

MYELOMES

I - DEFINITION

Prolifération plasmocytaire maligne (moelle osseuse) marquée par une ostéolyse, un déficit de l'immunité humorale, parfois une insuffisance médullaire.

Sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale responsable de diverses manifestations : rénales, neurologiques, amylose ...

II - INCIDENCE

4 cas/an/10⁵ habitants

10% des hémopathies malignes/1% des cancers

Pic de fréquence à 67 – 70 ans

2% des patients ont < 40 ans au diagnostic

3% des patients ont > 80 ans.

III – ONCOGENESE

Reste à préciser

L'épidémiologie est méconnue

Il existe des formes familiales mais pas de facteur génétique prédisposant identifié.

Nombreuses études en cours : Caryotype – FISH interphasique

- Fréquentes anomalies chromosomiques
- Aneuploïdies très fréquentes
- Anomalie 14q32 fréquente : 14q32 ⊕ avec t (4-14) + T (14-16) souvent associée avec 2 facteurs de mauvais pronostic (B2 microglobuline élevée + DEL 13q)
 - 30% à 40% DEL 13q ⊕ par FISH
 - Mauvais pronostic pour la survie sans progression et pour la survie globale
 - DEL 13q + : survie médiane de 27 mois
 - DEL 13q - : survie médiane de 65 mois

IV – PHYSIOPATHOLOGIE

1) Synthèse d'une immunoglobuline monoclonale

- ⇒ Dans la majorité des cas : synthèse d'une immunoglobuline entière : les chaînes légères sont synthétisées en excès et excrétées sous forme de chaînes légères libres (Bence Jones)
- ⇒ Chaînes légères isolées
- ⇒ L'immunoglobuline est impliquée dans certaines manifestations, lésions tissulaires
 - Activité auto.Ac
 - Dépôts intra-tissulaires de CL
 - Dépôts de fibrilles amyloïdes
 - Atteinte tubulaire rénale

2) Autres conséquences de la prolifération plasmocytaire

- Déficit de l'immunité humorale
- Insuffisance médullaire
- Hyper résorption osseuse

Il existe une hyper résorption ostéoclastique avec une faible ostéoformation. Rôle de facteurs solubles : OAF (ostéoclast Activating Factor) : IL 6 – IL 1 - TNF β - TGF β synthétisés par les plasmocytes tumoraux.

V – DIAGNOSTIC

A) Circonstances de découverte

- Douleurs osseuses - fractures
- Problèmes infectieux
- Anomalies biologiques +++
- Complications neurologiques, rénales.

B) Manifestations osseuses

1/ Cliniques

- ⇒ Douleurs osseuses :
 - Variables (horaire - intensité)
 - Rachis - bassin
- ⇒ Fractures pathologiques :
 - Spontanément - effort minime
 - Tassements vertébraux
 - Compression médullaire
 - Os longs
- ⇒ Tumeurs osseuses :
 - Sternum, ≠ plasmocytomes osseux

2/ Radiologiques

- ⇒ Lésion lytique à l'emporte pièce sans condensation périphérique (voûte du crâne, os longs, bassin)
- ⇒ Déminéralisation diffuse +/- géodes.
- ⇒ Fractures, tassements vertébraux.
- ⇒ Bilan radiologique complet +/- TDM : avec IRM

La scintigraphie osseuse n'a pas d'intérêt.

A) Autres manifestations cliniques :

- ⇒ Altération de l'état général (stades avancés)
- ⇒ Fièvre spécifique exceptionnelle
- ⇒ Pas d'organomégalie
- ⇒ liées aux complications.

B) Signes biologiques :

- Hémogramme

Anémie fréquente : multifactorielle (insuffisance médullaire - rénale)
Leucopénie et/ou thrombopénie + rares
Plasmocytose sanguine.

- VS accélérée > 100

Sauf myélome CL ou non sécrétant

- Anomalies protéiques

Electrophorèse des protéides :

- Elévation de la protéidémie
- Gammopathie monoclonale (pic élevé à base étroite) sauf CL et myélome non sécrétant.

Immunofixation :

- Type de l'Ig monoclonale (IgG > IgA > CL)
Pas d'intérêt dans le suivi du myélome

Dosage pondéral :

- Diminution des autres classes d'Ig

Examens urinaires :

- Protéinurie des 24H
- Immuno-électrophorèse urinaire ⇒ CL

3/ Moëlle osseuse

Le myélogramme retrouve la plasmocytose médullaire (> 10%) d'aspect anormale.

Parfois l'infiltration plasmocytaire étant de répartition inégale, il faut réaliser une biopsie médullaire.

VI- COMPLICATIONS

Parfois révélatrices, ailleurs surviennent dans l'évolution d'un myélome connu.

1) Osseuses

Fractures, tassements, compression médullaire, source d'autres complications.

2) Hypervolémie - hyperviscosité

Fonction du taux d'immunoglobuline monoclonale et de l'agrégabilité des immunoglobulines.

Se traduit par : Saignements muqueux

Vertiges, céphalées

Syndrome confusionnel □ coma

Baisse de l'acuité visuelle, auditive.

3) Hypercalcémie

Non corrélée à l'importance des lésions

Se traduit par :

Troubles digestifs

Polyurie, polydipsie

Troubles de la vigilance

4) Rénales

Généralement progressive à diurèse conservée liée à une tubulopathie. Parfois aiguë.

Favorisée par :

Déshydratation

Hypercalcémie, hyperuricémie

Injection de produit de contraste iodé

Infection

Amylose

5) Neurologiques

- Compression médullaire
- Troubles confusionnels
- Neuropathies périphériques.

6) Infections

Favorisées par :

- La baisse des Ig polyclonales
- L'effet des thérapeutiques
- L'alitement, les fractures de côtes

7) Amylose

- 5 a 10% des myélomes se compliquent d'amylose
- Manifestations : Neurologiques, cardiaques
 Pulmonaires, rénales
- Facteur d'évolution défavorable.

VII- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

1) Gammapathie monoclonale

a) MGUS (Monoclonal Gammopathie of Undetermined Significance)

En faveur :

- Taux faible du pic monoclonal
- Absence de lésion osseuse
- Normalité des Ig polyclonales
- Moelle, fonction rénale et calcémie normales
- Plasmocytose moelle < 10%
- Non évolutive dans le temps.

b) Gammapathie monoclonale associée

- Lymphome, leucémie lymphoïde chronique
- Maladie de Waldenström
 - Prolifération lympho-plasmocytaire
 - IgM monoclonale
- Maladie des chaînes lourdes alpha
 - Population du pourtour méditerranéen
 - Infiltration plasmocytaire digestive

2) Hypergammaglobulinémie polyclonale

Pas d'indication de polychimiothérapie en 1^{ère} ligne.

IFM 95-01 : comparaison de quatre traitements d'induction chez patients de 65 à 75 ans.

- Médiane de survie sans progression : 20 mois

- Médiane de survie de 30 mois

⇒ ALEXANIAN : la référence

- DEXAMETHASONE forte dose

Pas d'intérêt et survie sans progression inférieure

INTERFERON : Aucune indication

B/ Biphosphonates

Inhibiteurs de la résorption ostéoclastique

Efficaces et bien tolérés

Diminution des complications osseuses

Doivent être prescrits dès le diagnostic, en association avec la chimiothérapie

Le choix : Clodronate per os

Pamidronate IV (2 à 3H)

Zoledronate IV (10 mn)

C/ THALIDOMIDE

Progrès thérapeutique significatif des 30 dernières années

Myélome en rechute : 40% de réponse

Seul ou en association avec MP

Effets secondaires : Somnolence, constipation

Thrombose
Hypothyroïdie
Neuropathie périphérique

Dosage : 100 à 400 mg

Doses faibles (100 mg) probablement efficaces, en association avec ALEXANIAN (protocole en cours)

D/ Traitement intensif chez les sujets âgés

La référence chez les « sujets jeunes » d'âge inférieur à 65 ans

Possibilités d'intensification dans la tranche d'âge 65 à 75 ans ; pas de différence avec sujets < 65 ans en terme de toxicité, survie, etc, mais en pratique la majorité des patients a entre 65 et 70 ans.

Protocole en cours comparant chez les sujets de 65 à 75 ans

→ ALEXANIAN

→ ALEXANIAN-THALIDOMIDE

→ Intensification greffe (avec adaptation des doses)

E/ Traitement symptomatique

a) Traitement de la douleur

- Antalgiques - Irradiation
- Immobilisation
- Biphosphonates IV ou Per-os

b) Hypercalcémie

- Hydratation - Corticothérapie
- Biphosphonates intra-veineux

c) Insuffisance rénale

- Bonne hydratation
- Attention aux produits de contraste iodé
- Traitement d'une hypercalcémie/hyperuricémie

d) Hyperviscosité ⇒ Plasmaphèreses

e) Complications neurologiques

Ex : geste de décompression