

Item 317 – Myélome multiple des os

Définition	▪ Myélome multiple (maladie de Kahler) ▪ = prolifération maligne d'un clone plasmocytaire => production inadaptée d'une Ig ou de fragments ou des facteurs d'activation des ostéoclastes ▪ > 50 ans, 64 ans, H>F	
Découverte par	▪ <u>Signes osseux</u> : douleurs osseuses, fractures ▪ <u>Complications neurologiques</u> : radiculalgies, compressions médullaires, sd queue de cheval ▪ <u>Signes hémato</u> : anémie, pancytopenie ▪ IRn aigüe ▪ Infections bactériennes récurrentes ▪ Hypercalcémie symptomatique ▪ VS accélérée mais pas de syndrome inflammatoire ▪ AEG	
Diagnostic	Gamma-pathie monoclonale	▪ Ig peut être : complète (sanguine) ou incomplète (chaîne légère kappa ou lambda, chaîne lourde) ou non sécrétée ▪ Elévation VS ++ ▪ <u>Examens nécessaires</u> : EPS, immuno-électrophorèse, protéinurie 24h, électrophorèse et immuno-électrophorèse des protéines urinaires, +/- dosage sérique des chaînes légères
	Myélogramme	▪ Prolifération plasmocytaire : degré de prolifération, caractère dysmorphique des cellules ▪ Si myélogramme normal => biopsie ostéomédullaire au niveau de épine iliaque postérosupérieure
	Etude du retentissement	▪ NFS, calcémie, créatininémie, bilan osseux (Rx squelette axial, crâne, humérus, fémurs, bassin, grill costal OU TDM corps entier) ▪ <u>Critères CRAB</u> : – C : hypercalcémie > 2,75 mmol/L – R : IRn avec clairance < 40 mL/mn – A : anémie < 10 g/dL – B : atteinte osseuse : lésion lytique visible ▪ <u>3 critères de malignité</u> : – Plus de 1 lésions focales $\geq$ 5 mm en IRM – Plasmocytose médullaire $\geq$ 60% – Ratio chaînes légères libres impliquée/ chaînes légères libres non impliquées $\geq$ 100
Signes osseux révélateurs	Physiopathologie	▪ Augmentation sécrétion de cytokines activatrices des ostéoclastes ▪ Dérégulation du système RANK ▪ Diminution de ostéoprogétérine ⇒ Hyperostéoclastose ▪ Sécrétion par cellules myélomateuses de DKK1 ⇒ Inhibition ostéoblastose
	Signes cliniques et biologiques	▪ Douleurs osseuses : brutales, rachis, côtes, aggravées aux mouvements et au port de charge ▪ Fractures osseuses : rachis (fractures vertébrales aspect malin, au-dessus de T5, recul mur post, aspect plus lytique, +/- complications), os longs (humérus, fémur), côtes et sternum ▪ Hypercalcémie : symptomatique, élément de mauvais pronostic

	Lésions radiologiques	▪ Lésion lytique « géode à l'emporte-pièce », lacune ovalaire ou ronde, sans structure interne visible, bien limitée, pas de réaction périphérique ▪ <u>Formes cliniques particulières</u> : – <i>Ostéolyses segmentaires</i> : lyse d'un pédicule vertébral, disparition en totalité ou en partie d'une côte – <i>Lacunes avec soufflure des os longs ou plats</i> – <i>Déminéralisation osseuse diffuse</i> = myélomateuse décalcifiante diffuse – <i>Lésions ostéocondensantes</i> : syndrome POEMS – <i>Plasmocytome solitaire</i> : lésion plasmocytaire unique osseuse
	Autres explorations	▪ <u>IRM</u> : panrachidienne et du bassin, épidurite ? analyse moelle osseuse, infiltration médullaire ? lésions plasmocytaires nodulaires ? compression ? ▪ <u>TDM</u> si : suspicion compression médullaire et IRM CI, extension aux parties molles avec nécessité de biopsie guidée, lésion lytique sur os long ▪ <u>PET-scan</u>
Complications		▪ Insuffisance médullaire : raréfaction de hématopoïèse normale : anémie, thrombopénie, neutropénie, hypogammaglobulinémie polyclonale ▪ Osseuses : fractures, hypercalcémie ▪ Infections récurrentes : ORL et pulmonaires ++ ▪ Atteinte rénale : ○ Néphropathie tubulo-interstitielle ou rein myélomateux : – Fréquente 80% – Obstruction tubulaire par cylindres composés de chaînes légères néphrotoxiques et protéine de Tamm et Horsfall – => rupture membrane basale – Précipitation favorisée par : déshydratation, médicaments néphrotoxiques, produits de contraste iodés – Tt : tt du myélome, tt néphropathie (diurèse abondante, alcalinisation des urines, correction facteurs favorisants) ○ Syndrôme de Fanconi : – Tubulopathie proximale, toxicité des chaînes légères kappa – = tubulopathie + glycosurie à glycémie normale + aminoacidurie généralisée + hypophosphatémie + acidose chronique – Tt symptomatique ○ Néphropathie par dépôts d'Ig : – Amylose : chaînes légères lambda. Localisations tissulaires, rénales, cardiaques, neurologiques, synoviales – Maladie des dépôts de chaînes légères, chaînes lourdes et Ig entières : syndrome de Randall – => protéinurie glomérulaire (albumine ++) voire syndrome néphrotique
Evolution		▪ Ojectif de rémission la plus longue possible ▪ <u>Pronostic</u> : → Classification internationale (ISS) basée sur $\beta 2$-microglobulinémie et albuminémie → Classification de Durie et Salmon : évaluation importance de la masse tumorale

	→ Autres critères de pronostic péjoratifs : présence d'anomalies cytogénétiques, taux élevé de CRP, taux élevé de LDH	
Traitement	Tt antitumoral	▪ Alkylants : melphalan (Alkéan®), cyclophosphamide (Endoxan®) ▪ IMiD : thalidomide, lénalidomide (Revlimid®), <i>pomalidomide</i> ▪ Inhibiteurs du protéasome : bortézomib (Velcade®), <i>carfilzomib</i> ▪ Immunothérapie du myélome : anti-CD38 (daratumumab) ⇒ < 65 ans : melphalan (Alkéran®) + autogreffe ⇒ > 65 ans : – Melphalan + prednisolone + bortézomib – Melphalan + prednisone + thalidomide – Lénalidomide + dexaméthasone
	Tt satellites	▪ <u>Tt à visée osseuse</u> : bisphosphonates, acide zolédronique, pamidronate ▪ Radiothérapie : si : – Compression médullaire par épidurite ou épidurite menaçante – En complément d'un Tt chirurgical – Douleurs osseuses persistantes – Plasmocytome solitaire ▪ Vertébroplastie : si : – Douleur sévère avec une ou plusieurs fractures vertébrales – Ostéolyse avec risque de collapsus du corps vertébral – Diminution significative de hauteur, intégrité structurale ou stabilité des corps vertébraux ▪ Cimentoplastie kyphoplastie ▪ Tt chirurgical ▪ <u>Autres Tt</u> : antalgiques, érythropoïétine (correction de anémie), prévention thromboembolique, maj statut vaccinal, prévention atteinte rénale, prévention risque de zona
Formes particulières	Syndrome POEMS	▪ Polyneuropathie périphérique sensitivomotrice ▪ Organomégalie (hépatosplénomégalie) ▪ Endocrinopathie : diabète, insuffisance surrénalienne ▪ Gammopathie monoclonale : MGUS, plasmocytome, myélome multiple ▪ Atteinte cutanée : dépilation, hyperpigmentation, œdèmes importants, anasarque
	Plasmocytome solitaire	▪ Homme 50 ans + lésion osseuse condensante ▪ Lésion plasmocytaire unique osseuse ▪ Myélogramme normal ▪ Tt : radiothérapie ▪ Evolution vers myélome ou plasmocytome multifocal
	Leucémie avec plasmocytes circulants	▪ Forme gravissime ▪ Rapidement létale

Electrophorèse des protéines sériques

Indications d'EPS	○ Taux de protides circulants élevé ○ Élévation VS inexpliquée ○ Infections répétées (bactériennes ++) ○ Manifestations cliniques ou biologiques faisant suspecter dg de myélome ou hémopathie ○ Suspicion de syndrome inflammatoire ○ Cirrhose +/- ○ Exploration d'ostéoporose	
EPS Normale	Anomalies	
Albumine 40-45 g/L	▪ Hypoalbuminémie : Hémodilution, Dénutrition, Infection chronique, Myélome	▪ Hyper-α2- globulinémie : Etat inflammatoire
α1-globulines 2-4 g/L		
α2-globulines 4,5-7 g/L		
β-globulines 7-13 g/L		
γ-globulines 6-15 g/L		
Fibrinogène 2-4 g/L	▪ Blocβγ : augmentation des IgA migrant entre β et γ, cirrhose	▪ Pic pointu à base étroite : immunoglobuline monoclonale
	▪ Hypergammaglobulinémie polyclonale : augmentation en « dôme » des γ-globulines	▪ Hypogammaglobulinémie
Anomalies des gammaglobulines	Hypo-gamma-globulinémie	▪ <u>Déficit immunitaire B primitif</u> : hypogammaglobulinémie constitutionnelle, agammaglobulinémie (maladie de Bruton : infections récidivantes bactériennes néonatales) ▪ <u>Déficit immunitaire B secondaire</u> : sd lymphoprolifératif (leucémie lymphoïde chronique, lymphome malin non hodgkinien), myélome (à chaînes légères ++) ▪ <u>Carences nutritionnelles et fuites protéiques</u> : Hypo-gamma-polyglobulinémie + hypoalbuminémie ; malabsorptions (ou kwashiorkor), sd néphrotique, entéropathie exsudative ▪ <u>Immunosuppression acquise</u> : corticothérapie, immunosuppresseurs, chimiothérapie
	Hyper-gamma-globulinémie diffuse ou polyclonale	▪ Si syndrome inflammatoire : cause infectieuse ▪ Si pas de syndrome inflammatoire : – Autre cause infectieuse chronique : infection parasitaire ou infection virale – Affection hépatique chronique : cirrhose alcoolique, hépatites auto-immunes chroniques, cirrhose biliaire primitive, cirrhose post-hépatite – Maladie auto-immune ou inflammatoire chronique : LES, maladie de Gougerot-Sjögren, polyarthrite rhumatoïde, sclérodermie, sarcoïdose – Maladie tumorale : lymphome, leucémie myélomonocytaire
	Pic d'aspect monoclonal	<u>Conséquences</u> : ▪ Augmentation viscosité sanguine ▪ Précipitation à froid = cryoglobulinémie monoclonale ou type I => purpura pétéchial infiltré, lésions nécrotiques en cocarde, sd de Raynaud ▪ Dépôt dans les tissus => amylose AL ou maladie des dépôts (maladie de Randall) ▪ Action autoanticorps (surtout si IgM monoclonale) : neuropathie périphérique (Ac anti-myéline), cryoglobulinémie mixte type 2 ou 3 (activité facteur rhumatoïde), hémolyse (maladie des agglutinines froides – activités anti-globule rouge)

		<u>Gammopathie monoclonale de signification indéterminée :</u> ▪ La + fréquente des gammopathies monoclonales ▪ Gammopathie monoclonale à taux faible (< 30 g/L) + asympotmatologie + faible plasmocytose médullaire (< 10%) + absence ou taux très faible de chaînes légères monoclonales dans les urines ▪ Bilan minimal : NFS, iono, créat, calcémie, protéinurie 24h, chaines légères sériques, +/- myélogramme, Rx squelette, TDM corps entier, Rx thorax, écho abdo, TDM-abdo-pelvien ▪ Evolution : stabilité +/- évolution vers hémopathie maligne <u>Gammopathie liée à une hémopathie :</u> ▪ Myélome multiple : patho la + fréquente ▪ Maladie de Waldenström : – Prolifération lymphoplasmocytaire clonale médullaire + lymphocytose sanguine clonale + sécrétion d'une Ig monoclonale IgM – +/- hypertrophie ganglionnaire, splénique ou hépatique, signes généraux, anémie – +/- sd hyperviscosité : céphalées, vertiges, activité auto-immune ▪ Leucémie lymphoïde chronique : – Examen clinique longtemps normal – Sd tumoral : ADP, splénomégalie, hépatomégalie – Hyperlymphocytose sanguine – +/- anémie, thrombopénie, hypogammaglobulinémie, Ig monoclonale, contexte auto-immun
	Autres affections	▪ <u>Lymphome malin non hodgkinien</u>