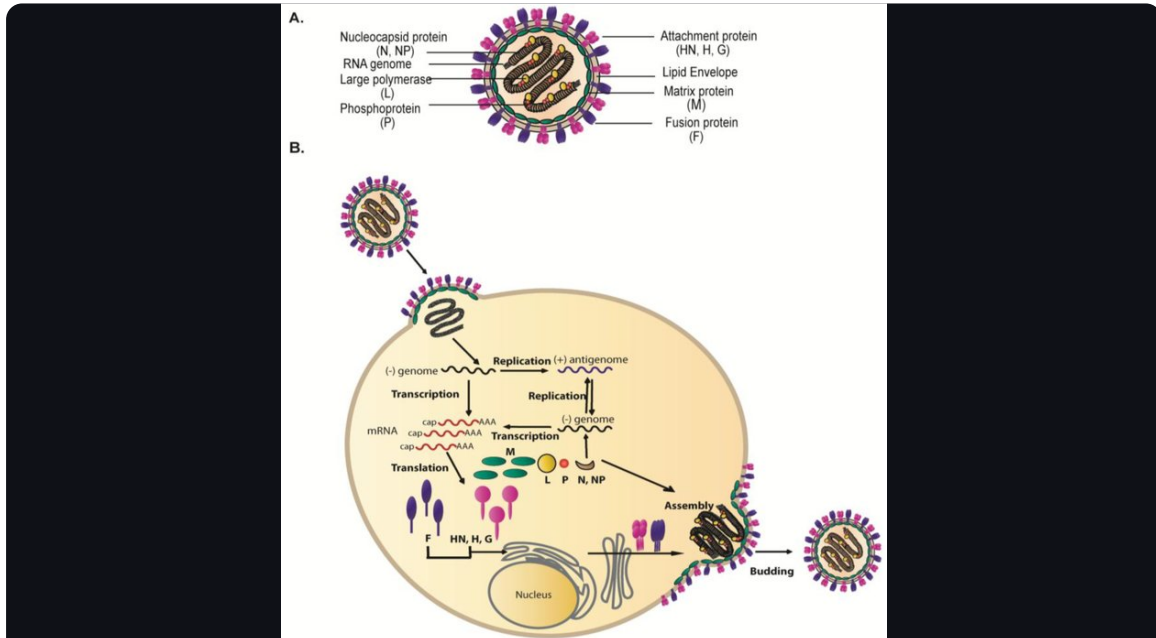


#001

Généralités — définition et physiopathologie plasmocytaire



Le myélome multiple résulte de la prolifération clonale de plasmocytes malins dans la moelle osseuse, sécrétant une immunoglobuline monoclonale responsable des complications systémiques.

Wikimedia Commons (CC)

- Hémopathie maligne caractérisée par l'expansion clonale de plasmocytes médullaires produisant une immunoglobuline monoclonale (composant M) ou des chaînes légères libres.
- Physiopathologie multifactorielle : interaction plasmocyte-microenvironnement médullaire stimulant la résorption osseuse (activation des ostéoclastes) et l'angiogenèse.
- Deuxième hémopathie maligne la plus fréquente après les lymphomes, représentant environ 10 % de l'ensemble des cancers hématologiques.

#002

Épidémiologie et facteurs de risque



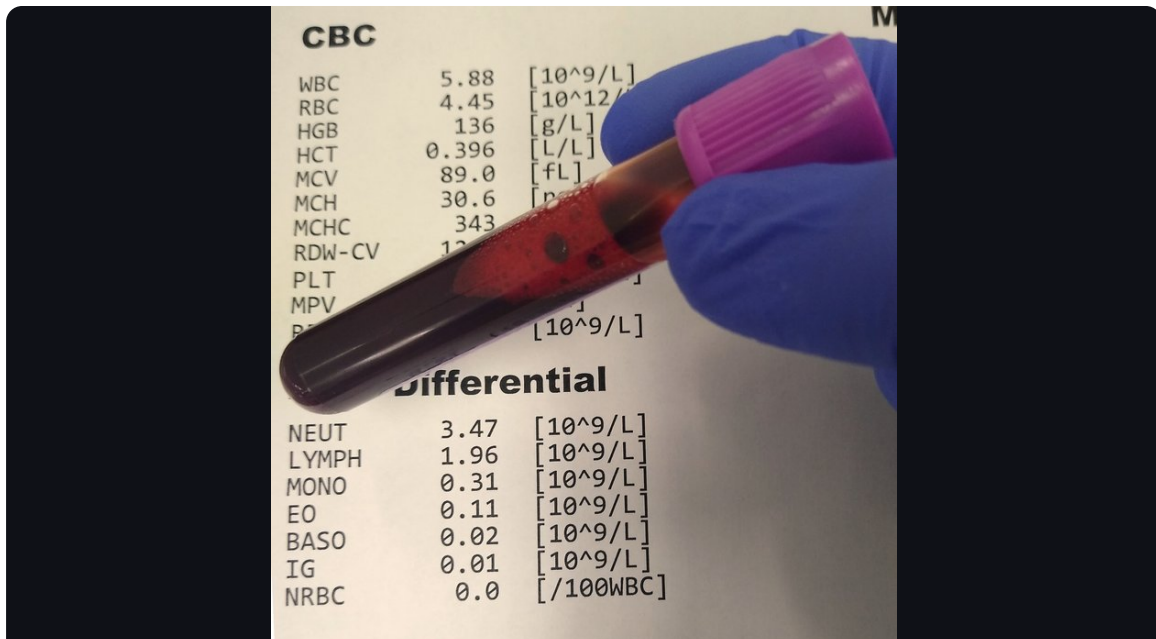
Le myélome touche typiquement le sujet âgé (âge médian au diagnostic 65-70 ans), avec une incidence plus élevée chez les hommes et dans la population afro-américaine.

Wikimedia Commons (CC)

- Âge médian au diagnostic 65-70 ans, exceptionnel avant 40 ans ; légère prédominance masculine.
- Incidence environ deux fois plus élevée dans la population d'origine africaine, avec une présentation parfois plus précoce.
- Le myélome est systématiquement précédé d'une phase de gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS), parfois pendant des décennies, avec un risque de progression d'environ 1 %/an.
- Facteurs de risque : antécédent familial au premier degré, obésité, exposition professionnelle (pesticides, radiations ionisantes).

#003

Spectre des gammopathies monoclonales



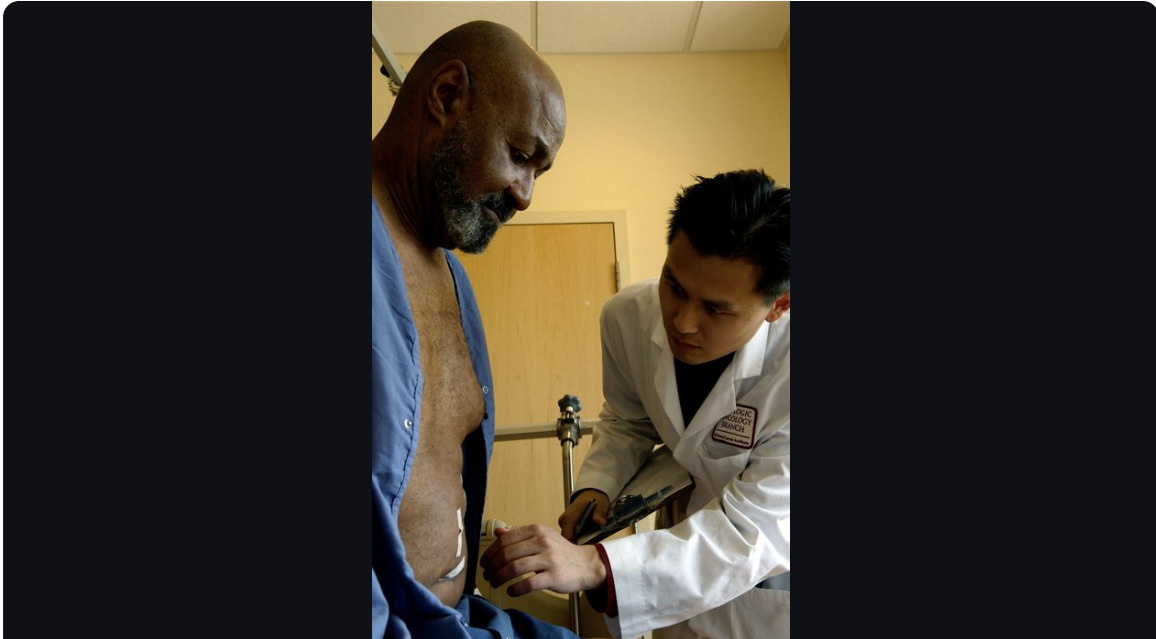
Le myélome s'inscrit dans un continuum évolutif partant d'une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS), passant par le myélome indolent (« smoldering »), jusqu'au myélome symptomatique.

Wikimedia Commons (CC)

- MGUS : composant M < 30 g/L, plasmocytose médullaire < 10 %, absence de critères CRAB — surveillance simple, risque de progression annuel d'environ 1 %.
- Myélome indolent (« smoldering myeloma ») : composant M $\geq$ 30 g/L et/ou plasmocytose 10-60 %, sans critère CRAB ni biomarqueur de malignité — surveillance rapprochée, risque de progression plus élevé (~10 %/an les 5 premières années).
- Myélome symptomatique : plasmocytose médullaire $\geq$ 10 % (ou plasmocytome prouvé) associée à au moins un critère CRAB ou un biomarqueur de malignité (SLiM) — indication thérapeutique formelle.
- Biomarqueurs SLiM (2014) permettant de traiter avant l'apparition de lésions d'organe : plasmocytose médullaire $\geq$ 60 %, ratio chaînes légères libres $\geq$ 100, > 1 lésion focale IRM.

#004

Présentation clinique — critères CRAB



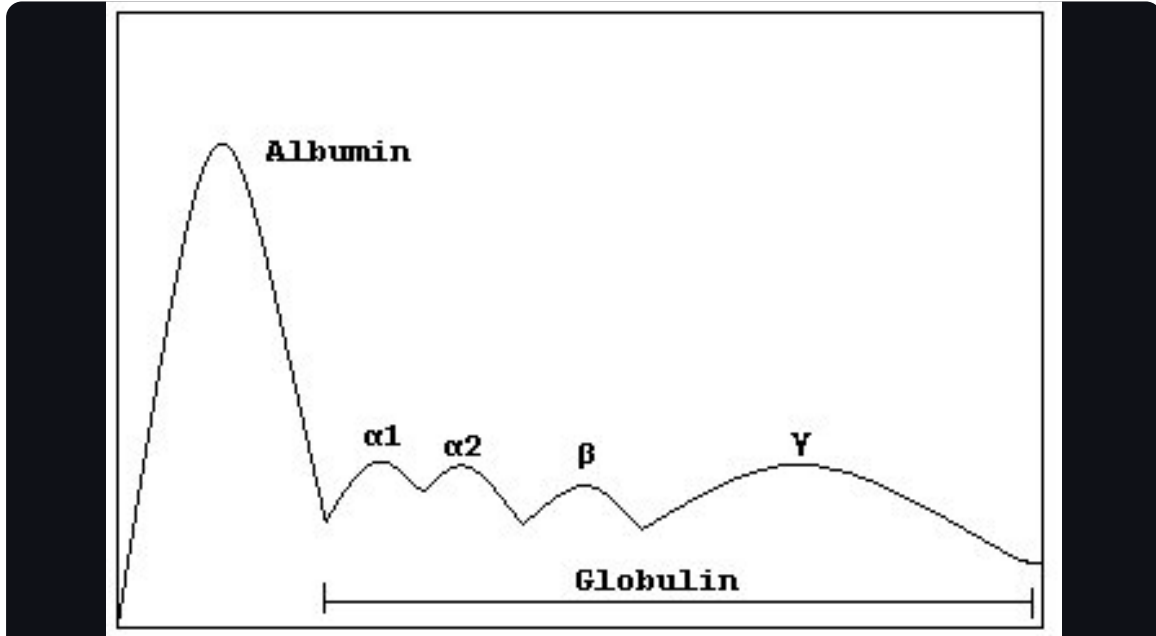
Les critères CRAB résument les quatre grandes atteintes d'organe du myélome symptomatique : hyperCalcémie, insuffisance Rénale, Anémie, lésions osseuses (Bone).

Wikimedia Commons (CC)

- C – Calcémie corrigée $> 2,75$ mmol/L (hypercalcémie) : nausées, confusion, polyuro-polydipsie, constipation — urgence thérapeutique si sévère.
- R – Insuffisance Rénale (créatinine > 177 μ mol/L ou clairance < 40 mL/min), le plus souvent par néphropathie à cylindres myélomateux (tubulopathie aux chaînes légères).
- A – Anémie (Hb < 100 g/L ou baisse > 20 g/L par rapport à la normale) par infiltration médullaire et inflammation chronique — motif de découverte fréquent.
- B – Bone disease : lésions ostéolytiques, fractures pathologiques, tassements vertébraux, douleurs osseuses mécaniques inaugurales chez 60 % des patients.

#005

Diagnostic biologique — EPP, immunofixation, chaînes légères libres



L'électrophorèse des protéines sériques met en évidence le pic étroit caractéristique du composant monoclonal, identifié et typé par l'immunofixation.

Wikimedia Commons (CC)

- Électrophorèse des protéines sériques (EPP) : pic étroit et homogène en zone gamma ou parfois bêta, quantifiant le composant monoclonal (« pic M »).
- Immunofixation sérique et urinaire : identification formelle de l'isotype (IgG le plus fréquent ~60 %, IgA ~20 %) et du type de chaîne légère (kappa ou lambda).
- Dosage des chaînes légères libres sériques (Freelite) et calcul du ratio kappa/lambda : indispensable dans les myélomes à chaînes légères pures (non sécrétants à l'EPP classique).
- Protéinurie de Bence-Jones (chaînes légères libres urinaires) recherchée sur les urines de 24h, marqueur de risque rénal et de suivi de la réponse thérapeutique.

#006

Myélogramme et biopsie ostéomédullaire



Le myélogramme quantifie la plasmocytose médullaire, souvent en amas ou en nappes, et permet le typage immunophénotypique et cytogénétique des plasmocytes clonaux.

Wikimedia Commons (CC)

- Plasmocytose médullaire $\geq 10\%$ au myélogramme (ou biopsie) : critère diagnostique majeur, à interpréter avec la répartition parfois hétérogène (nécessitant parfois une biopsie osseuse en complément).
- Immunophénotypage par cytométrie de flux : plasmocytes clonaux CD138+/CD38+, restriction de chaîne légère, souvent CD56+ et CD19-/CD45- (contrairement au plasmocyte normal).
- FISH systématique sur plasmocytes triés : recherche de t(4;14), t(14;16), del(17p), gain 1q — anomalies de haut risque orientant la stratégie thérapeutique.

#007

Imagerie — TDM corps entier, IRM, TEP



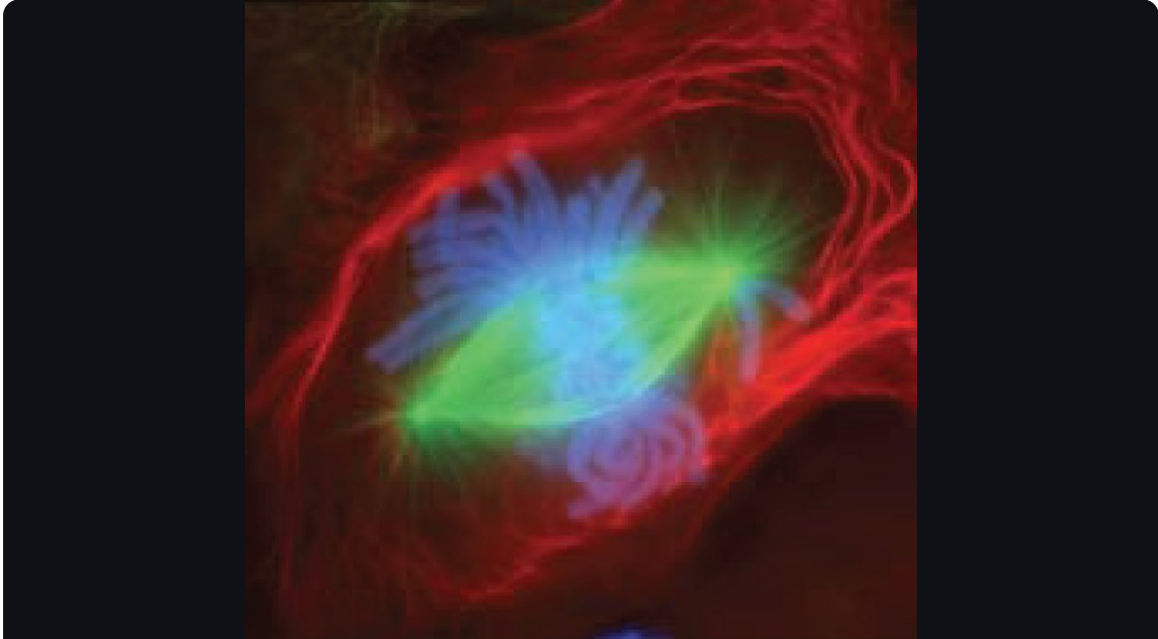
Le TDM corps entier à faible dose a remplacé le squelette radiographique standard pour la détection des lésions ostéolytiques, complété par l'IRM ou le TEP-scanner selon les situations.

Wikimedia Commons (CC)

- TDM corps entier faible dose : examen de première intention, plus sensible que la radiographie standard pour détecter les lésions lytiques, avec une irradiation limitée.
- IRM du rachis et du bassin : examen de référence pour détecter l'atteinte médullaire diffuse ou focale infraclinique, et pour explorer une compression médullaire suspectée.
- TEP-TDM au 18-FDG : utile pour évaluer l'activité métabolique des lésions, différencier plasmocytome solitaire et atteinte diffuse, et suivre la réponse thérapeutique profonde.
- Plus d'une lésion focale ≥ 5 mm à l'IRM constitue à elle seule un critère SLiM justifiant le traitement même en l'absence de critère CRAB classique.

#008

Cytogénétique et stratification pronostique (ISS / R-ISS)



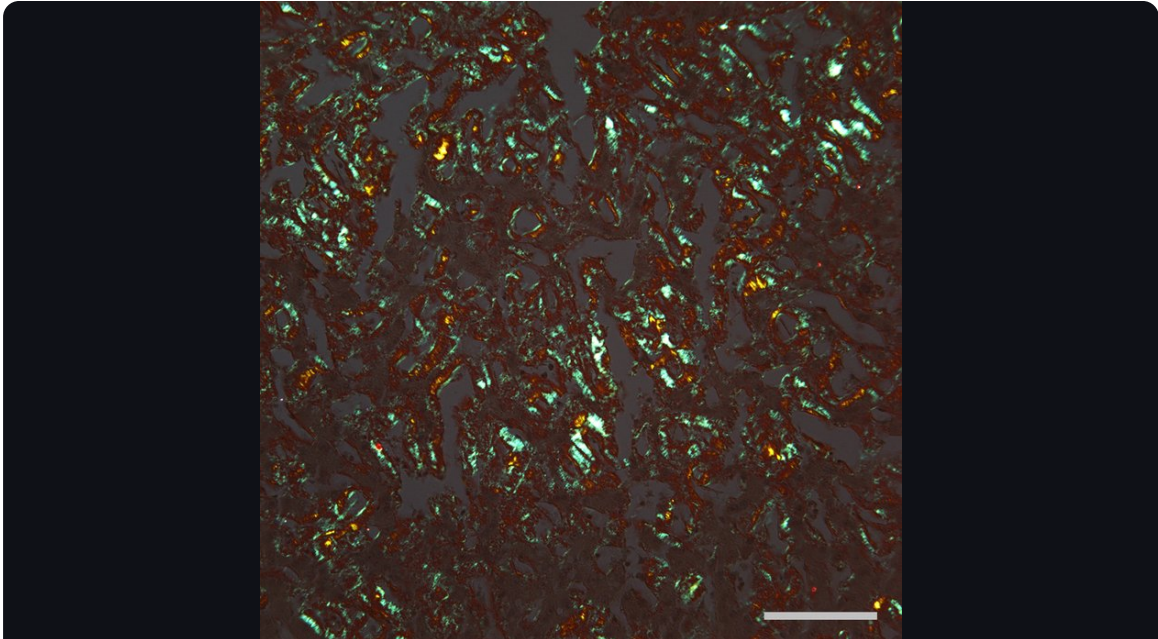
L'analyse FISH ciblée sur les plasmocytes clonaux détecte les anomalies cytogénétiques de haut risque qui, combinées à la bêta-2-microglobuline et à la LDH, définissent le score pronostique R-ISS.

Wikimedia Commons (CC)

- ISS (International Staging System) : 3 stades basés uniquement sur la bêta-2-microglobuline et l'albumine sériques — simple mais peu discriminant biologiquement.
- R-ISS (révisé) intègre en plus la LDH et les anomalies cytogénétiques à haut risque (t(4;14), t(14;16), del(17p)) — meilleure valeur pronostique, distingue 3 groupes de survie très différents.
- Anomalies de très haut risque (del(17p), t(4;14), gain 1q, caryotype complexe) associées à une résistance thérapeutique accrue et une survie médiane raccourcie.

#009

Diagnostics différentiels



D'autres pathologies plasmocytaires ou lymphoplasmocytaires peuvent mimer ou compliquer le myélome : amylose AL, maladie de Waldenström, syndrome POEMS.

Wikimedia Commons (CC)

- Amylose AL : dépôts tissulaires de chaînes légères libres mal repliées, atteinte cardiaque (cardiomyopathie restrictive), rénale (protéinurie), hépatique ou neurologique — biopsie avec coloration au rouge Congo pour confirmation.
- Maladie de Waldenström : lymphome lymphoplasmocytaire sécrétant une IgM monoclonale, hyperviscosité sanguine, absence de lésions osseuses lytiques (distinction clé avec le myélome).
- Syndrome POEMS : polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, gammopathie Monoclonale, atteinte cutanée (Skin) — association rare mais à évoquer devant une polyneuropathie inexpiquée avec pic monoclonal.
- Plasmocytome solitaire (osseux ou extra-médullaire) : lésion plasmocytaire unique sans atteinte médullaire diffuse ni critère CRAB, traité par radiothérapie locale à visée curative.

#010

Traitement de première ligne — patient éligible à l'autogreffe



Chez le patient jeune et en bon état général, un traitement d'induction intensif précède la collecte de cellules souches et l'autogreffe, stratégie offrant les meilleures chances de réponse profonde.

Wikimedia Commons (CC)

- Induction quadruplette de référence : daratumumab + bortézomib + lénalidomide + dexaméthasone (Dara-VRd), 4 à 6 cycles avant collecte des cellules souches.
- Éligibilité à l'autogreffe fondée sur l'âge physiologique (généralement < 70-75 ans), l'état général et l'absence de comorbidités sévères — décision individualisée, pas uniquement liée à l'âge chronologique.
- Mobilisation des cellules souches périphériques par facteur de croissance $\pm$ plérixafor, puis recueil par cytophérèse avant la greffe.
- Réponse évaluée selon les critères IMWG (réponse complète stringente, très bonne réponse partielle...) intégrant désormais la recherche de maladie résiduelle mesurable (MRD) par cytométrie ou NGS.

#011

Traitement de première ligne — patient non éligible à l'autogreffe



Chez le patient âgé ou fragile non éligible à l'autogreffe, le traitement associe généralement une combinaison orale continue, adaptée aux comorbidités et à la fragilité gériatrique.

Wikimedia Commons (CC)

- Daratumumab + lénalidomide + dexaméthasone (Dara-Rd) en continu jusqu'à progression : combinaison de référence chez le sujet âgé non fragile.
- Évaluation gériatrique systématique (score de fragilité IMWG combinant âge, comorbidités, autonomie) pour adapter les doses et éviter la toxicité excessive.
- Adaptation posologique fréquente chez le sujet fragile (réduction de dexaméthasone notamment) pour maintenir la qualité de vie sans compromettre l'efficacité.
- Bisphosphonates ou dénosumab systématiques dès l'instauration du traitement en cas d'atteinte osseuse, pour réduire le risque de fractures et d'événements osseux.

#012

Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques



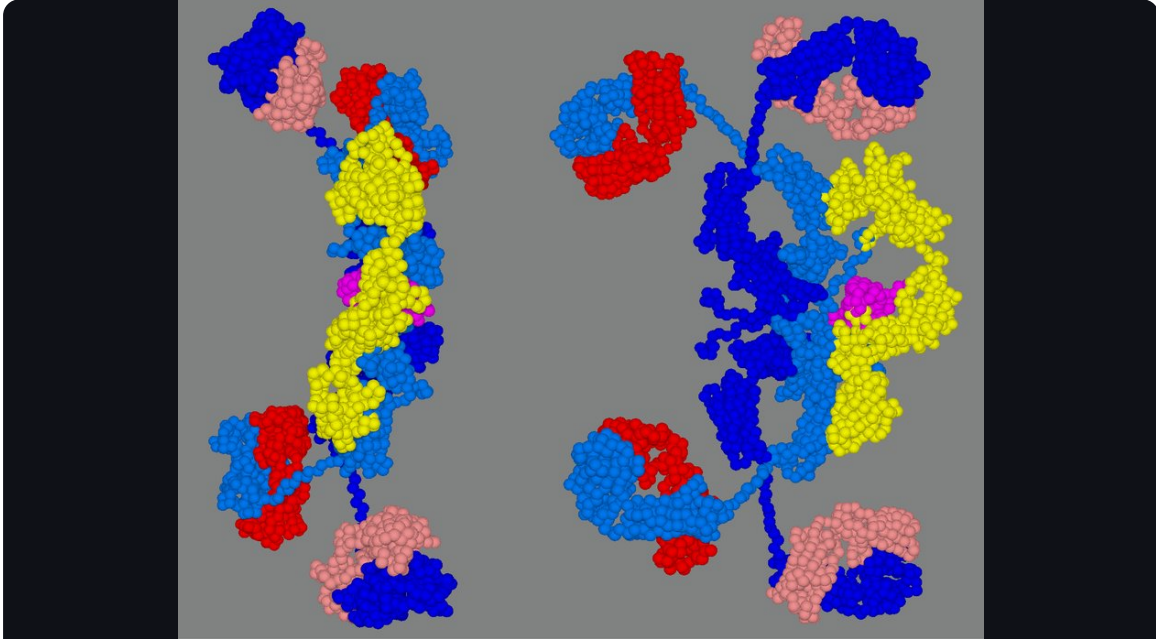
L'autogreffe repose sur un conditionnement par melphalan à haute dose suivi de la réinjection des cellules souches préalablement collectées, permettant d'approfondir la réponse obtenue après l'induction.

Wikimedia Commons (CC)

- Conditionnement standard par melphalan 200 mg/m² suivi de la réinjection du greffon autologue à J0, avec sortie d'aplasie attendue vers J12-J15.
- Toxicité principale attendue : mucite, aplasie fébrile nécessitant une antibiothérapie empirique, nausées — période d'isolement protecteur de 2-3 semaines.
- Stratégie de tandem autogreffe (deux greffes rapprochées) discutée chez les patients à cytogénétique de haut risque n'ayant pas atteint une très bonne réponse partielle après la première greffe.
- Traitement d'entretien post-greffe (lénalidomide ± anti-CD38) systématique, prolongeant significativement la survie sans progression.

#013

Nouvelles thérapies — anticorps, CAR-T, bispécifiques



L'arsenal thérapeutique du myélome s'est enrichi d'immunothérapies puissantes : anticorps monoclonaux anti-CD38, cellules CAR-T anti-BCMA et anticorps bispécifiques, transformant le pronostic des formes en rechute.

Wikimedia Commons (CC)

- Daratumumab (anti-CD38) : intégré désormais en première ligne, agit par cytotoxicité dépendante du complément et des anticorps, effets secondaires infusionnels à surveiller à la première administration.
- CAR-T cells anti-BCMA (idécabtagène vicleucel, ciltacabtagène autoleucel) : indiquées dans le myélome en rechute multiple, taux de réponse élevés mais toxicités spécifiques (CRS, neurotoxicité).
- Anticorps bispécifiques anti-BCMA/anti-GPRC5D x anti-CD3 (teclistamab, talquétamab) : redirection des lymphocytes T contre les plasmocytes tumoraux, alternative « prête à l'emploi » aux CAR-T.
- Immunomodulateurs (lénalidomide, pomalidomide) et inhibiteurs du protéasome (bortézomib, carfilzomib) restent la colonne vertébrale des combinaisons à tous les stades de la maladie.

#014

Suivi, rechute et complications (osseuses, rénales)



Les complications rénales (tubulopathie myélomateuse) et osseuses (fractures pathologiques, tassements vertébraux) conditionnent en grande partie la morbidité et le pronostic fonctionnel des patients.

Wikimedia Commons (CC)

- Surveillance biologique régulière (EPP, chaînes légères libres, NFS, fonction rénale, calcémie) pour dépister précocement une rechute biologique avant l'apparition de symptômes.
- Prise en charge néphroprotectrice : hydratation abondante, éviction des néphrotoxiques (AINS, produits de contraste iodés sans précaution), traitement urgent de l'hypercalcémie et du myélome dès le diagnostic pour préserver la fonction rénale.
- Bisphosphonates (acide zolédronique) ou dénosumab au long cours pour réduire le risque de fractures, avec surveillance dentaire (risque d'ostéonécrose de la mâchoire).
- À la rechute : nouvelle ligne combinant classes thérapeutiques non utilisées en dernière ligne (triplette ou quadruplette), avec réévaluation cytogénétique et discussion de CAR-T/bispécifique selon le nombre de lignes antérieures.

