

Myélome multiple des os (Maladie de Kahler)

Item n° 166 : Diagnostiquer un myélome multiple des os

Lymphopathie maligne B à expression plasmocytaire et à localisation ostéomédullaire

Epidémiologie

-incidence annuelle : 4/100 000 par an

-âge médian : 62 ans

-ratio H/F : 3/2

-étiologie inconnue, rôle de l'exposition aux radiations, au benzène, aux insecticides.

Physiopathologie (à simplement comprendre)

La maladie évolue en plusieurs phases :

-Le début de la maladie est lié à la survenue d'une translocation chromosomique dans une cellule lymphoïde B. Cette translocation primaire juxtapose les promoteurs des gènes de synthèse des IG (IgH : chromosome 14q32, plus rarement IgL) et un oncogène critique sur le chromosome partenaire impliqué dans la translocation (cycline D1 sur le 11, cyclone D3 sur le 6, FGFR3 sur le 4...). Cette translocation constante est responsable de l'immortalisation de cette cellule B.

-Lors de la deuxième étape il va y avoir prolifération lente de cette cellule B pour former un clone de cellules B identiques produisant la même immunoglobuline ; l'immunoglobuline monoclonale. Cette phase est asymptomatique et peut durer plusieurs années. Durant cette phase il y a instabilité chromosomique majeure avec apparition d'anomalies numériques des chromosomes (délétion du chromosome 13...)

-Puis survient la phase active de la maladie liée à l'apparition de nouvelles mutations chromosomiques (N-ras, c-myc, p-53) qui vont augmenter le pouvoir de prolifération des cellules tumorales. Cette prolifération est sous la dépendance de cytokines dont l'IL6 (produite par le stroma médullaire). Ces plasmocytes vont sécréter des cytokines (OAF) qui seront responsables de l'ostéolyse caractéristique de la maladie.

Signes cliniques, biologiques et radiologiques

➤ signes osseux :

- les douleurs sont présentes dans 70% des cas à la phase initiale :

-siège : rachis, côtes, bassin

Diurne et nocturne

-ne cèdent pas au repos ni aux antalgiques banaux

-en rapport avec la lyse osseuse ou les tuméfactions (sternales, costales, claviculaires)

- les radiographies retrouvent

-des lésions lytiques : lacunes à l'emporte pièce associées à une déminéralisation diffuse et parfois des tumeurs

-siégeant sur les os plats (rachis dorsolombaire, crâne, côtes, bassins) ou sur la métaphyse proximale du fémurs ou de l'humérus

- les autres investigations radiologiques

-L'imagerie par résonance magnétique permet au diagnostic d'apprécier, de manière plus sensible que la radiographie, l'étendue de l'atteinte osseuse et médullaire et de

faire le diagnostic de lésions épiderales asymptomatiques ou posant des problèmes de diagnostic différentiel avec un tassement ostéoporotique banal.

-la scintigraphie osseuse au pyrophosphate marqué au technetium n'est pas un examen utile car les lésions purement lytiques ne fixent pas le marqueur (contrairement aux métastases).

➤ Les signes liés à l'immunoglobuline monoclonale

-augmentation de la VS en l'absence d'inflammation

-hyperprotidémie

-l'électrophorèse des protides sériques retrouve un pic étroit migrant dans la zone des gamma ou des béta globulines.

-l'immunoélectrophorèse ou l'immunofixation des protides sériques affirme la nature monoclonale de ce pic et détermine l'isotype de la chaîne lourde (gamma ou alpha) et de la chaîne légère (kappa ou lambda) de l'immunoglobuline monoclonale.

-l'immunoélectrophorèse des urines des 24H permet de détecter les chaînes légères de l'immunoglobuline monoclonale (protéinurie de Bence-Jones) : attention les chaînes légères ne sont pas détectées par la bandelette.

➤ Les signes hématologiques

-anémie centrale hyporégénérative

- pancytopenie dans les formes évoluées (souvent terminales)

-le médullogramme retrouve au moins 10% de plasmocytes souvent atypiques

-En cas de plasmocytose plus faible la biopsie ostéomédullaire (BOM) pourra être réalisée et l'immunocytochimie retrouvera l'immunoglobuline monoclonale dans le cytoplasme des plasmocytes. L'indication d'une BOM reste rare.

Les formes cliniques

➤ Les formes immuno-chimiques

-les myélomes sécrétant une immunoglobuline complète sont les plus fréquents : à IgG (60%), à IgA (20%), à IgD (2%). Le ratio k/l est de 2/1.

-Les myélomes ne sécrétant qu'une chaîne légère libre k ou l (15%) se caractérisent par une hypogammaglobulinémie sur l'électrophorèse des protides sériques, une protéinurie de Bence-Jones massive, une atteinte rénale fréquente.

-les myélomes non sécrétant ou non excréant sont rares. Ils associent lésions osseuses et plasmocytose médullaire sans composant monoclonal sérique ou urinaire. Le diagnostic est fait sur la biopsie.

➤ Le plasmocytome solitaire

C'est une prolifération plasmocytaire unique osseuse ou extra-osseuse (tractus aérodigestif) avec ou sans immunoglobuline monoclonale circulante, sans plasmocytose médullaire. Le diagnostic est fait sur la biopsie. Le traitement par radiothérapie locale suffit. L'évolution vers un myélome est possible.

➤ La leucémie à plasmocytes

Définie par un chiffre absolu de plasmocytes sanguins $>2\ 000/\text{mm}^3$, elle peut correspondre à l'évolution terminale d'un myélome connu ou survenir d'emblée. La survie moyenne est de 6 mois.

*** Le diagnostic de MM est donc parfois difficile selon la présentation : des critères ont été formulés récemment par l'International Myeloma Working Group (IMWG) : voir annexe.**

Les complications :

➤ Les complications osseuses

L'ostéolyse peut entraîner :

-des fractures rachidiennes (avec compression médullaire ou tronculaire), costales, ou au niveau des os longs.

-une hypercalcémie : menace vitale par les complications associées (neurologiques, rénales, digestives et cardiaques)

➤ Les complications rénales

L'atteinte rénale est fréquente et de mécanisme divers

-fonctionnelle par déshydratation ou hypercalcémie

-tubulo-interstitielle par dépôt et catabolisme des chaînes légères (cette lésion de base est la constante du « rein myélomateux »).

-glomérulaire par dépôts d'amylose AL avec syndrome néphrotique (pour cette raison, l'électrophorèse des urines est utile pour discriminer la protéinurie liée aux chaînes légères de la protéinurie liée à l'albuminurie).

-enfin une insuffisance rénale aiguë par précipitation brutale des chaînes légères au niveau des tubes distaux peut survenir. Elle est favorisée par la déshydratation, l'hyperuricémie, un PH urinaire acide, ou l'administration de produits de contrastes iodés à élimination urinaire (UIV, scanner..)

➤ Les infections

Liées à l'hypogammaglobulinémie, elles se traduisent par des pneumopathies à gram + (pneumocoque ++++) et par des viroses (herpès, zona). Elles représentent la première cause de mortalité

➤ Les complications neurologiques

-atteinte médullaire(paraplégie ou quadriplégies) par infiltration épidurale imposant un traitement urgent (chirurgie, radiothérapie, corticoïdes à haute dose) afin de préserver la motricité.

-neuropathies périphériques (liées à un composant monoclonal exprimant une activité antimyéline, liées à des dépôts de substance amyloïde, liées aux traitements)

➤ Le syndrome d'hyperviscosité par hyperprotidémie

Il est rare mais nécessite des plasmaphèreses en urgence. Il associe : céphalées, œdème rétinien, syndrome hémorragique par thrombopathie , coma.

➤ L'amylose

Elle survient dans 15% des cas environ. Elle entraîne des manifestations rénales (syndrome néphrotique), cardiaques (insuffisance cardiaque congestive), digestives (macroglossie, hémorragies), neurologiques (canal carpien, neuropathies périphériques), hématologiques (déficit acquis en facteur X). Le pronostic est sombre.

Les facteurs pronostics

➤ Liés à la masse tumorale

-Elle est définie par : le taux du pic, la calcémie, l'anémie, l'atteinte osseuse.

-La classification de Durie et Salmon, longtemps la plus utilisée, a été remplacée par la classification ISS (Annexe)

➤ Liés à la cinétique tumorale

-nombre de cellules en phase S (labeling index)

-taux d'IL6 (facteur de prolifération)

-taux de CRP (protéine IL6 dépendante)

-taux d'albumine (inversement corrélée à la sécrétion d'IL6)

➤ La bêta-2 microglobuline

-un taux supérieur à 3 mg/l est de mauvais pronostic
 -elle est corrélée à la masse tumorale, à la cinétique tumorale, à la fonction rénale et aux infections

➤ Les anomalies cytogénétiques

-actuellement la délétion du chromosome 13 (50% des cas) est utilisée en routine comme facteur de classification (mauvais pronostic)
 -à l'avenir d'autres anomalies cytogénétiques permettront de classer les myélomes

** Plusieurs classifications ont été proposées pour mesurer l'agressivité d'un MM : celle en cours est le score ISS (2005) décrit en annexe et basée sur la mesure de deux paramètres simples et reproductible : l'albumine et la beta2 microglobuline. Trois groupes sont ainsi définis avec des médianes de survie de 30 à 60 mois (sur la base des traitements classiques).*

Les phases évolutives

➤ La gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS)

La plus fréquente des gammopathies monoclonales (75%)
 Sa fréquence augmente avec l'âge (1% <60 ans, 5% entre 60 et 70 ans, 10% > 80 ans)
 La probabilité d'évolution vers un myélome multiple est de 1% par an
 Aucun facteur ne permet d'identifier les patients qui évolueront vers un myélome
 La surveillance constante sans traitement est donc nécessaire.

Ces MGUS ont une définition stricte :

- composant monoclonal <30 g/l si IgG ou < 20 g/l si IgA
- pas de diminution des immunoglobulines polyclonales
- plasmocytose médullaire < 5%
- pas d'anémie, pas d'hypercalcémie, pas de lésion osseuse

➤ Le myélome de stade I

ils peuvent survenir de novo ou après une phase de MGUS diagnostiquée ou non
 il s'agit de 'vrais' myélomes avec plasmocytose médullaire >10%
 Ils sont en général asymptomatiques et aucun traitement n'est utile à cette phase
 Ils évolueront toujours vers un stade II ou III après un délai très variable (quelques mois à plusieurs années)

➤ Le myélome de stade II/III

Ces MM sont les myélomes à traiter, la médiane de survie est de 4-5 ans, la guérison improbable malgré les traitements intensifs bien que ces derniers aient significativement amélioré la qualité de la réponse, la durée de la réponse et la survie..

Traitements

➤ Bases

- Seuls doivent être traités les myélomes symptomatiques stades II et III ou I
- Les traitements symptomatiques sont essentiels
- les traitements intensifs ont considérablement amélioré la survie et la qualité de vie
- la compréhension des mécanismes moléculaires de la cinétique tumorale a permis l'identification de cibles thérapeutiques spécifiques et l'élaboration de médicaments très actifs en cours d'évaluation qui vont bouleverser le pronostic de la maladie

➤ Moyens

- Symptomatiques

- la douleur : antalgiques majeurs toujours, radiothérapie localisée parfois
- hypercalcémie : biphosphonates (ils ont révolutionné la prise en charge de ces malades, hyperhydratation, corticothérapie, éventuellement thyrocalcitonine.

- les infections : antibiothérapie ciblée sur les gram+, perfusions de gammaglobulines
- l'anémie : transfusions et érythropoïétine recombinante
- l'hyperviscosité : échanges plasmatiques
- traitement chirurgical d'une lésion osseuse menaçante ou compressive
- prévenir l'insuffisance rénale : hydratation alcaline, hypo-uricémiants, éviter les néphrotoxiques
- traiter l'insuffisance rénale : hémodialyse

- Spécifiques

- La chimiothérapie conventionnelle associant alkeran et solupred a été longtemps la référence avec des résultats décevants tant en terme de réponse que de survie.
- L'autogreffe de cellules souches hématopoïétique précédée d'une chimiothérapie intensive a été introduite dans les années 90 chez les patients de moins de 65 ans. Cette stratégie a constitué un premier progrès considérable en démontrant que le MM est une maladie chimiosensible et surtout que la durée de réponse et la survie sont liées au niveau de réduction tumorale. Ce constat a changé l'approche thérapeutique jusque là limitée à une perspective palliative à court terme.
- Ces progrès ont été facilités par l'introduction à partir des années 2000 de molécules bioactives telles que thalidomide et dérivés (Revlimid), inhibiteur du protéasome (Velcade) et les multiples combinaisons qui en résultent.

➤ Résultats et indications

- Chez les sujets de moins de 65 ans, le traitement comprend une première ligne basée sur l'utilisation de combinaison type Velcade + Dexaméthasone ou Revlimid + Dexaméthasone, complétée par une intensification par autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, suivie ou non d'un traitement d'entretien.
- Chez les sujets plus âgés, le traitement de référence conventionnel = association melphalan + solupred + thalidomide. Dans cette indication, l'association Revlimid + Dexaméthasone est en cours d'évaluation.

Mots-clés : tryptique clinique (os, hématologie, rein) ; complications (fractures, insuffisance médullaire, insuffisance rénale, hypercalcémie, épidurite) ; diagnostic basé sur le myélogramme ; pronostic transformé par les nouveaux médicaments.

ANNEXES : les classifications :Critères diagnostiques : **IMWG**Critères d'agressivité : **score ISS*****IMWG diagnostic criteria***

In 2003, the International Myeloma Working Group^[1] agreed on diagnostic criteria for symptomatic myeloma, asymptomatic myeloma and **MGUS** (monoclonal gammopathy of undetermined significance):

Symptomatic myeloma

1. Clonal plasma cells >10% on [bone marrow biopsy](#) or (in any quantity) in a biopsy from other tissues ([plasmacytoma](#))
2. A [monoclonal](#) protein ([paraprotein](#)) in either [serum](#) or [urine](#)
3. Evidence of end-organ damage (*related organ or tissue impairment*, ROTI):
 - [Hypercalcemia](#) (corrected calcium >2.75 mmol/L)
 - [Renal insufficiency](#) attributable to myeloma
 - [Anemia](#) (hemoglobin <10 g/dL)
 - Bone [lesions](#) (lytic lesions or [osteoporosis](#) with compression fractures)
 - Frequent severe [infections](#) (>2 a year)
 - [Amyloidosis](#) of other organs
 - [Hyperviscosity syndrome](#)

Asymptomatic myeloma:

4. Serum paraprotein >30 g/L AND/OR
5. Clonal plasma cells >10% on bone marrow biopsy AND
6. NO myeloma-related organ or tissue impairment

Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS):

7. Serum paraprotein <30 g/L AND
8. Clonal plasma cells <10% on bone marrow biopsy AND
9. NO myeloma-related organ or tissue impairment

Related conditions include *solitary [plasmacytoma](#)* (a single tumor of plasma cells, typically treated with irradiation), *plasma cell [dyscrasia](#)* (where only the antibodies produce symptoms, e.g. AL [amyloidosis](#)), and [POEMS syndrome](#) (peripheral neuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal plasma cell disorder, skin changes).

Staging ISS (International Staging System)

The International Staging System (ISS) for myeloma was published by the International Myeloma Working Group in 2005:^[4]

- Stage I: [β₂-microglobulin](#) (β₂M) < 3.5 mg/L, [albumin](#) ≥ 3.5 g/dL
- Stage II: β₂M < 3.5 and albumin < 3.5; or β₂M ≥ 3.5 and < 5.5
- Stage III: β₂M ≥ 5.5