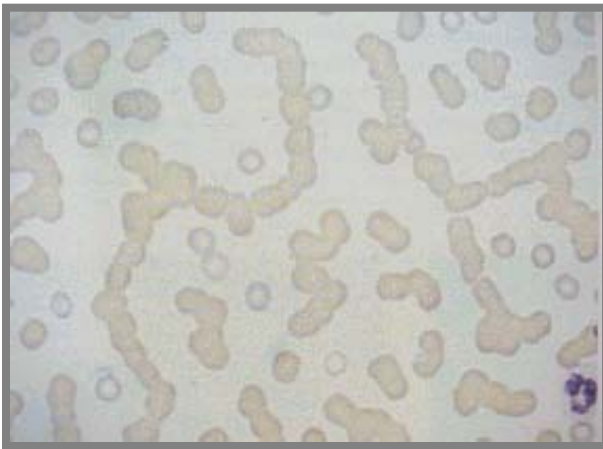
☞ électrophorèse : chaîne légère +/- Iglo complète. (80%)

☞ si albuminurie: rechercher une amylose.

B – BILAN HEMATOLOGIQUE

➤ NFS :

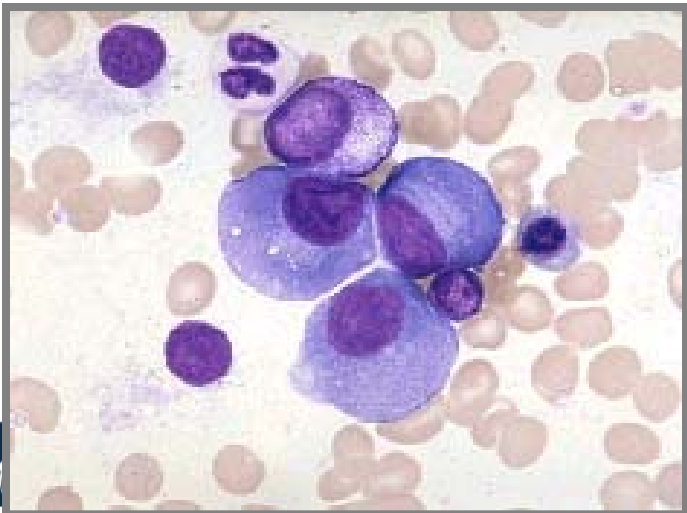
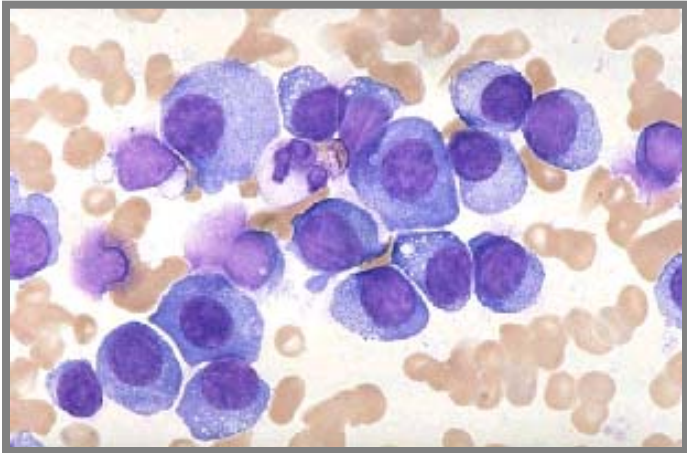
- ☞ *hématies en rouleaux* témoin d'hyperprotidémie
- ☞ *anémie modérée* normochrome, normocytaire
- ☞ *fausse anémie* par hémodilution
- ☞ les *plasmocytes circulants* exceptionnels.



➤ **MO** : ponction sternale prudente.

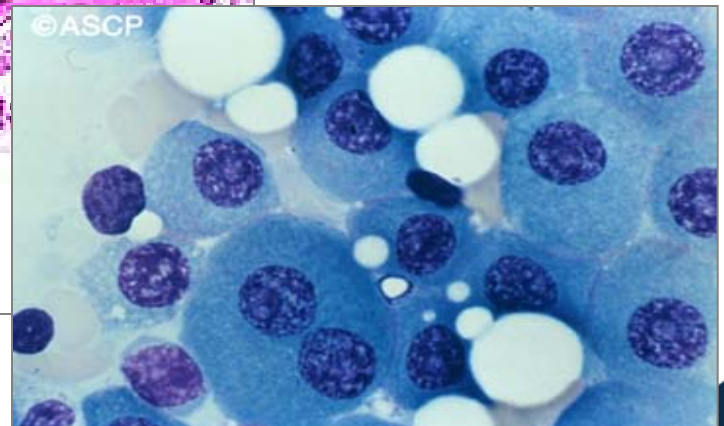
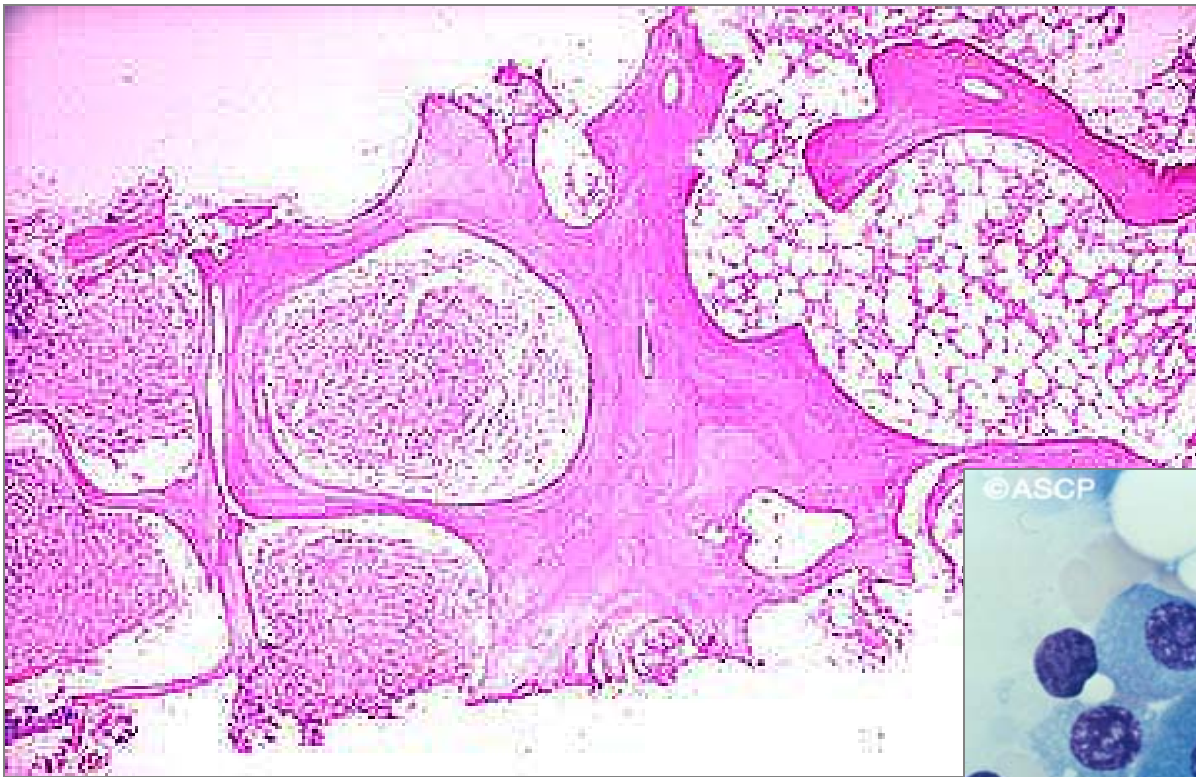
1) Prolifération plasmocytaire pathologique

- ☞ augmentée quantitativement >10% => 20 à 60 %
- ☞ soit avec des *anomalies cytoplasmiques* :
 - cellules de Mott fortement vacuolées
 - cellules à inclusion cristalline (avec corps de Russell).
 - cellules flammées
- ☞ soit *anomalies nucléaires* :
 - cellules plurinucléées.
 - images de division nucléaire
 - volumineux nucléoles.



2) Si plasmocytose discrète 5-10 % :

Faire BOM car prolifération médullaire.
nodulaire +++



C - BILAN METABOLIQUE

**seule Ins rénale
avec
une hypercalcémie**

1 - *Métabolisme phosphocalcique*

☞ hypercalcémie liée à ostéolyse.+++++

2 - *fonctions rénales, uricémie* +++

BILAN PRONOSTIC

1 - *béta 2 microglobuline, LDH*

2 - *CRP reflet de la sécrétion IL6*

3 - *une étude cytogénétique:*

☞ recherche d' anomalies du chromosome 13
de valeur pronostic défavorable

2 buts : rechercher les facteurs de risque

➤ **complications: « CRAB »**

Calcémie, Rénales, Anémie, Bone (os)

➤ **évolutivité:**

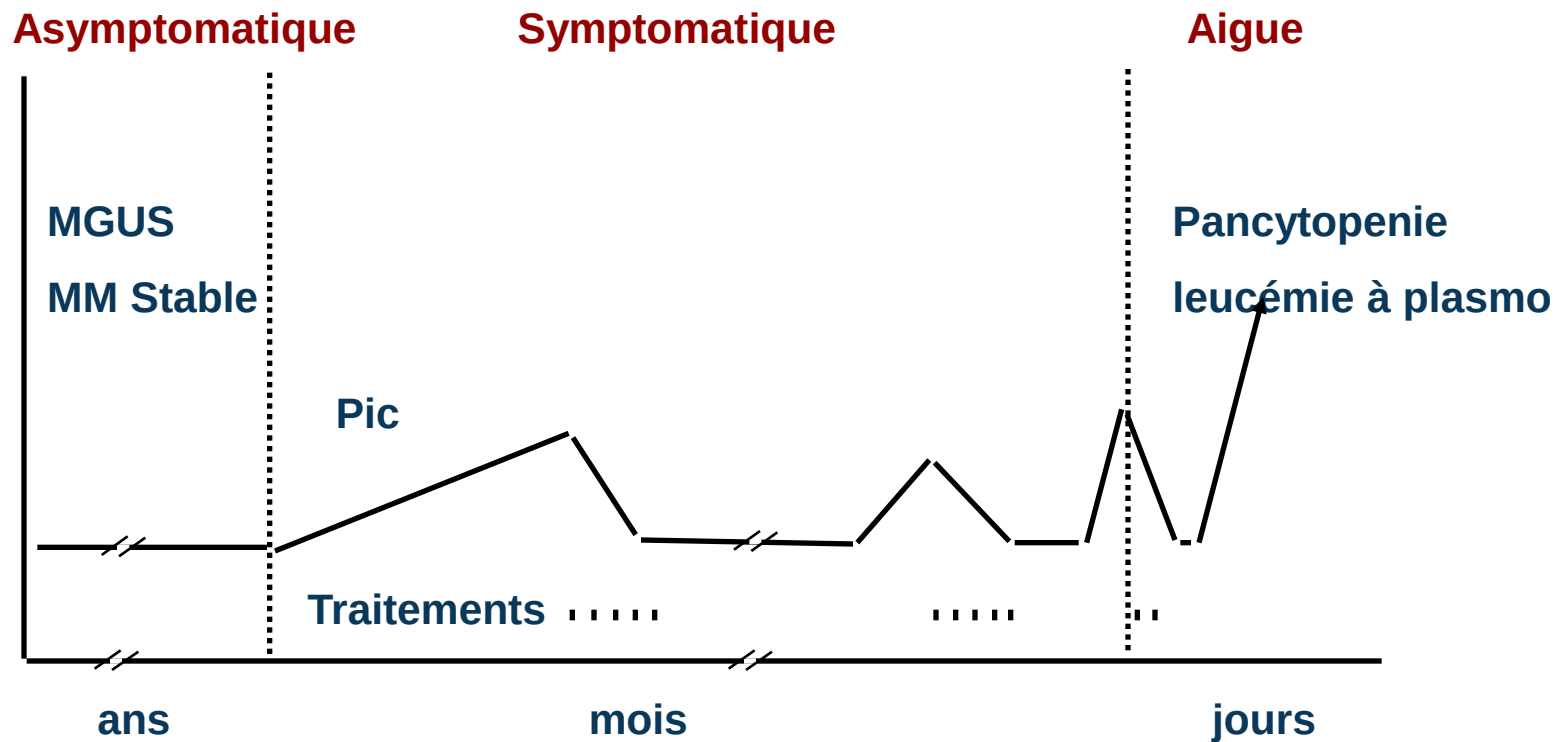
B2microglobuline, LDH, CRP

à savoir

CLASSIFICATION de DURIE et SALMON

survie	Masse tumorale x 10 ¹² cellules	
STADE I <i>Tous les critères suivants</i>	Hb > 10 g/100 ml Ca < 120 mg radio normale IgG plasma < 50 g/l ou IgA < 30 g/l PBJ < 4g/24h	> 60 mois
STADE II <i>Toute autre situation</i>		41 mois
STADE III <i>Un seul des critères suivants</i>	Hb < 8,5 g/100 ml Ca > 120 mg radios lyses multiples IgG > 70 g/l ou IgA 50 g/l PBJ > 12g/24h	23 mois

III - EVOLUTION



III - EVOLUTION

- ☞ MM **affection mortelle**
- ☞ délai moyen de survie : 2-4 ans.
- ☞ complications +++.

pas UIV

ou

scanner injecté

1) Complications rénales

➤ **Insuffisance rénale** fréquente.

- ☞ **néphropathie tubulaire** : chronicité
 - ☞ azotémique, pur sans HTA ni oedème.
 - ☞ PBR : cylindres protéiques intratubulaires
 - ☞ à prévenir **en alcalinisant les urines+++**
- ☞ **Insuffisance rénale aigüe** secondaire à:
 - déshydratation, infection, hypercalcémie
 - injection de produits iodés: UIV, scanner injecté.
- ☞ **sd néphrotique** → amylose.
- ☞ **hypercalcémie** → néphrocalcinose, lithiase.
- ☞ **hyperuricémie aigue.**

2) Hypercalcémies

à savoir

- peut survenir à tt moment de l'évolution
- soit latente -> à rechercher
- soit patente: *torpeur, déshydratation, polyurie, troubles digestifs (nausées vomissements,...)*
Risque cardiaque++ -> traitement d'urgence.

3) Manifestations neurologiques assez fréquentes, très variables.

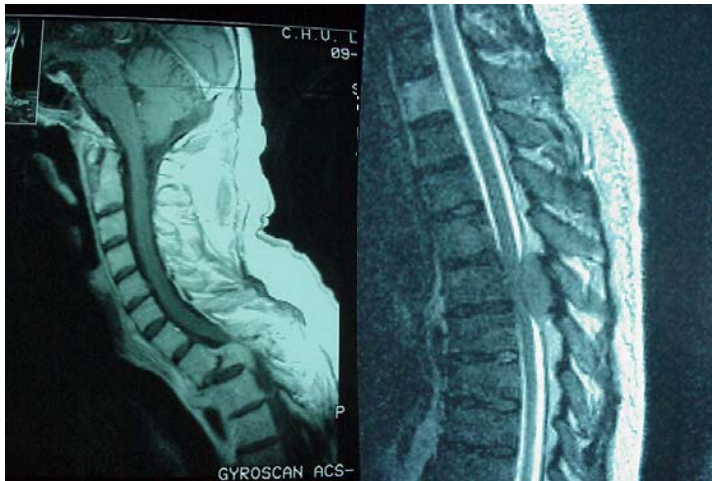
☞ **Syndrome de compression médullaire +++**

- ☞ soit par TV liée à une fracture.
- ☞ soit par coulée épidurale.

☞ **polyneuropathie sensitivomotrice.**

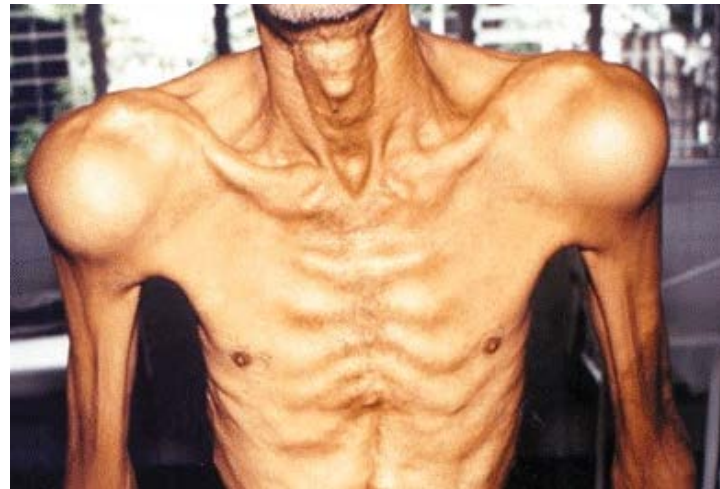
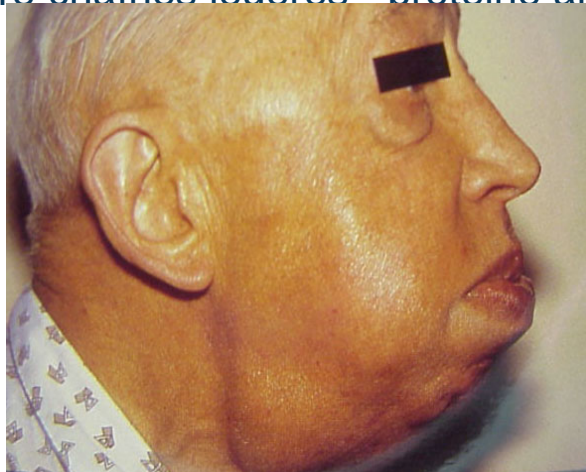
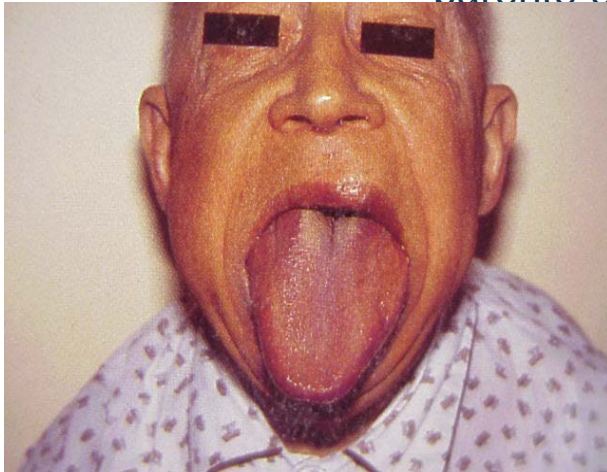
☞ **manifestations centrales** beaucoup + rares

- ☞ crises comitiales, hypertension intracrânienne...
- ☞ éliminer une hypercalcémie.

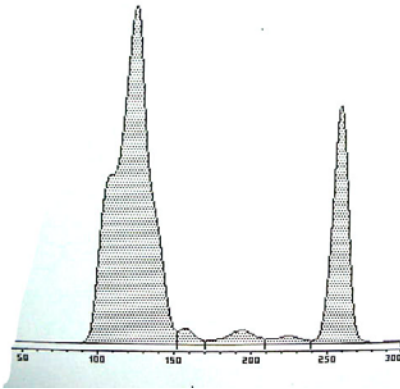


4) Amylose AL: infiltration des tissus par une substance amyloïde AL

- ☞ surtout si MM à chaînes légères ou IgA
- ☞ topographie digestive (macroglossie+++), cutanée, musculaire, articulaire, rénale(sd néphrotique), cardiaque et neuromusculaire.
- ☞ parenté entre chaînes légères - protéine amyloïde.



5) Syndrome de Randall:



- ☞ infiltration d' une substance amorphe ressemblant à l' amylose rénale
- ☞ protéinurie tubulaire + glomérulaire
- ☞ mais: en microscopie électronique substance fibrillaire
- ☞ localisation rénale pure

6) Infections

- ☞ fréquentes et graves

7) Syndrome d'hyperviscosité sanguine

- ☞ neurosensoriel
- ☞ à corriger par plasmaphérèses

8) Complications hémorragiques

- ☞ thrombopénie
- ☞ thrombopathie
- ☞ anticoagulant circulant

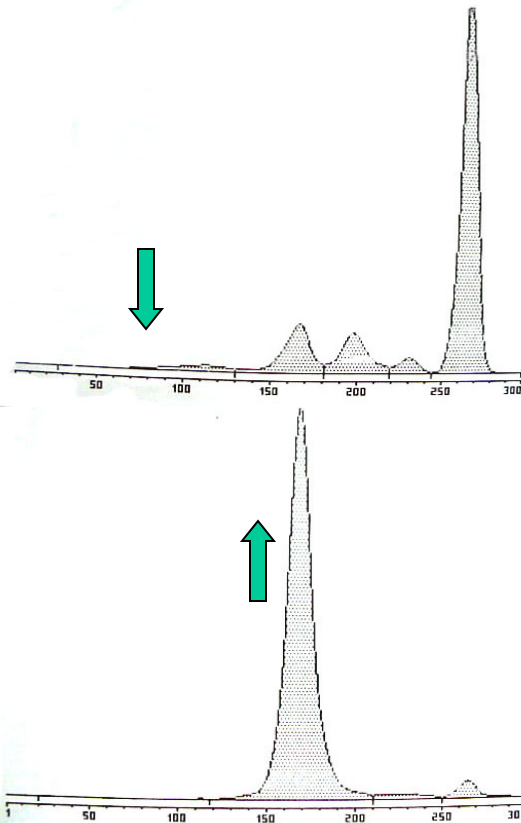
9) Bilan lipidique

- ☞ Lipides totaux / cholestérol surtout si xanthome
- ☞ hyperlipémie liée à activité anti-béta lipoprotéine

IV - FORMES CLINIQUES

A - MYELOME A CHAÎNE LEGERE

☞ 10-24 % MM



☞ signes manquants:

☞ VS normale,

☞ protidémie normale.

☞ absence de pic en gamma,

☞ **hypogammaglobulinémie**

☞ mais un bon signe indirect sur électrophorèse Sg

☞ Diagnostic sur Immunoélectroph des PT urinaires :

☞ Chaînes légères

☞ Mauvais pronostic

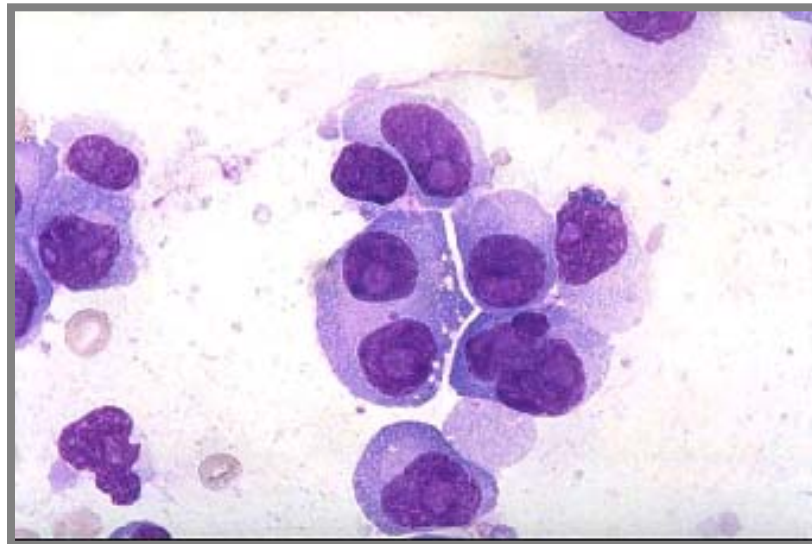
☞ Atteinte rénale fréquente.

B - MYELOME NON SECRETANT

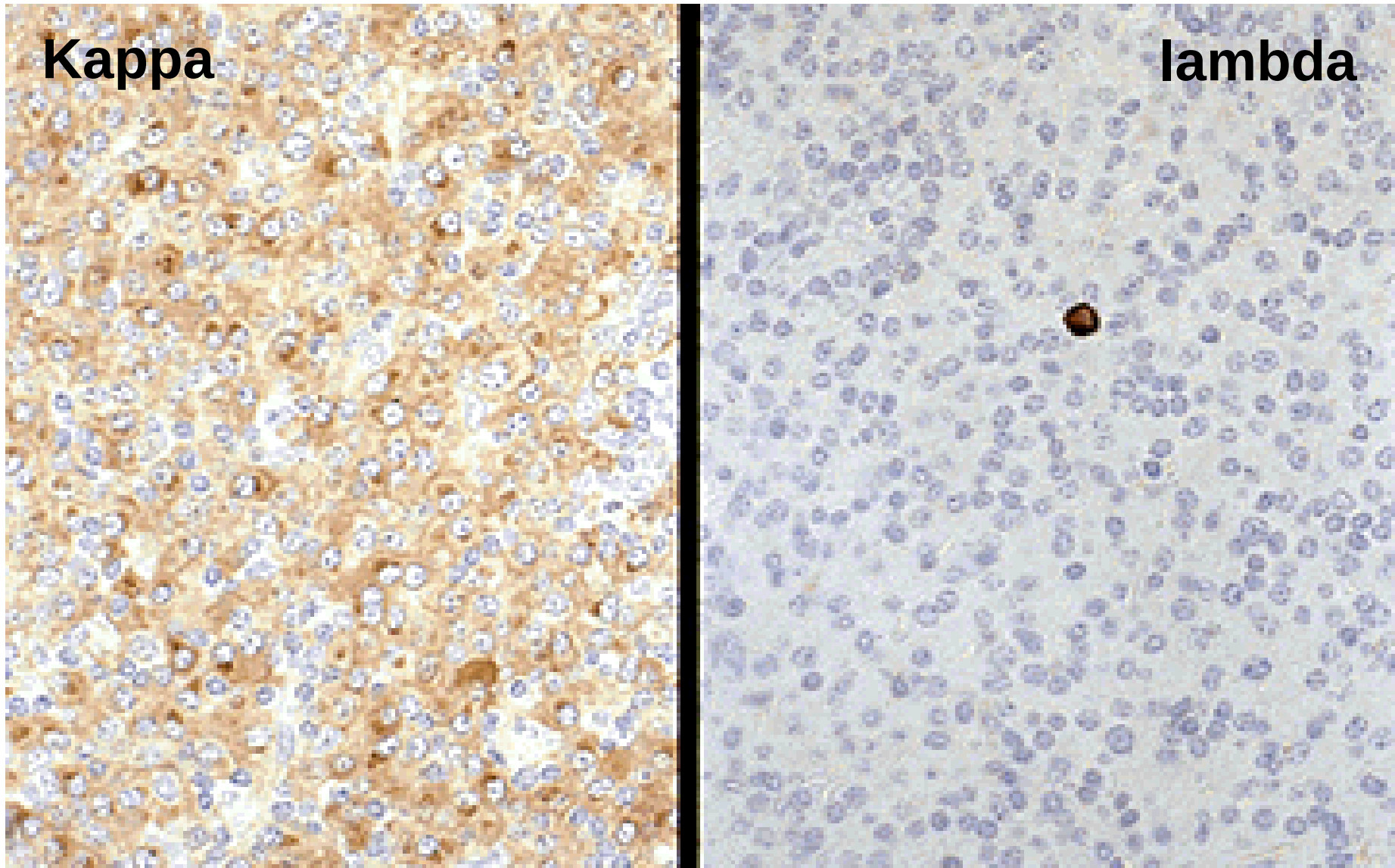
☞ infiltration plasmocytaire sans sécrétion ou sans excrétion (2%)

d'Immunoglobuline synthétisée mais non excrétée.

☞ Dg sur la cytologie + IF des plasmocytes
avec des AC antiK, antil intra-cytoplasmique

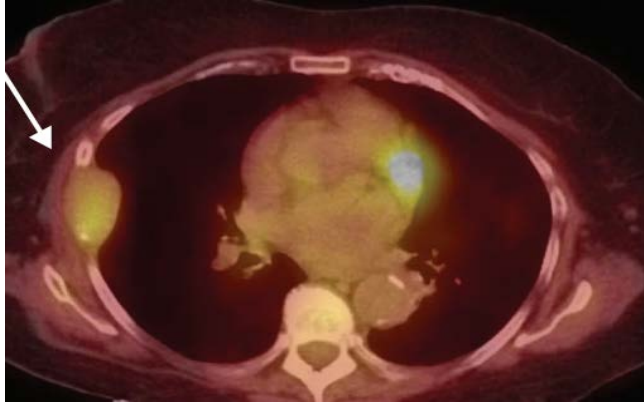


MONOTYPIE DES CHAINES LEGERES



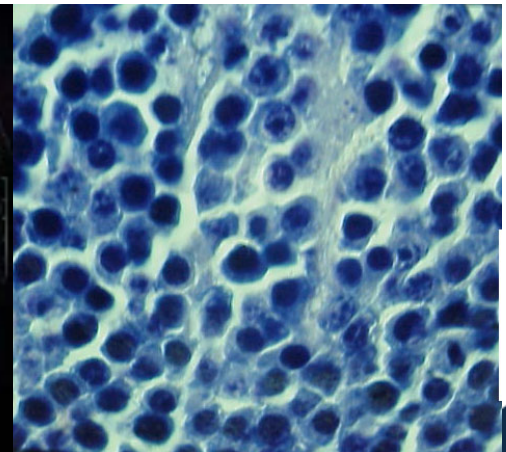
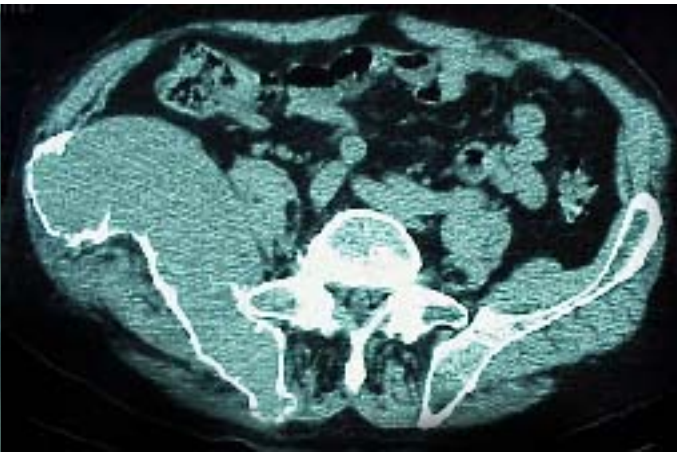
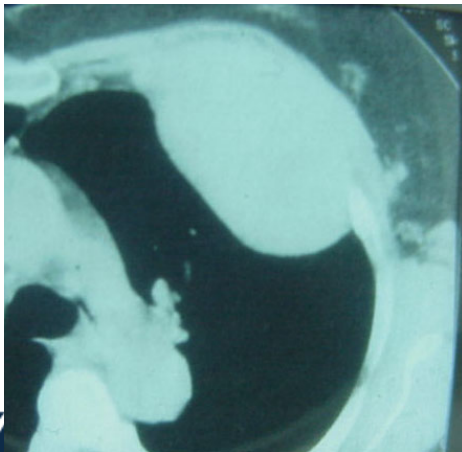
C - PLASMOCYTOMES SOLITAIRES

➤ **Plasmocytome osseux** : prolifération plasmocytaire localisée sur les os longs, SANS INFILTRATION MO



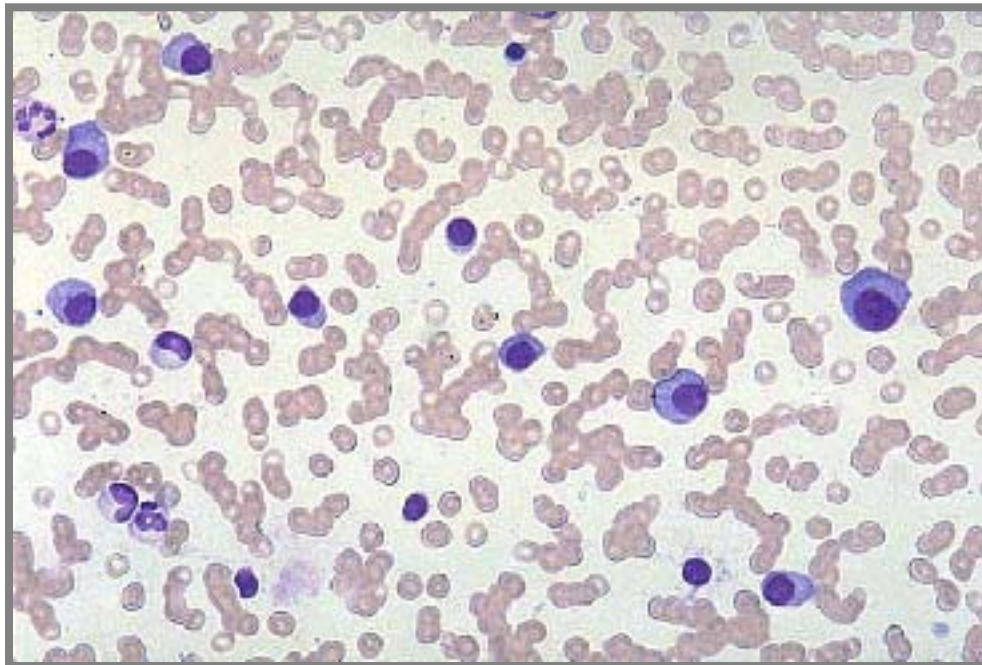
➤ **Plasmocytome extra-osseux** :

- voies aérodigestives supérieures: ORL, gastrique.....
- diagnostic histologique.
- 3 évolutions possibles :
 - ☞ aigue sarcomateuse
 - ☞ lente
 - ☞ dissémination vers un myélome multiple



D - LEUCEMIE à PLASMOCYTES

- tableau de LA + syndrome tumoral hématopoïétique
- Anémie et thrombopénie sévère
- plasmocytes circulants $> 2000/\text{mm}^3$
- pronostic très sombre.



V - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

1) Sur le plan radiologique

➤ devant une déminéralisation diffuse :

- ☞ ostéoporose
- ☞ hypoparathyroïdie

➤ devant des géodes :

- ☞ tumeurs bénignes
- ☞ cancers secondaires

2) *Devant une plasmocytose médullaire*

➤ les plasmocytoses réactionnelles :

- ☞ cancers
- ☞ collagénoses
- ☞ réactions d'hypersensibilité

mais **caractère polyclonal en IF.**

3) Sur le plan immunochimique:

3-1- les MGUS: IgG, IgA, IgM +++++

➤ Immunoglobulinémies monoclonales de signification indéterminée

- isolées: 75% des Iglo monoclonales des sujets âgés
 - aucun argument n'est formel mais en faveur du caractère bénin :
 - ↳ absence de manifestation radiologique
 - ↳ absence d'anémie
 - ↳ plasmocytose médullaire < 10 %
 - ↳ IgG < 20 g, IgA < 10 g
 - ↳ **les autres Iglo ne sont pas abaissées**
 - ↳ absence de protéinurie de Bence Jones
- ☞ surveillance prolongée car risque de transformation tardive

➤ immunoglobulinémies monoclonales d'accompagnement :

- ☞ hémopathies lymphoprolifératives
- ☞ cancers
- ☞ collagénoses (LED, PR)
- ☞ infections chroniques
- ☞ cirrhoses
- ☞ maladies de surcharge (Gaucher)

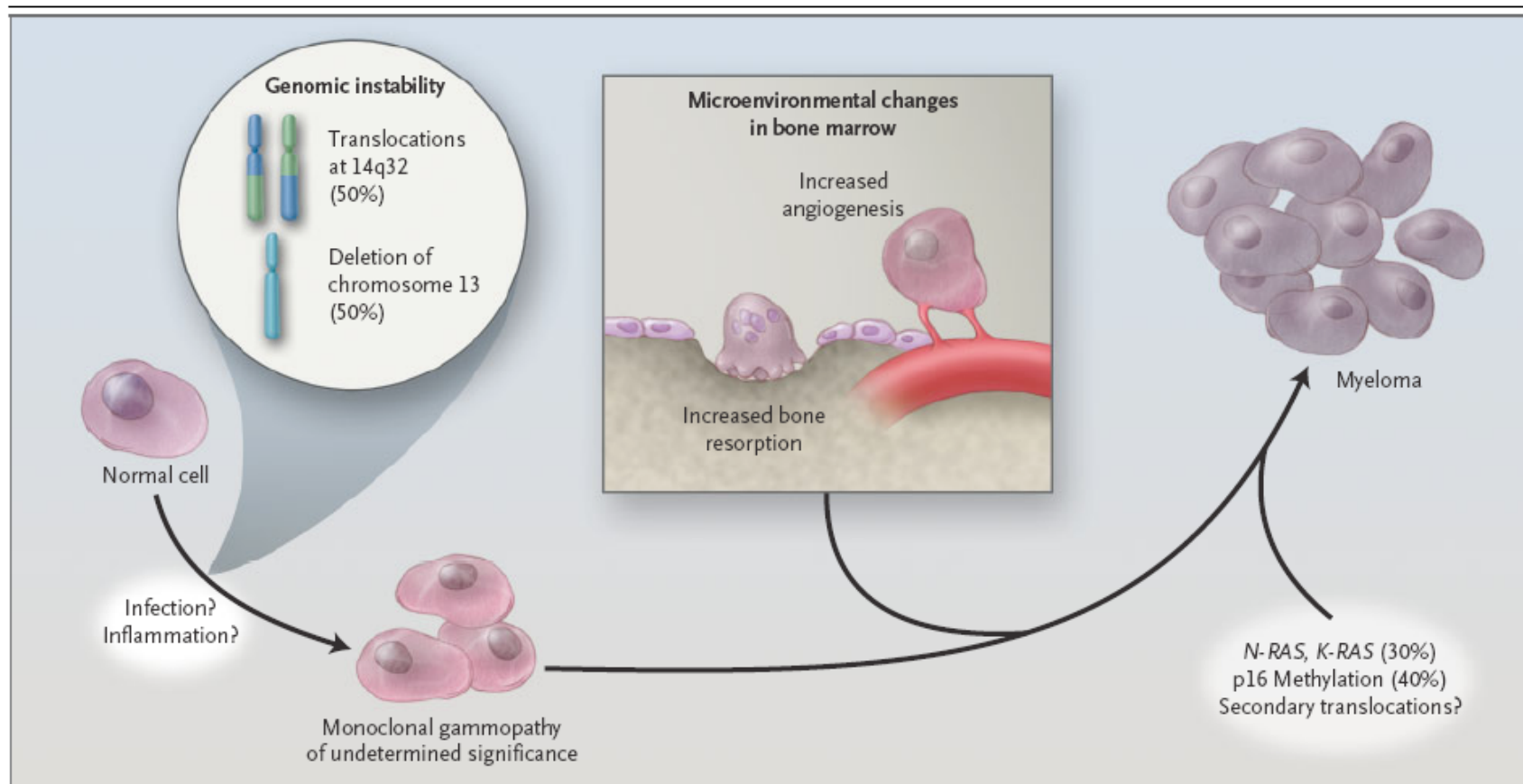


Figure 1. Mechanisms of Disease Progression in the Monoclonal Gammopathies.

Percentages are the proportions of patients with the abnormality. Microenvironmental changes include increased bone resorption — mediated by increased production of receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, decreased levels of osteoprotegerin, and increased levels of macrophage inflammatory protein 1 α ; the induction of angiogenesis; increased levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor; and decreased immune surveillance.

3-2- IgM

➤ très rares:

- Myélome à IgM
- maladies des chaînes lourdes

☞ caractérisées par le fragment Fc d'une chaîne lourde.

☞ 3 types :

☞ **g** : associé à une prolifération lymphoplasmoctaire.

☞ **a** : infiltration diffuse du grêle.

☞ **m** : souvent associé à une LLC.

☞ diagnostic par l'immunoélectrophorèse.

➤ maladie de Waldenström

- caractérisée par:

➤ une *infiltration lympho-plasmocytaire médullaire*.

➤ une Iglo monoclonale de type IgM > 5g/l

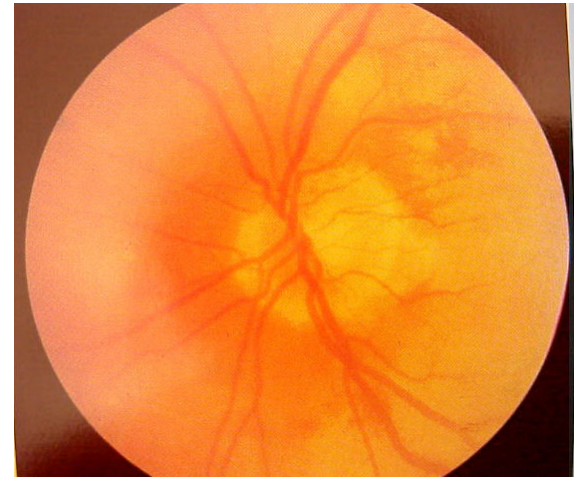
☞ **hétérogène** du fait d'une différenciation +/- avancée

➤ maladie proliférative lente et cumulative

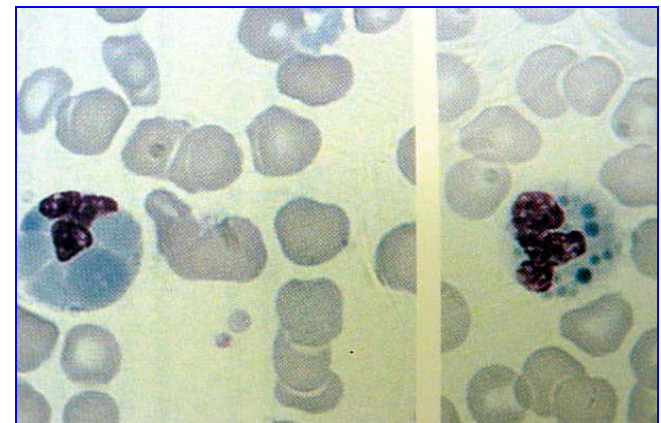
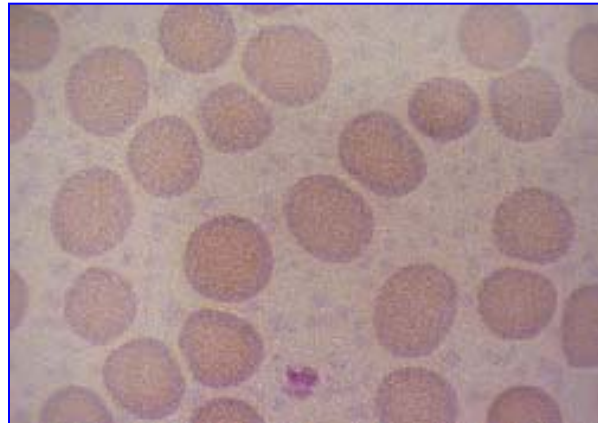
classée entre les LLC B et les Myélomes

- **clinique:** hommes âgés 50 - 70 ans, avec quelques formes familiales

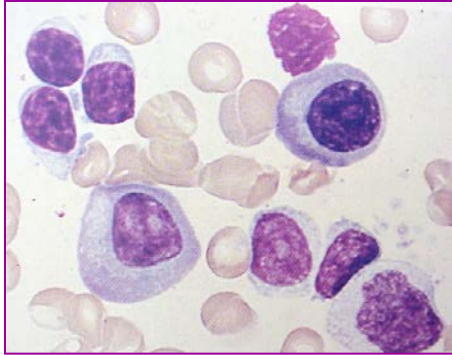
- **Splénomégalie** parfois des **adénopathies**
- **Manifestations hémorragiques** muqueuses et cutanées.
 - ☞ Liées à une anomalie de l'hémostase primaire
- **Syndrome d'hyperviscosité sanguine :**
 - Prurit à l'eau
 - Fond d'oeil : courant granuleux ☞ thrombose de ACR



➤ Manifestations liées au Fc de l'IgM **Cryosyndrome**

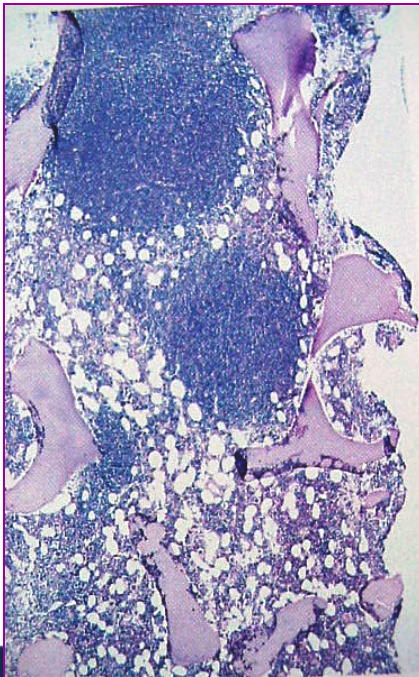


● Biologie:



1) NFS :

- hyperlymphocytose entre 4000 et 15000/mm³
- Anémie :
 - ☞ fréquente normocytaire, normochrome
 - ☞ fausse anémie par hémodilution II (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

VI - TRAITEMENT

2 buts

- ☞ éradiquer ou abaisser en plateau la masse tumorale plasmocytaire le plus bas possible
- ☞ traitement symptomatique = DOULEUR

◆ *Traitements symptomatiques*

◆ *Traitements anti plasmocytaires ou cytoréducteur*

◆ *Traitement symptomatique +++++*

a - réanimation :

- ☞ **Hyperhydratation alcaline (boire 3litres/j)**
- ☞ hypouricémiant
- ☞ corriger l' anémie: transfusions et **EPO**
- ☞ ttter l' infection : antibiotique + veinoglobulines

b - traitement des douleurs

- ☞ radiothérapie préventive ou curative
- ☞ traitement chirurgical
- ☞ corticothérapie
- ☞ antalgiques = **MORPHINE**

c - traitement de l' hypercalcémie

- ☞ biphosphonates = **AREDIA°** : palmidronate 90mgIV
ZOMETA° : zolindronate 4 mgIV

d - plasmaphérèses si

- ☞ complications neurologiques périphériques
- ☞ sd d' hyperviscosité sanguine menaçant

◆ *Traitement cytoréducteurs*

1 – anciens traitements:

a- Corticothérapie

b- - Radiothérapie

c- **Chimiothérapies actives :**

☞ MELPHALAN (M) ou ALKERAN*

☞ CYCLOPHOSPHAMINE(C) ou ENDOXAN*

☞ ANTHRACYCLINES (A)

associations conventionnelles

☞ MP

☞ VBAP/VMCP

☞ VAD (Vincristine, Adriamycine, Dexaméthasone)

⇒ risque de Myélodysplasie puis de LA secondaire +++

2 – nouvelles molécules:

☞ IMiDs: Thalidomide, Revlimid etc ...

- ☞ immunosuppresseur
- ☞ posologie 400 à 800mg/j
- ☞ effets secondaires : constipation, somno

☞ INHIBITEUR du PROTEASOME

bortézomide ou Velcade etc....

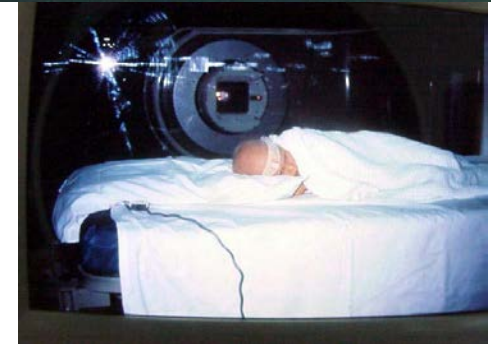
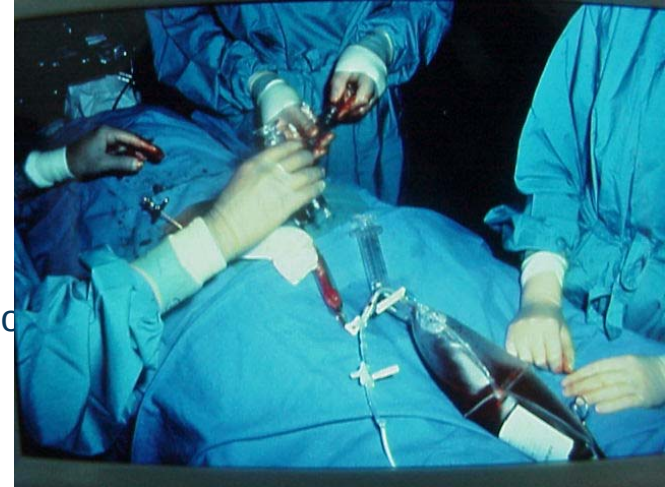
- ☞ bendamustine etc

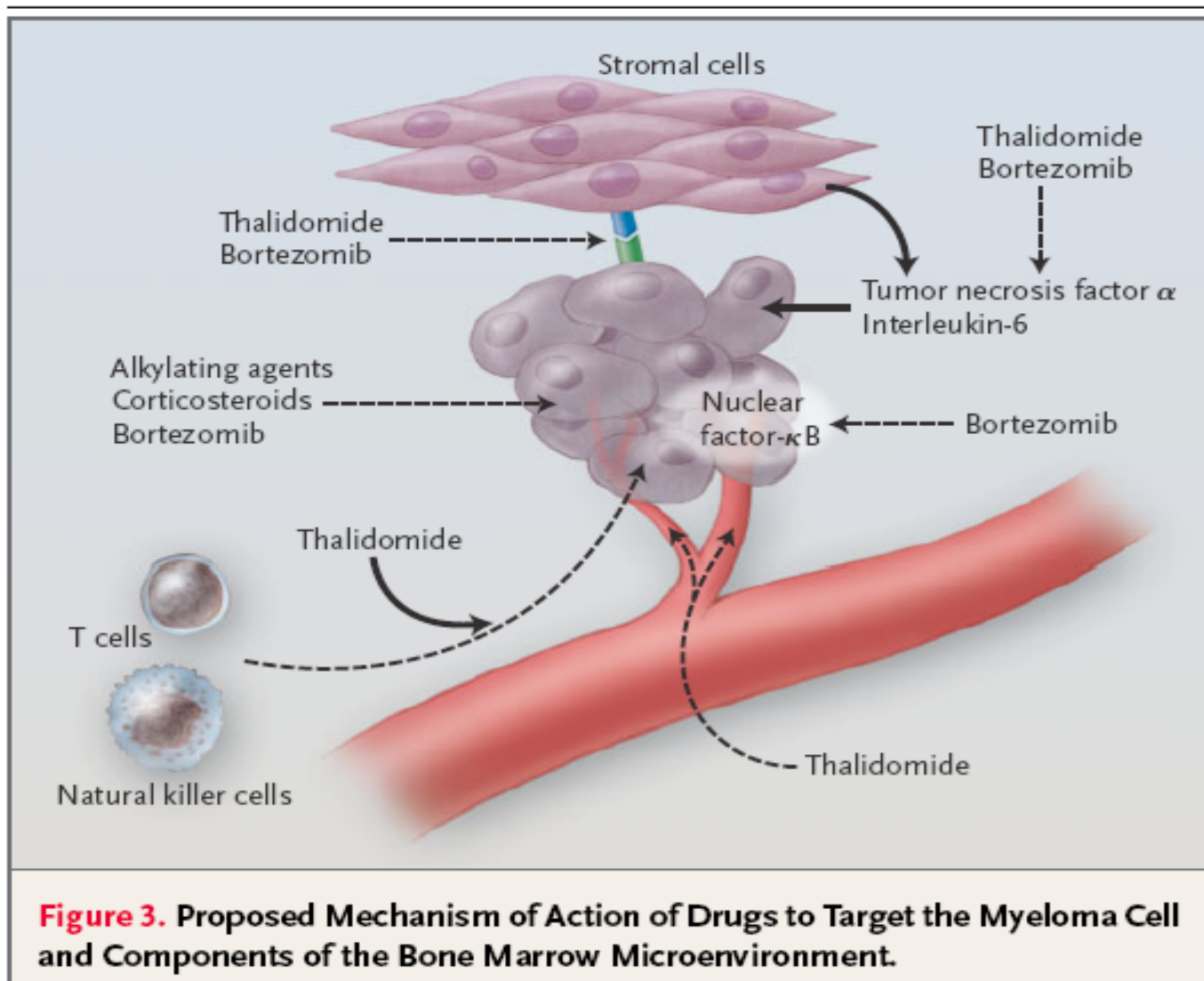
3- intensifications

avec autogreffe

- ☞ ALKERAN HD + ABMT (CSP)

allogreffes < 50 ans ??

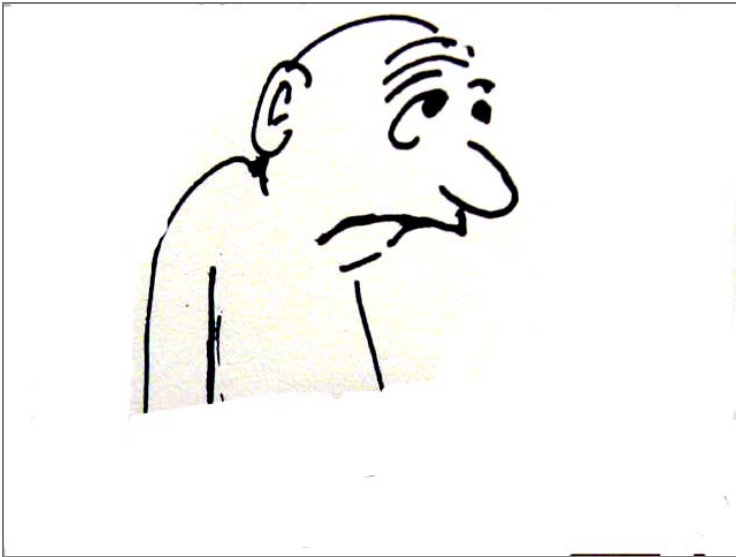




Ostéonécrose de la mâchoire sous biphosphonates IV



Myélome multiple avait un pronostic redoutable



*Recherche et
progrès thérapeutiques ++++*



La pathologie des blancs.....

c'est FINI !

