

Myélome multiple

Item 166 - Module 10

Objectif : Diagnostiquer un myélome multiple des os (+ Principes du traitement)

Le myélome multiple (MM) ou maladie de Kahler est une hémopathie maligne caractérisée par le développement d'un clone de plasmocytes tumoraux envahissant la moelle hématopoïétique. Le MM représente 1% de l'ensemble des cancers et 10% des hémopathies malignes. En France, le nombre de nouveaux cas par an se situe entre 3 000 et 3 500. L'incidence s'accroît avec l'âge et l'âge moyen au diagnostic est d'environ 65 ans. Le myélome n'existe pas chez l'enfant. Le MM peut être précédé d'un état "prémyélomateux" nommé dysglobulinémie (ou gammopathie) monoclonale d'origine indéterminée (ou d'apparence bénigne) ou MGUS (monoclonal gammopathy of undetermined significance). Les causes du MM sont inconnues.

DIAGNOSTIC POSITIF

Dans la forme habituelle, le MM associe infiltration plasmocytaire médullaire, présence d'une immunoglobuline monoclonale dans le sérum et/ou les urines, et atteinte osseuse.

■ **Signes cliniques**

- ***Le diagnostic de MM est évoqué de plus en plus souvent (au moins 20% des cas) chez un patient asymptomatique***, par exemple lors d'un bilan de santé, de l'exploration d'une augmentation de la vitesse de sédimentation (VS) ou suite à une électrophorèse des protéines sériques (EPS) anormale.
- ***Lorsque le MM est symptomatique***, c'est souvent l'altération de l'état général et les douleurs osseuses qui dominent le tableau clinique. Les douleurs osseuses sont présentes au diagnostic chez 70% des patients et intéressent habituellement le squelette axial (rachis, côtes, bassin). Elles nécessitent volontiers le recours aux antalgiques majeurs et retentissent sur les capacités fonctionnelles des patients. Les fractures pathologiques (dites aussi spontanées) sont fréquentes. Les tuméfactions osseuses (plasmocytomes) sont possibles.

- *L'anémie* peut être révélatrice.
- *Les complications peuvent être inaugurales*, en particulier l'insuffisance rénale, l'hypercalcémie, les complications osseuses ou infectieuses, plus rarement une compression médullaire ou un syndrome d'hyperviscosité.
- *Le MM n'est pas, en dehors de sa phase terminale, une maladie fébrile.*
- *Habituellement, il n'existe pas de tuméfactions des organes hématopoïétiques.*

■ Signes biologiques

- *La VS est souvent très augmentée (>100 mm).* Hors contexte infectieux ou inflammatoire avéré, elle doit faire évoquer le diagnostic de MM et faire compléter le bilan en ce sens. Parfois, la VS est peu augmentée, voire normale ; c'est le cas dans les MM à chaînes légères, non excrétaux, ou lorsque la protéine monoclonale précipite à basse température (cryoglobuline). La mesure itérative de la VS dans le suivi des patients n'a pas de réel intérêt.
- *L'hémogramme peut être normal.* L'anomalie la plus fréquente est une anémie normochrome, normocytaire, arégénérative. Des rouleaux érythrocytaires sont observés sur le frottis. De multiples mécanismes peuvent expliquer l'anémie : la prolifération plasmocytaire médullaire, l'insuffisance rénale, un déficit relatif en érythropoïétine, une suppression de l'érythropoïèse médiée par les cytokines, un phénomène d'hémodilution, et ultérieurement les traitements administrés. La leucopénie et la thrombopénie sont rares et de mauvais pronostic, reflétant une masse tumorale importante. Au cours de l'évolution, l'insuffisance médullaire peut s'installer jusqu'à une pancytopénie franche, résultat de l'augmentation de la masse tumorale et aggravée par les chimiothérapies reçues. Il est exceptionnel d'observer, au diagnostic, des plasmocytes circulants.
- *Anomalies protéiques*

La protidémie totale est souvent élevée, du fait de l'existence d'une immunoglobuline monoclonale. La réalisation d'une électrophorèse et d'une immunofixation (ou d'une immunoélectrophorèse) des protéines sériques et urinaires (EPU) est indispensable.

Dans 80% des cas, l'EPS mettra en évidence un pic étroit correspondant à une protéine monoclonale de type IgG ou IgA migrant dans la zone des gammaglobulines, des bêta-

globulines, plus rarement des alpha-2-globulines (figure 1). Parfois, il n'existe pas d'aspect de pic étroit à l'EPS. Cette situation correspond surtout au MM à chaînes légères où l'anomalie sérique usuelle est une hypogammaglobulinémie, souvent sévère. Rarement, l'absence de pic étroit sur l'EPS correspondra à un MM non excrétant ou non sécrétant. L'EPS pourra être complétée par le dosage pondéral des immunoglobulines qui retrouvera l'augmentation de l'immunoglobuline monoclonale et souvent l'effondrement des autres classes d'immunoglobulines (par exemple, l'effondrement des IgA et des IgM dans un MM d'isotype IgG).

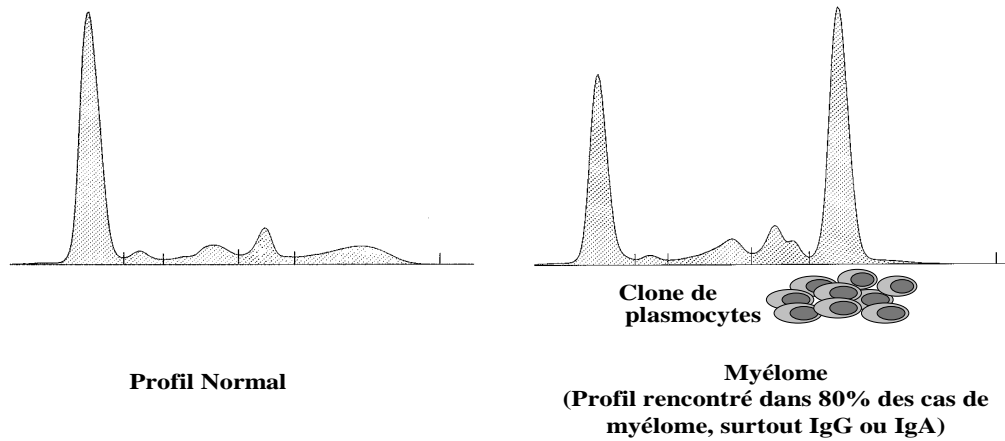
L'immunofixation ou l'immunoélectrophorèse des protéines sériques permettra de typer la protéine monoclonale, pour sa chaîne lourde et sa chaîne légère. Environ 55% des MM sont d'isotype IgG, 25% d'isotype IgA, 15% sont de type urinaire pur (à chaînes légères) et les 5% restants sont constitués de variants rares. Concernant les chaînes légères, le type kappa est deux fois plus fréquent que le type lambda. De la même façon seront réalisées une électrophorèse et une immunofixation (ou une immuno-électrophorèse) des protéines urinaires. Dans 90% des cas, elle mettra en évidence une protéinurie à chaînes légères dénommée protéinurie de Bence Jones et l'immunofixation en précisera le type, kappa ou lambda.

Le dosage des chaînes légères libres du sérum, examen récent, est utile dans la prise en charge des MM non ou peu excrétants et des MM à chaînes légères.

Les EPS et EPU sont des éléments très importants du suivi thérapeutique. Il est en revanche inutile de multiplier les immunofixations, l'isotype de la protéine monoclonale ne se modifiant pas au cours de l'évolution.

Figure 1

Electrophorèse des protéines sériques



- *Le myélogramme est nécessaire pour établir le diagnostic.* Il met en évidence une infiltration plasmocytaire qui représente plus de 10% des éléments nucléés. Des anomalies morphologiques des plasmocytes peuvent être observées mais elles ne sont pas indispensables au diagnostic (figure 2). Le myélogramme permet l'analyse cytogénétique de la moelle osseuse qui fournit d'importantes informations pronostiques. La biopsie ostéo-médullaire est nécessaire si le myélogramme n'est pas contributif.

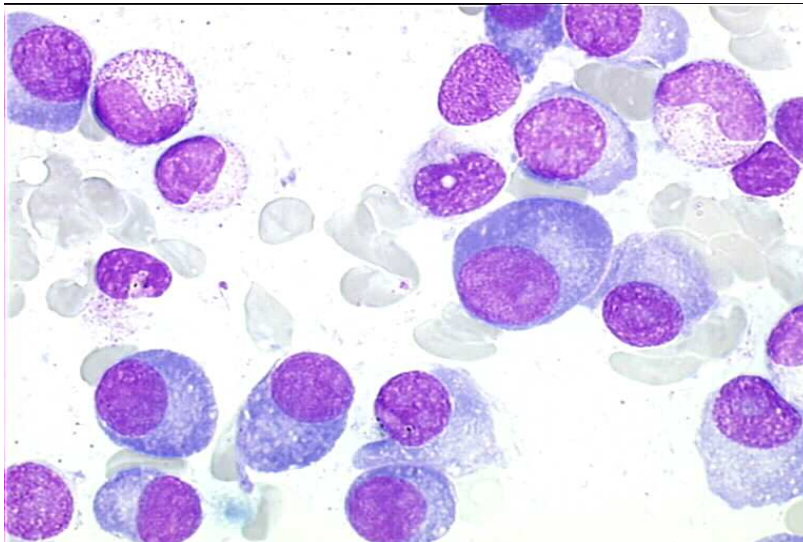


Figure 2 : Les plasmocytes sont aisément reconnaissables par leur cytoplasme très basophile et leur noyau ovalaire et excentré dans la cellule. On note ici une certaine hétérogénéité de taille ; le plasmocyte au centre présente une chromatine fine et un nucléole. L'infiltration plasmocytaire médullaire est souvent partielle (persistance de cellules de la lignée granulocytaire).

- ***Autres éléments biologiques du bilan initial***

Ils ont pour but :

- de rechercher une complication: état de la fonction rénale par dosage de la créatinine sérique, dosage de la calcémie pour dépister l'hypercalcémie. Ces deux paramètres seront très régulièrement réévalués dans le suivi des patients.

- d'apprécier le pronostic (Tableau 1). En pratique courante, il s'agit des dosages de la bêta-2-microglobuline sérique ($\beta 2m$), de la C-réactive protéine (CRP) et de la lactico déshydrogénase (LDH). Il faut y ajouter le dosage de l'albumine sérique, en fait rendu avec l'EPS.

De façon rare sont observés des troubles d'hémostase avec manifestations hémorragiques (syndrome d'hyperviscosité générant une thrombopathie fonctionnelle, exceptionnellement des troubles de coagulation).

- **Signes radiologiques**

- ***Techniques radiologiques***

Tout patient suspect de MM doit avoir un bilan radiologique osseux, la radiologie conventionnelle restant la référence. Le bilan comprend des clichés du crâne, rachis complet, bassin, thorax et grils costaux, humérus et fémurs. Une douleur osseuse brutale justifiera à tout moment la réalisation d'une nouvelle radiographie sur le site douloureux. Il n'est pas indiqué d'effectuer de scintigraphie osseuse. En revanche, l'imagerie en résonance magnétique nucléaire (IRM) peut être utile. La plupart des équipes la réservent à deux situations. 1) L'expertise des MM à faible masse tumorale où il n'existe pas de lésions osseuses en radiologie conventionnelle. 2) Le diagnostic des complications ostéo-neurologiques, compressions médullaires ou radiculaires. L'IRM précise au mieux l'état du mur postérieur de la vertèbre, l'existence d'une épидурite, l'état du cordon médullaire... Moins fréquemment, il peut exister une indication d'examen tomodensitométrie osseux. Le bilan radiologique osseux sera répété lors du suivi, généralement à un rythme annuel.

- ***Aspect des lésions (figure 3)***

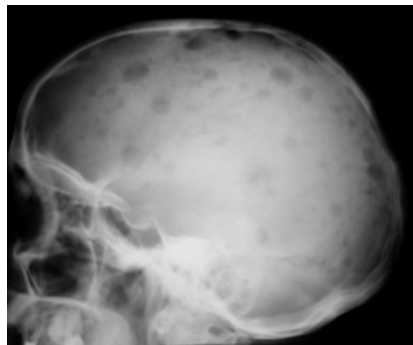
Les signes radiologiques essentiels sont l'ostéoporose (ostéopénie), les lésions ostéolytiques (géodes ou lacunes) et les fractures. Ces anomalies sont souvent associées mais il est des cas où l'ostéoporose seule existe, difficile à différencier d'une ostéoporose commune. 10 à 20% des patients n'ont pas de lésions osseuses en radiologie standard. Chez ces patients,

l'IRM mettra en évidence des lésions myélomateuses dans 50% des cas, définissant un groupe de patients dont la progression se fera plus rapidement vers un stade plus avancé. Certains patients présentent des lésions osseuses radiologiques qui sont cliniquement asymptomatiques.

L'ostéolyse peut toucher tout le squelette mais prédomine là où l'hématopoïèse est plus active, notamment le rachis, les côtes, le sternum, le crâne et les extrémités proximales des fémurs et humérus. Au rachis, l'aspect est volontiers celui d'un tassement en galette. Sur les os longs, courts et plats, on retrouve, avec ou sans fracture, les géodes dites à l'emporte-pièce (c'est-à-dire sans liseré de condensation périphérique).

D'une façon plus générale, l'étendue des lésions osseuses est un facteur pronostique, pris en compte dans la classification pronostique de Durie et Salmon. La reminéralisation sous traitement des lésions osseuses spécifiques est très rare, y compris chez les patients répondeurs au traitement.

Figure 3.



Lésions ostéolytiques à l'emporte pièce de taille et de forme sensiblement identiques. Erosion endostée de la corticale par l'une des lésions ostéolytiques au fémur



Plasmocytome avec l'aspect caractéristique d'évidement vertébral contrastant avec la préservation intralésionnelle de travées osseuses et l'épaississement cortical de la face antérolatérale du corps vertébral.

■ **Formes cliniques**

1. Plasmocytomes solitaires

Il est recommandé de ne retenir dans ce cadre que les patients présentant une lésion ostéolytique plasmocytaire avec l'absence d'infiltration plasmocytaire médullaire en dehors de ce site, des radiographies osseuses et une IRM normale en dehors de l'unique lésion lytique et l'absence ou un taux faible de protéine monoclonale sérique et/ou urinaire, sans effondrement des autres classes d'immunoglobulines. Considérant ces critères, cette forme clinique tend aujourd'hui à devenir de plus en plus rare. La radiothérapie localisée est le traitement de choix, venant souvent compléter une exérèse chirurgicale plus ou moins complète. L'évolution se fera souvent vers l'apparition de nouvelles lésions lytiques ou un authentique MM, dans un délai de 3 à 5 ans, avec une médiane de survie d'environ 10 ans. Il existe aussi des plasmocytes solitaires extra-osseux, souvent développées au niveau des voies respiratoires ou digestives supérieures (nasopharynx, sinus). Leur traitement repose aussi sur la radiothérapie localisée mais le pronostic est meilleur du fait d'une moindre tendance à la dissémination.

2. Formes selon l'immunoglobuline monoclonale

Le MM à chaînes légères isolées se complique volontiers d'insuffisance rénale. Les MM IgD (2% des cas) sont presque toujours de type lambda, avec insuffisance rénale, hypercalcémie et amylose, de mauvais pronostic. Il existe aussi des MM non excréteurs (2% des cas), biclonaux, d'exceptionnels MM IgM ou IgE et des MM où la protéine monoclonale précipite à basse température (cryoglobuline).

3. Myélomes ostéocondensants

Ces très rares MM s'associent à une polyneuropathie dans 30 à 50% des cas, alors que celle-ci est rare (3%) dans la forme habituelle du MM. Cette polyneuropathie, sensitivo-motrice, diffuse et progressive, s'intègre parfois dans le cadre plus général d'un syndrome POEMS (P : polyneuropathie, O : organomégalie, E : endocrinopathie, M : protéine monoclonale, S : lésions cutanées (skin)).

4. Myélomes asymptomatiques

Ils sont dits aussi indolents, à faible masse tumorale ou au stade I de la classification pronostique de Durie et Salmon (ces termes désignent des entités proches sinon identiques).

Ils évolueront vers des formes symptomatiques et lytiques, avec des temps jusqu'à progression variables, parfois de plusieurs années.

5. Leucémie à plasmocytes

La présentation clinique est proche de celle d'une leucémie aiguë avec anémie et thrombopénie sévères, plasmocytose sanguine supérieure à $2 \times 10^9/L$, hépatosplénomégalie et fièvre. Le pronostic reste dramatique malgré les traitements actuels.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

- Le diagnostic de MM est en règle facile à établir.
- Parfois, les lésions osseuses feront discuter une ostéoporose commune sévère ou un cancer secondaire des os mais le myélogramme et l'étude du sérum et des urines établiront le diagnostic. La maladie de Waldenström (composant monoclonal IgM), les exceptionnelles maladies des chaînes lourdes, l'amylose primitive et la maladie des dépôts de chaînes légères ne posent pas de problème diagnostique. Il en est de même des immunoglobulines monoclonales associées aux lymphomes malins non hodgkiniens, à la leucémie lymphoïde chronique, aux déficits immunitaires ou rencontrées de façon transitoire au décours d'épisodes infectieux ou de vaccinations.
- Le problème de diagnostic différentiel réel se situe entre les dysglobulinémies monoclonales de signification indéterminée (MGUS) et les MM à faible masse tumorale. Aucun moyen simple ne permet à ce jour de certifier le caractère bénin d'une dysglobulinémie monoclonale. Seule l'évolution permettra de trancher, l'expansion plasmocytaire médullaire et l'élévation de la protéine monoclonale, a fortiori l'apparition de lésions ostéolytiques et de signes cliniques signant le diagnostic de MM. En pratique, certains éléments simples ont valeur d'orientation. Les MGUS ont un taux d'immunoglobuline monoclonale plutôt faible (inférieur à 20g/L pour l'IgG, à 10g/L pour l'IgA), une protéinurie de Bence Jones nulle ou faible (inférieure à 300 mg/24h), une plasmocytose médullaire faible (inférieure à 10%) faite de plasmocytes non dystrophiques. Bien entendu, il n'existe ni douleurs osseuses ni lésions ostéolytiques et le patient ne présente ni anémie, ni insuffisance rénale ou hypercalcémie (sauf à considérer que ces anomalies aient une autre étiologie).

FACTEURS PRONOSTIQUES

Les principaux facteurs de mauvais pronostic sont rapportés dans le Tableau 1. Une $\beta 2m$ sérique élevée, des anomalies chromosomiques des plasmocytes malins, notamment les translocations t(4 ;14) et la délétion 17p, une albumine sérique basse, constituent les facteurs pronostiques essentiels. Les divers facteurs pronostiques se retrouvent, en partie, dans la classification historique de Durie et Salmon (Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Cancer 1975; 36:842-54 – téléchargeable librement sur le [site du journal](#)) et, plus récemment, dans l'index pronostique international (Greipp PR et al. International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol 2005; 23(15):3412-20. Consultable librement sur le [site du journal](#)). (Tableau 2)

Tableau 1. PRINCIPAUX FACTEURS DE MAUVAIS PRONOSTIC

Liés à l'hôte	Age élevé
Liés à la tumeur	
Masse tumorale	$\beta 2m$ sérique élevée Hémoglobine basse/Thrombopénie Calcémie élevée Lésions lytiques étendues Créatinine sérique élevée Plasmocytose médullaire élevée
Malignité intrinsèque	Anomalies chromosomiques** (t(4;14), del(17p), -13/13q-, hypodiploïdie) Albumine sérique basse CRP élevée LDH élevée Cytologie plasmoblastique**
Traitement	Chimiorésistance

** Analyses réservées à des laboratoires très spécialisés.

Tableau 2. INDEX PRONOSTIQUE INTERNATIONAL

Stade I

$\beta_2m < 3,5\text{mg/L}$ et albumine $\geq 35\text{g/L}$

Stade II

$\beta_2m < 3,5\text{mg/L}$ et albumine $< 35\text{g/L}$

ou $\beta_2m \geq 3,5\text{mg/L}$ et $< 5,5\text{mg/L}$

Stade III

$\beta_2m \geq 5,5\text{mg/L}$

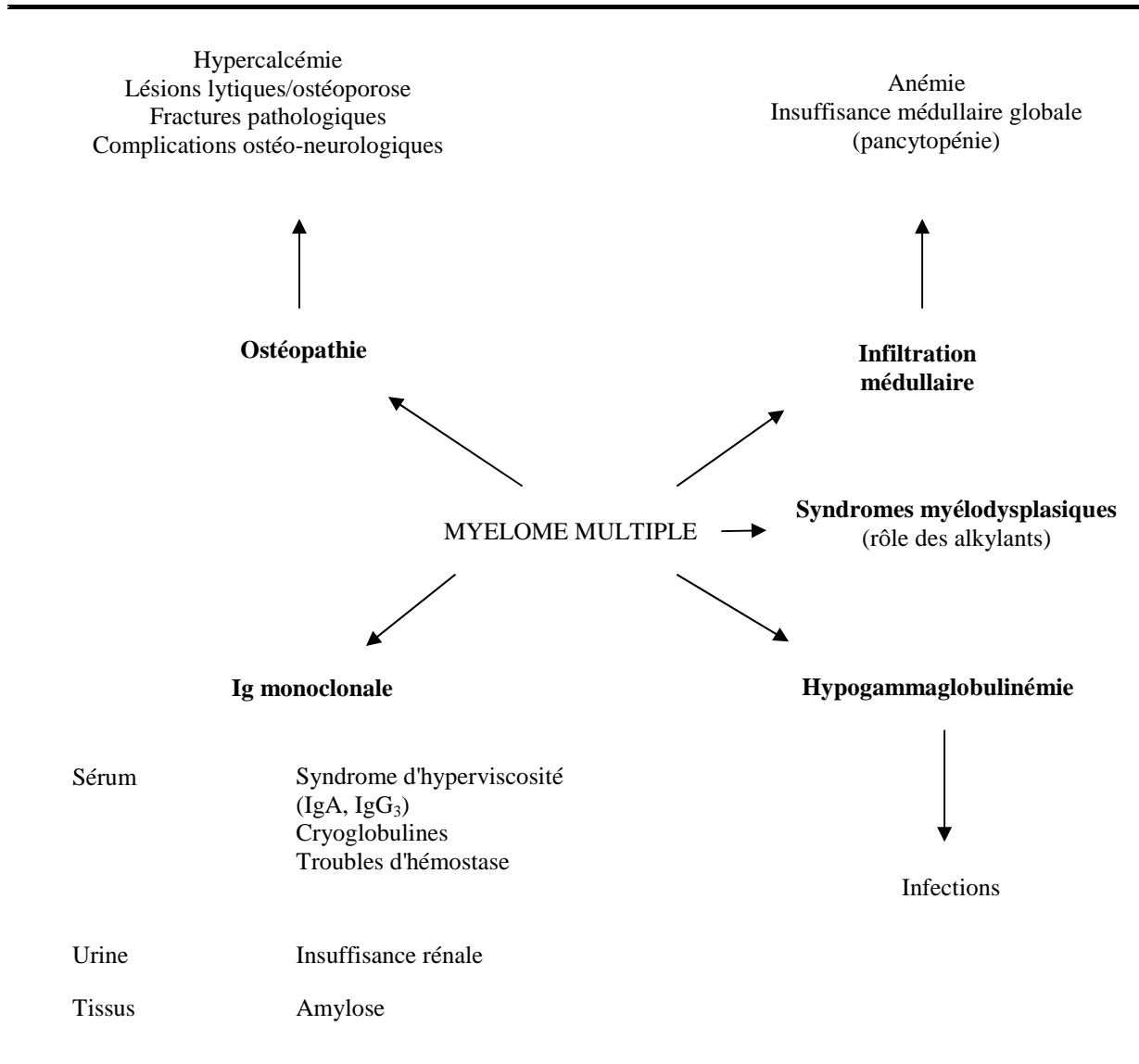
La survie médiane dans les stades I – II – III est respectivement de 62, 44 et 29 mois.

COMPLICATIONS

Elles sont détaillées dans le Tableau 3.

- Les complications osseuses, fractures pathologiques, compressions radiculaires ou médullaires et l'hypercalcémie sont fréquentes.
- 50% des patients développeront une insuffisance rénale au cours de leur maladie. L'insuffisance rénale est surtout le fait d'une tubulopathie liée à la toxicité des chaînes légères d'immunoglobulines.
- Les infections sont la première cause de décès des patients atteints de MM. Elles sont favorisées par le déficit des classes normales d'immunoglobulines et leur risque est majoré par la chimiothérapie (phases de neutropénie). Les infections les plus redoutables sont les pneumopathies (également favorisées par les fractures costales et les tassements vertébraux, responsables d'une insuffisance respiratoire restrictive) et les septicémies. Tous les germes peuvent être en cause, avec une prédominance des cocci gram+ (pneumocoques) et des bacilles gram- (infections favorisées par la chimiothérapie).
- Le syndrome d'hyperviscosité est rare dans le MM.
- L'amylose s'observe dans 5 à 15% des MM avec des manifestations neurologiques (neuropathie périphérique), rénales, cardiaques et synoviales (syndrome du canal carpien).
- Les syndromes myélodysplasiques secondaires sont rares (2 à 3% des cas), favorisés par l'usage prolongé des alkylants.

Tableau 3. COMPLICATIONS DU MYELOME



TRAITEMENT

■ **Traitement antitumoral**

1. Patients concernés

Il est admis que les MM asymptomatiques, à faible tumorale (stade I de Durie et Salmon), ne justifient pas la mise en route immédiate d'une chimiothérapie. Ces patients feront l'objet d'une surveillance clinique et biologique attentive, la chimiothérapie devenant indiquée en cas d'évolutivité vers un MM symptomatique (stade II ou III de Durie et Salmon).

Les MM symptomatiques, habituellement stades II ou III de Durie et Salmon, justifient d'emblée la prescription d'une chimiothérapie. l'âge très avancé ne doit pas être en soi un motif d'abstention thérapeutique mais le traitement sera évidemment adapté.

2. Médicaments

Les médicaments les plus actifs dans le MM sont :

- les alkylants [Melphalan (Alkéran[®]) ou Cyclophosphamide (Endoxan[®])]
- les corticoïdes (Dexaméthasone)
- le thalidomide
- le bortezomib (Velcade[®])
- le lénalidomide (Revlimid[®])

Il faut y ajouter les bisphosphonates [clodronate, pamidronate, acide zolédronique], indiqués pour traiter les épisodes hypercalcémiques mais également en traitement au long cours, associés à la chimiothérapie, pour réduire l'atteinte osseuse. Certains patients bénéficient, pour prévenir ou traiter l'anémie, d'un traitement par l'érythropoïétine recombinante [époïétine α ou β , darbépoïétine].

3. Indications thérapeutiques

Schématiquement, les patients les plus jeunes (≤ 65 ans le plus souvent) font l'objet d'un traitement intensif, reposant sur le melphalan à forte posologie, supporté par une autogreffe de cellules souches du sang périphérique. Les patients les plus âgés reçoivent habituellement une chimiothérapie conventionnelle dont la référence est en 2007 en France l'association melphalan-prednisone-thalidomide.

■ Traitement symptomatique

Il est essentiel et associera de façon variable.

- **Traitement de l'anémie** par l'érythropoïétine recombinante ou les transfusions.
- **Traitement des infections** par une antibiothérapie précoce, en évitant si possible les antibiotiques néphrotoxiques. Il n'est pas de pratique courante de prévenir les complications infectieuses par la perfusion d'immunoglobulines polyvalentes à forte

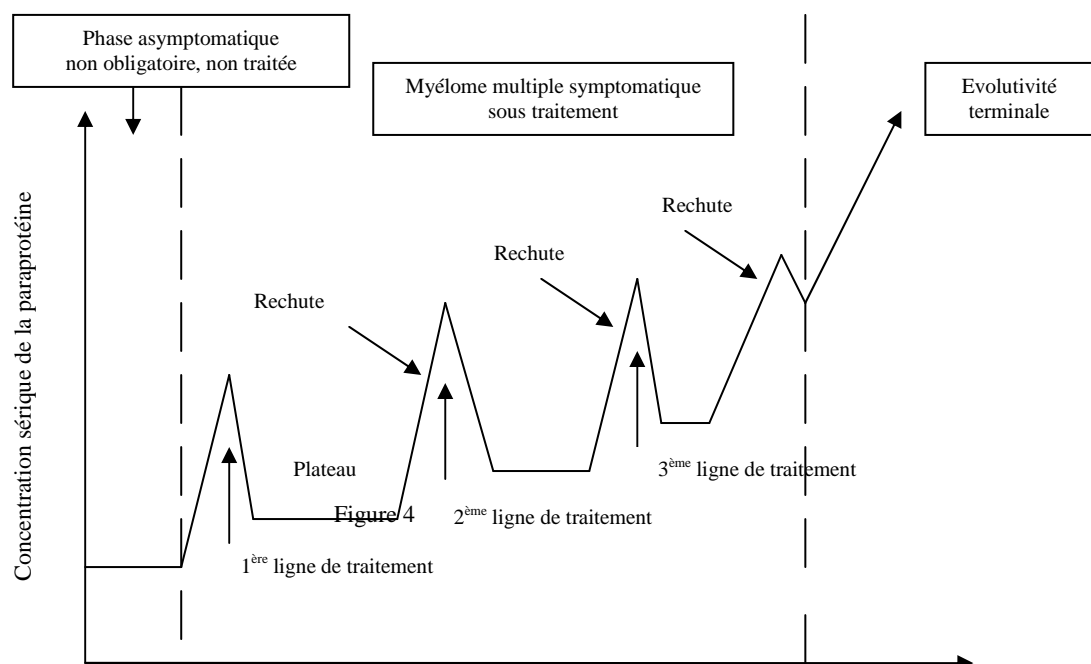
posologie. La vaccination contre la grippe n'est pas contre-indiquée. Le recours à la vaccination anti-pneumococcique est discuté.

- **Traitement de l'ostéopathie.** La chimiothérapie est en fait le plus efficace des traitements antalgiques. L'existence des douleurs osseuses doit faire prescrire des antalgiques en quantité suffisante, débutant par le paracétamol mais en n'hésitant pas à utiliser les morphiniques. La radiothérapie localisée peut être indiquée sur un foyer tumoral particulièrement douloureux ou sur un site douloureux circonscrit, persistant malgré la chimiothérapie. Une lésion lytique à haut risque de fracture, sur un fémur ou un humérus, pourra justifier une chirurgie orthopédique préventive (enclouage centro-médullaire), complétée par la radiothérapie localisée.
- **Les épidurites et compressions médullaires** sont des urgences. Il faudra faire la part, après l'IRM et un avis neurochirurgical, entre les patients nécessitant une laminectomie décompressive (souvent suivie d'une radiothérapie) et ceux pour lesquels la chirurgie pourra être évitée grâce à la radiothérapie, volontiers associée à la dexaméthasone à forte posologie.
- **Traitement de l'insuffisance rénale.** Elle doit être prévenue par le maintien d'une bonne hydratation et le traitement des épisodes de déshydratation. Il faut s'abstenir le plus possible de la prescription de drogues néphrotoxiques, prévenir et traiter les épisodes d'hypercalcémie et les infections urinaires. L'injection de produits de contraste iodés expose au risque d'insuffisance rénale. De rares patients devront avoir recours à l'épuration extra-rénale.
- **Traitement de l'hypercalcémie.** Les épisodes hypercalcémiques sont devenus moins fréquents, du fait de l'utilisation large des bisphosphonates. L'hypercalcémie est une urgence thérapeutique dont le traitement repose maintenant sur l'hydratation et les bisphosphonates.
- **Traitement du syndrome d'hyperviscosité** par les échanges plasmatiques (plasmaphérèses) et la mise en route rapide du traitement hématologique spécifique.

■ Evolution sous traitement

L'évolution du MM symptomatique ne se conçoit que traitée. La réponse thérapeutique est jugée sur la disparition des signes cliniques et la réduction des anomalies biologiques, en particulier du taux de la protéine monoclonale sérique et/ou urinaire (critère usuel de réponse). La réponse complète se définit par la normalisation de la moelle osseuse et la disparition du composant monoclonal en immunofixation.

Les patients répondeurs atteignent une phase d'indolence de la maladie, dite "phase de plateau", à des niveaux divers de masse tumorale, pendant laquelle la poursuite de la chimiothérapie par les alkylants est inutile, voire préjudiciable (accroissement du risque de syndrome myélodysplasique secondaire). La "phase de plateau" correspond à une diminution de l'activité proliférante de la tumeur. De durée variable (12 à 30 mois pour la 1^{ère} phase de plateau), elle est toujours suivie d'une rechute, justifiant la reprise de la chimiothérapie. Une à quatre rechutes environ sépareront le diagnostic du décès avec, à chaque reprise évolutive, des réponses plus rares (chimiorésistance) et plus courtes, la dégradation de l'état osseux et la multiplication des complications. Le schéma évolutif classique du MM est présenté sur la figure 4.



Le MM est une affection hétérogène, avec des survies allant de quelques jours à plus de 10 ans. La médiane de survie est en 2007 probablement de 50 à 70 mois, le MM restant une hémopathie presque toujours non curable. Le terme de guérison peut être avancé avec prudence chez de rares patients ayant reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Les traitements intensifs les plus récents, utilisés chez des patients n'ayant pas de facteurs pronostiques défavorables au diagnostic, pourraient permettre des survies très prolongées confinant peut être à la guérison. Les médicaments les plus récemment introduits, thalidomide, bortezomib et lénalidomide participent de façon importante à l'amélioration du pronostic.