**MYELOME MULTIPLE.**

**1. Définition**

Hémopathie maligne caractérisée par l'accumulation progressive de plasmocytes malins dans la moelle osseuse, sécrétant d’un seul type immunoglobuline complète ou un seul type de chaine légère et diverses cytokines responsables de diverses anomalies comme les lésions ostéolytiques.

**2. Données épidémiologiques**

Incidence : environ 5 nouveaux cas / 100 000 habitants et par an, elle augmente avec l’âge. Elle représente 10à15% des hémopathies malignes. Elle vient en deuxième position après les lymphomes

 Age : la maladie touche le sujet de plus de 40 ans, avec âge moyen au diagnostic de 65 ans. Elle touche les sujets de moins de 40 ans dans 5%das cas.

Sexe : deux homme pour une femme

 Facteurs favorisants :

 - facteurs génétiques : l’incidence est double dans la race noire américaine et elle est au contraire très faible chez les asiatiques.

- facteurs environnementaux : le benzène, les , l’exposition aux radiations, la stimulation antigénique chronique augmentent l’incidence du MM de 45% en 30 ans.

 **3. Physiopathologie**

 La maladie est liée à l’accumulation ; principalement dans la moelle osseuse, de plasmocytes malins monoclonaux  synthétisant tous la même immunoglobine avec la même chaine légère kappa ou lymda.

 L’origine de la cellule B mère des plasmocytes malins est mal connue, elle présente une ou plusieurs anomalies acquises dans son génome, mais restant apte à migrer dans la moelle osseuse et à se différencier en plasmocyte.

 **Les plasmocytes tumoraux.**

 Ils forment un clone, qui sécrète la même immunoglobine, parfois seulement une chaîne légère, voire même aucune IG ou chaine légère il s’agit du myélome non secrétant

 La sécrétion de la chaîne légère est en relation étroite avec l’insuffisance rénale.

 Les plasmocytes sécrètent ou induisent la sécrétion de cytokines par le microenvironnement (IL-6, IL-1b, TNFα, MIP1α (macrophage inflammatory protein produite), qui stimulent la croissance plasmocytaire mais également la croissance et le recrutement des ostéoclastes. Cette activation excessive de ces ostéoclastes entraine une hyper résorption osseuse (les cytokines sont appelées globalement OAF ou Osteoclast Activating Factors).

 Des modifications de la réponse immune sont observées avec inhibition de la production d’IG normales ou poly clonales responsable de l’hypo gamma globulinémie

**4. CLINQUE**

  Circonstances de découverte et principaux aspects cliniques

Une symptomatologie clinique : altération de l’état général, douleurs osseuses, fractures spontanées.

La découverte fortuite d’un pic d’IG monoclonale lors d’un bilan de contrôle de santé ou de l’exploration pour une autre affection.

**SIGNES CLINIQUES**

 -La symptomatologie clinique est dominée DANS70% des cas par les signes osseux :

 Douleur osseuse localisée ou généralisée rebelle aux antalgiques mineurs.

Fracture pathologique sur un foyer tumoral (os longs, cotes, vertèbres)

Tumeurs osseuses d’apparition tardive touchant essentiellement les os plats

On peut trouver une altération de l’état générale, un amaigrissement ou une pâleur.

-Manifestations neurologiques : sciatalgies et cruralgie par compressions médullaires ou tronculaires par une vertèbre fracturée, ou de la gaine nerveuse directement par la prolifération plasmocytaire par contiguïté avec l’atteinte osseuse.

-Signes d’hyperviscosité: bourdonnements d’oreille, diminution de l’acuité visuelle, diplopie, et risque de coma.

**5. SIGNES BIOLOGIQUES**

 Vitesse de Sédimentation : VS accélérée, souvent >100 mm  la 1ere heure

Si VS normale on doit penser à un myélome à chaînes légères ou non sécrétant.

  -Hémogramme

  Anémie dans 50% des cas, normochrome normocytaire, arégénérative.

  Plaquettes: diminuées dans 20 – 30% des cas au diagnostic (mauvais pronostic)

  Leucocytes : nombre normal ou peu diminué

 Quelques plasmocytes (1-3%) sont retrouvés sur le frottis sanguin chez 15% des patients.

Frottis sanguin: hématies en rouleaux liée à l’hyperprotidémie

 -Myélogramme

 Richesse normale ou un peu diminuée parfois augmentée si envahissement plasmocytaire massif. Plasmocytose > 10%, pouvant atteindre 100%.

 -La PBO est indiquée si la ponction de mo revient normale. Elle objective une infiltration médullaire.

 -Immunophénotype des plasmocytes des gammapathies(CMF).

  Les Plasmocytes normaux et anormaux sont expriment tous les antigènes CD45, CD79a, CD138 + et CD38 +

  En pratique :

 CD38 ET CD138 sont communs à tous les plasmocytes normaux et malins

  Plasmocytes normaux :         CD19+      CD56 -

  Plasmocyte malins :       CD19 – (presque toujours)    CD56+ (70% des cas)

  -Biochimie.

-Electrophorèse des protéines sériques

 Protéines sériques totales: 60 -130 g/L

Le tracé électrophorétique  montre un pic monoclonal pointu, à base étroite, symétrique, en béta ou gamma, associé à une hypo gamma globulinémie.

 NB : dans 20% des cas : tracé normal ou hypo gamma globulinémie isolée qui oriente vers un myélome non secrétant ou un myélome à chaine légère

 -Immunofixation (ou immunoélectrophorèse)**:** pour typer la chaîne lourde d’IG (G, A, D) et la chaîne légère (K, L) et donner un dosage pondéral de L’IG

 *Valeurs normales : IgG = 8-16 g/L    Ig A = 1.5 -4 g/L  IgM = 0.9 - 3 g/L*

-Classement biochimique:

 2/3 des cas sont K et 1/3 Lambda

   Ig G : 60-65% des cas

    Ig A : 20% des cas

 Chaînes légères libres : 15% : absence de pic sérique et chaîne légère produite en excès retrouvée dans les urines

  IgD, MM non excrétant, IgM, IgE (rares ou exceptionnels)

 Biochimie des protéines urinaires :

Protéinurie de Bence Jones : chaîne légère de l’Ig monoclonale appelée aussi protéine thermo soluble de Bence Jones car elle précipite par chauffage des urines à 60-70°C puis se redissout à plus haute température.

 Elle peut être mise en évidence par Immunofixation, qui définit aussi sa nature kappa ou lambda.

 Dans la plupart des cas : > 1g/j ou 1g/L (parfois >10 g/L)

 -Autres examens biologiques

 Calcémie : hypercalcémie > 110 mg/L (2.75 mMol/L) dans 30% des cas (anomalie du métabolisme phosphocalcique, reflet de l’ostéolyse induite par la tumeur)

Créatininémie : Insuffisance rénale si créatininémie > 20 mg/L ou > 175 µmol/L dans 20% des cas

 béta-2 microglobuline sérique : reflète la masse tumorale ; puissant facteur pronostique ( si > 3 mg/L = forte masse tumorale)

 CRP : protéine synthétisée par le foie sous contrôle de l'Il-6 ; son dosage est le reflet indirect de la production d’IL-6 (si > 6 mg/L clone plasmocytaire agressif).

 LDH : augmentées dans 15% des cas ( signe de clone plasmocytaire agressif)

 Hypoalbuminémie : si < 35 g/L (reflet d’un clone agressif).

  Hémostase.

 10-15% des patients avec myélome présentent un saignement au diagnostic : le plus souvent il est lié à la thrombopénie, l'insuffisance rénale, l'hyperviscosité, ou l'interférence entre l'Ig monoclonale et les facteurs de la coagulation.

**6. Diagnostic positif**

 On se base sur les signes cliniques, l’importance quantitative du pic monoclonal et de la plasmocytose médullaire.

 Plasmocytose médullaire  ≥ 10% ou Plasmocytose osseux ou extramédullaire prouvé à la biopsie

Pic monocanal sérique ou urinaire

 Un ou plusieurs des critères suivants  liés au myélome: critères de CRAB

  Hypercalcémie: > 2.75 mmol/L (110 mg/L)

 Insuffisance Rénale: créatininémie > 173 mmol/L (> 20 mg/L), ou clairance de la créatinine < 40 ml/min

Anémie: hémoglobine < 10 g/dl ou au moins 2g/dl en dessous de la limite inférieure de la normale

  Lésions osseuses (Bone disease) : Une ou plusieurs lésions ostéolytiques à l’imagerie

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Stade** | **Critères** | **Survie médiane (mois)** |
| I | b2M\* < 3,5 mg/l et albumine sérique > 35 g/L | 62 |
| II | ni I ni III | 44 |
| III | b2M > 5,5 mg/L | 29 |

b2M\* = Bêta 2 microglobuline

La **classification de Durie et Salmon,** moins utilisée aujourd’hui, regroupait les patients en fonction de la masse tumorale estimée.

**8. FORMES CLINIQUES**

**Plasmocytome solitaire**

Les 4 critères suivants doivent être présent :

  Lésion isolée de l’os ou d’un tissu mou avec évidence de plasmocytes clonaux prouvée par la biopsie

 Moelle osseuse normale avec absence de plasmocytose clonale

 Absence d’anomalie squelettique du rachis et du bassin à l’exception de la tumeur primitive isolée

 Absence de critères CRAB.

 **Plasmocytome solitaire avec envahissement médullaire minime**

 Les 4 critères suivants doivent être retrouvés :

  Lésion isolée de l’os ou d’un tissu mou avec évidence de plasmocytes clonaux prouvée par la biopsie

  Plasmocytose médullaire clonale < 10 %

 Absence d’anomalie squelettique du rachis et du bassin à l’exception de la tumeur primitive isolée

 Absence de critères CRAB

 **Amylose primitive AL.**

 Maladie rare, isolée ou annonciatrice d’un MM, dans laquelle une chaîne ou un fragment de chaîne légère est sécrété en excès, polymérise et forme des dépôts ( substance amyloïde) dans divers organes (rein, cœur, foie, tractus digestif), responsable d’organomégalie, de douleurs, de purpura vasculaire.

 La substance amyloïde est biréfringente au rouge Congo (utilité en histopathologie).

 Pic Ig sérique : rarement visible à l’électrophorèse mais quasi constant après Immunofixation (en  général < 1,5 g/L). Maladie difficile à traiter et de mauvais pronostic.

**Myélome ostéosclérotique ou POEMS syndrome.**

 Il y a ici fibrose et ostéosclérose des lamelles des os au lieu d’une lyse osseuse. Une sécrétion inappropriée de cytokines dont le VEGF (vascular endothelial growth factor) est pour partie responsable des signes : Polyneuropathie, Organomégalie, Endocrinopathie, protéine monoclonale, signes cutanés. Les divers signes sont rarement tous présents simultanément. La Survie est habituellement prolongée (> 10 ans).

  **Leucémie à plasmocytes.**

 Par définition : le nombre de plasmocytes sanguins > 20% si leucocyte < 10 G/L.

 Elle représente 2 – 4 % de l’ensemble des MM.

la Présentation clinique est plus agressive que celle du MM, mais avec moins de lésions osseuses.

 Elle est primitive dans60 % des cas, et secondaire à un MM en fin d’évolution dans 40% des cas.

 L’anémie et la thrombopénie sont fréquentes.

 Immunophénotype plasmocytaire : CD138+, mais souvent CD20+ et CD28+ (plasmocyte plus proliférant).

La leucémie primitive se traite moins bien que le MM et son pronostic est plus péjoratif. La forme secondaire est peu curable.

**9. Diagnostic différentie**

 LLC et LNH secrétant

Affections virales comme les hépatites

Maladies de systèmes

Hépatopathies

Maladie de Waldenstroom:

 Signes neurosensoriels

 Signes d’insuffisance médullaire

 Organomegalie.

 Infiltration lymphoplasmocytaire de la MO

 Pic monoclonal IgM

**Ostéoporose et métastases osseuses de tumeurs solides** présentent des anomalies radiologiques, mais différentes de celles du MM (en outre dans l’ostéoporose : hémogramme normal ; si la MO était réalisée elle serait normale).

En faveur de métastases de tumeur solide à la moelle osseuse: érythromyélémie, ponction et aspiration difficiles (fibrose, remaniements divers), frottis pauvres, présence de cellules tumorales extra hématologique au niveau de la MO.

**10. Evolution** :

La maladie évolue par passage en diverses étapes de rémission (phases de plateau) et de poussées successives avec apparition d’une insensibilité progressive aux traitements, avant l'état d'échappement terminal.

**11. Facteurs pronostiques d’une maladie à fort risque :**

Âge, comorbidités, anomalies cytogénétiques de mauvais pronostic (t (4;14), t (14;16)

  LDH élevée, albumine basse et B2M élevée,Présence de plasmocytes circulants

Absence de réponse au traitement

**12. TRAITEMENT**

 Buts du traitement : améliorer la survie et optimiser la qualité de vie.  On ne traite que les malades ayant un MM symptomatique.

 **Traitement symptomatique :**

Inhibiteurs de la résorption osseuse : Biphosphonate

Prise en charge de fractures pathologiques, d’un syndrome de compression médullaire (urgence neurochirurgicale)

 Transfusion sanguine

 Facteurs de croissance hématopoïétiques

 Prise en charge des complications infectieuses

 Prise en charge d’une insuffisance rénale aiguë ou chronique

 Prise en charge d’une hypercalcémie maligne : réhydratation, corticothérapie, biphosphonates

 **Traitement spécifique :**

 Le traitement de première ligne des sujets jeunes < 65 ans repose sur des triplets comportant des inhibiteurs de protéasome et/ou des imides puis une autogreffe :

- Induction avec 4 ou 6 cures de VCD : Velcade- Cyclophosphamide- Dexaméthasone, incluant un prélèvement de cellules souches périphériques.

-intensification thérapeutique par Melphalan à haute dose et transfusion de cellules souches autologues (autogreffe)

 - traitement de maintenance avec le lenalidomide (Revlimid).

 Le traitement de première ligne des sujets âgéset/ou inéligibles à l’autogreffe repose le plus souvent sur :

En première ligne l’association Revlimid-Dexaméthasone en continu sur 18 mois éventuellement VMP (Velcade- Melphalan -Prednisone) ou VRD (Velcade-Revlimid-Dexaméthasone) puis arrêt ou poursuite jusqu’à progression ou intolérance majeure

 Second option: VCD ou Melphalan-Prednisone- Thalidomide