

Myélome Multiple

Xavier Leleu, Lille

Cas Clinique 1 (facile...)

Femme 62 ans, consulte son médecin généraliste pour douleurs osseuses dorsales depuis 6 mois.

-Douleurs qui réveillent la nuit avec un point sélectif au milieu du dos. La patiente se dit "un peu plus fatiguée" mais elle met cela sur le compte de ses difficultés à dormir.

-Son suivi gynécologique et notamment mammaire est réalisé correctement, le dernier en date cette année était normal.

-Les radiographies osseuses mettent en évidence une lésion lytique unique du corps vertébral de D6. Examen neurologique normal.

- Bilan biologique:

Hb: 11g/dL; PNn et plaquettes normales. Fonction rénale et calcique normale.

L'électrophorèse des protéines sériques ne retrouve qu'une hypogammaglobulinémie à 4.6g/L, pas de pic monoclonal sérique. La recherche de protéinurie de Bence Jones est négative.

- Le médecin traitant vous adresse la patiente en consultation car il évoque le diagnostic possible de Myélome Multiple.

A- Comment confirmer le diagnostic de Myélome Multiple

00

1. Le diagnostic est évident devant la présence des lésions osseuses, anémie et hypogammaglobulinémie
2. Je programme une biopsie radio guidée de la lésion lytique, qui confirmera la présence de plasmocytes clonaux à l'histologie
3. Je fais un myélogramme, qui confirmera la présence de plus de 10% de plasmocytes
4. Je fais une BOM, après vérification du bilan d'hémostase, qui confirmera la présence de plus de 10% de plasmocytes
5. Je programme une IRM du rachis et du bassin qui mettra en évidence un aspect sel et poivre caractéristique du remaniement médullaire des corps vertébraux

A- Comment confirmer le diagnostic de Myélome Multiple

1. Le diagnostic est évident devant la présence des lésions osseuses, anémie et hypogammaglobulinémie



20%

2. Je programme une biopsie radio guidée de la lésion lytique, qui confirmera la présence de plasmocytes clonaux à l'histologie



20%

3. Je fais un myélogramme, qui confirmera la présence de plus de 10% de plasmocytes



20%

4. Je fais une BOM, après vérification du bilan d'hémostase, qui confirmera la présence de plus de 10% de plasmocytes



20%

5. Je programme une IRM du rachis et du bassin qui mettra en évidence un aspect sel et poivre caractéristique du remaniement médullaire des corps vertébraux



20%

Réponses

1. Grave erreur = en cancérologie toujours avoir un diagnostic de certitude cytologique ou histologique
2. Intéressant, mais seulement si échec des techniques usuelles. Le résultat ne permettra pas le diagnostic de MM, seulement que la lésion D6 est plasmocytaire tumorale = SBP
3. OUI, plus de 10% de plasmocytes
4. NON, seulement aux USA. Personne ne comprend pourquoi (même pas eux)
5. Nécessaire, mais ne permet pas le diagnostic de Myélome

B- Un examen biochimique doit être réalisé pour apprécier clonalité



00

1. Le dosage des chaînes légères libres sériques (Freelite®) mettra en évidence la chaîne légère clonale, kappa ou lambda
2. Le myélogramme ou la BOM confirme le diagnostic de clonalité
3. L'immunophénotype sur MO confirme le diagnostic de clonalité, en recherchant une population clonale kappa ou lambda
4. L'immunofixation sur sang met en évidence le clone, bande intense de migration homogène
5. La recherche de clonalité est inutile puisque le diagnostic est posé de myélome multiple

B- Un examen biochimique doit être réalisé pour apprécier la clonalité

1. Le dosage des chaînes légères libres sériques (Freelite®) mettra en évidence la chaîne légère clonale, kappa ou lambda



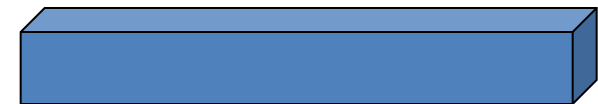
20%

2. Le myélogramme ou la BOM confirme le diagnostic de clonalité



20%

3. L'immunophénotype sur MO confirme le diagnostic de clonalité, en recherchant une population clonale kappa ou lambda



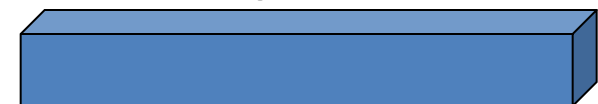
20%

4. L'immunofixation sur sang met en évidence le clone, bande intense de migration homogène



20%

5. La recherche de clonalité est inutile puisque le diagnostic est posé de myélome multiple



20%

Réponses

1. Possible, mais souvent la chaîne non clonale peut aussi être anormale
2. Non pour le myélogramme. Oui pour la BOM, mais ce n'est pas un examen biochimique et c'est inutilement dangereux pour le patient
3. Oui, mais coûteux pour rien, et ce n'est pas un examen biochimique
4. Oui
5. Certes, l'immunofixation négative est un critère de Réponse Complète (RC), donc il faut savoir si positive au départ






C- un examen complémentaire biochimique doit être réalisé pour apprécier la mesurabilité du MM



00

1. Le dosage des chaînes légères libres sériques (Freelite®) mettra en évidence la chaîne légère clonale, kappa ou lambda, et permettra de la quantifier
2. L'immunofixation sur sang met en évidence le clone, bande intense de migration homogène
3. Je refais EPS (sang) et BJ (urine)
4. Inutile, c'est un myélome NON sécrétant
5. L'envahissement de la MO (myélogramme ou BOM) est le mode de suivi et de mesurabilité du myélome multiple

C- un examen complémentaire biochimique doit être réalisé pour apprécier la mesurabilité du MM

1. Le dosage des chaînes légères libres sériques (Freelite®) mettra en évidence la chaîne légère clonale, kappa ou lambda, et permettra de la quantifier
 20%
2. L'immunofixation sur sang met en évidence le clone, bande intense de migration homogène
 20%
3. Je refais EPS (sang) et BJ (urine)
 20%
4. Inutile, c'est un myélome NON sécrétant
 20%
5. L'envahissement de la MO (myélogramme ou BOM) est le mode de suivi et de mesurabilité du myélome multiple
 20%

Réponses

1. Oui, examen clé surtout dans ces cas de figure ou EPS et BJ non informatifs. Il est capital de pouvoir mesurer la réponse au traitement
2. Non, pas de mesurabilité, seulement pour la RC
3. Non
4. Non, les sFLC (freelite®) ont permis de mesurer de nombreux MM considérés comme NON sécrétant avant avec l'EPS
5. Non, pas de mesurabilité, seulement pour la RC

Dispenzieri A, et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia*. 2009 Feb;23(2):215-24

Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia*. 2009 Jan;23(1):3-9


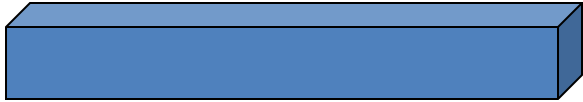



D- Vous confirmez le diagnostic de MM. Est ce que la patiente doit être traitée, quels sont les critères?



00

1. Oui, elle a la lésion osseuse des critères CRAB
2. Oui, elle a l'anémie des critères CRAB
3. Oui, dans Durie et Salmon, une seule lésion suffisait, et de toute façon même si l'on ne voit qu'une lésion, il y en a d'autres non visibles
4. Oui, la patiente est algique, elle a une anémie, donc je la traite
5. Non, la patiente est peu symptomatique, je ne la traite pas, mais je la surveille de près, consultation dans 2 mois.

D- Vous confirmez le diagnostic de MM. Est ce que la patiente doit être traitée, quels sont les critères?

1. Oui, elle a la lésion osseuse des critères CRAB  20%
2. Oui, elle a l'anémie des critères CRAB  20%
3. Oui, dans Durie et Salmon, une seule lésion suffisait, et de toute façon même si l'on ne voit qu'une lésion, il y en a d'autres non visibles  20%
4. Oui, la patiente est algique, elle a une anémie, donc je la traite  20%
5. Non, la patiente est peu symptomatique, je ne la traite pas, mais je la surveille de près, consultation dans 2 mois.  20%

Réponses

1. Oui
2. Non, le seuil est à 10g/dL Hémoglobine dans les critères CRAB
3. Non, ne plus utiliser, ni citer Durie et Salmon
4. Certes, mais les critères CRAB sont la référence. Attention aux diagnostics différentiels des douleurs et de l'anémie
5. Grave erreur = elle sera revue avec un tassement vertébral possiblement compliqué du recul du mur postérieur et d'une compression médullaire

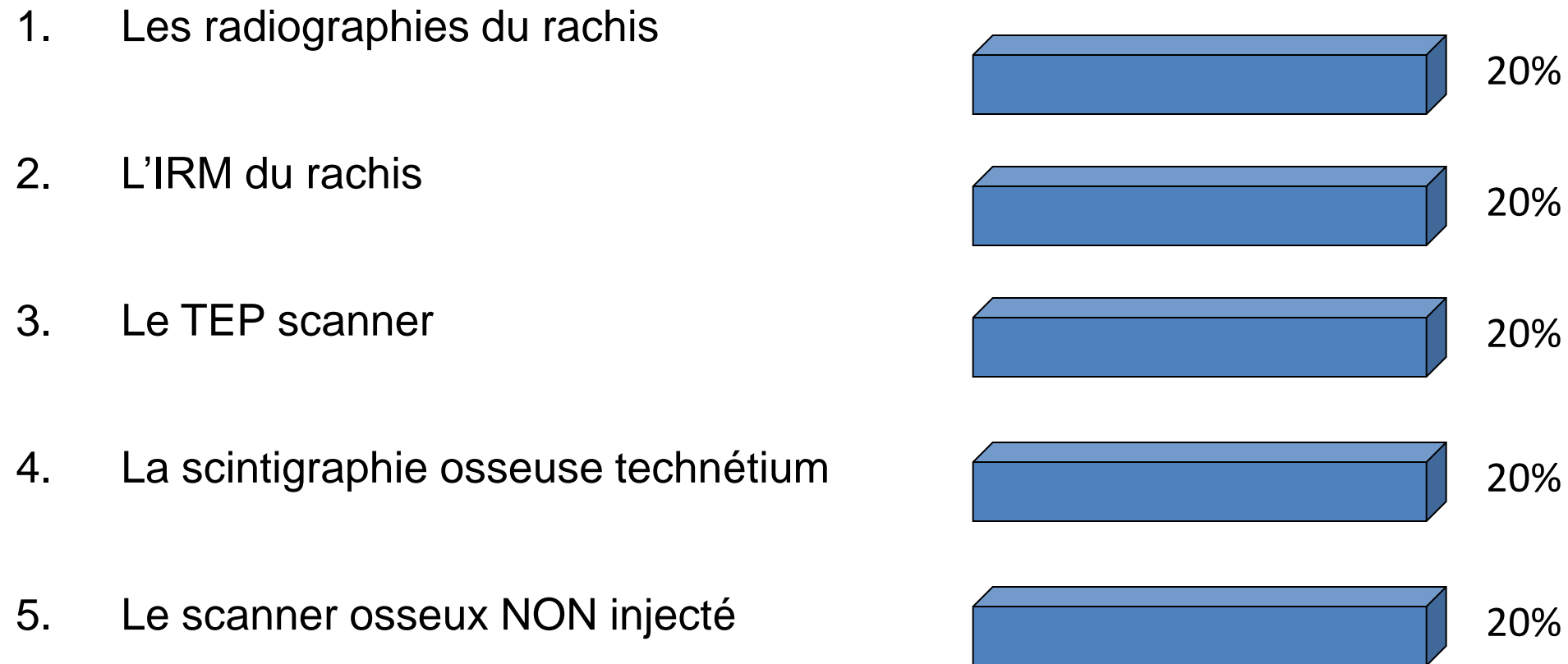
E- Quel est le meilleur examen pour apprécier la lésion lytique osseuse



00

1. Les radiographies du rachis
2. L'IRM du rachis
3. Le TEP scanner
4. La scintigraphie osseuse technétium
5. Le scanner osseux NON injecté

E- Quel est le meilleur examen pour apprécier la lésion lytique osseuse?



Réponses

1. Non, c'est le pire
2. Non, ne voit pas bien l'os, mais surtout les rapports entre os et tissus surtout moelle épinière et la différence entre signal médullaire et signal cortical des corps vertébraux
3. Non. Surement un examen d'avenir du MM, mais pas encore validé
4. Non, complètement inutile
5. Oui

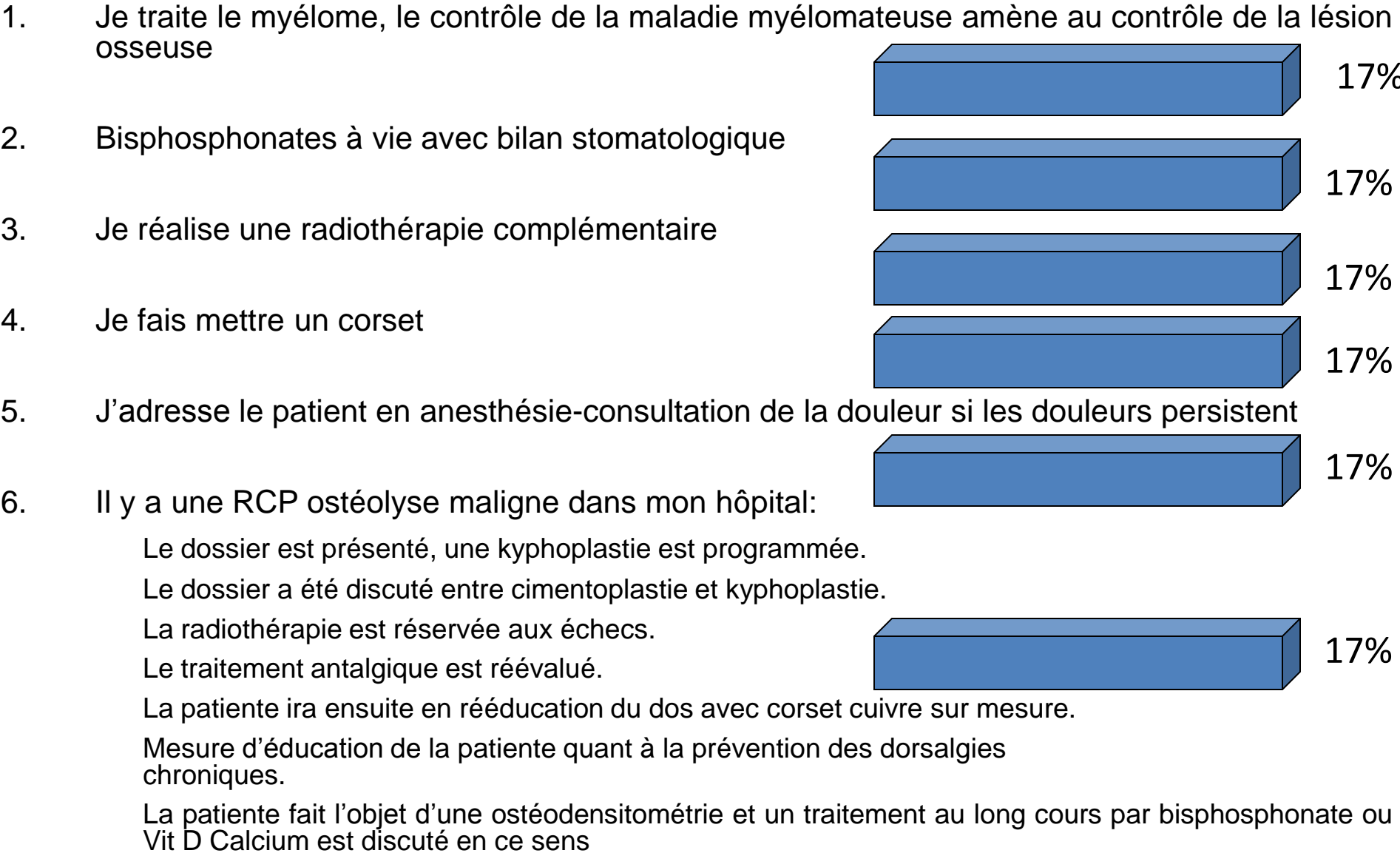


00

F- Quel est le raisonnement quant à La prise en charge sur le plan osseux?

1. Je traite le myélome, le contrôle de la maladie myélomateuse amène au contrôle de la lésion osseuse
2. Bisphosphonates à vie avec bilan stomatologique
3. Je réalise une radiothérapie complémentaire
4. Je fais mettre un corset
5. J'adresse le patient en anesthésie-consultation de la douleur si les douleurs persistent
6. Il y a une RCP ostéolyse maligne dans mon hôpital:
 - Le dossier est présenté, une kyphoplastie est programmée.
 - Le dossier a été discuté entre cimentoplastie et kyphoplastie.
 - La radiothérapie est réservée aux échecs.
 - Le traitement antalgique est réévalué.
 - La patiente ira ensuite en rééducation du dos avec corset cuivre sur mesure.
 - Mesure d'éducation de la patiente quant à la prévention des dorsalgies chroniques.
 - La patiente fait l'objet d'une ostéodensitométrie et un traitement au long cours par bisphosphonate ou Vit D Calcium est discuté en ce sens

F- Quel est le raisonnement quant à La prise en charge sur le plan osseux?



Réponses







1. Lien entre la réponse du MM et la reconstruction osseuse peu connu. Certes, mais la dexaméthasone va aggraver le statut d'ostéopénie. La lésion vertébrale peut aussi casser à distance indépendamment du MM
2. Bisphosphonates JAMAIS à vie. Important le bilan stomatologique, limite les risques d'ostéonécrose de mâchoire. Il faut discuter les bisphosphonates par rapport à l'ostéopénie
3. La radiothérapie doit être réservée aux échecs des techniques modernes, aux patients qui restent douloureux
4. Le corset en D6 est important, mais les cotes font déjà corset. Un corset c'est cher et souvent inadapté
5. Rarement satisfaisant si la problème de base la vertèbre D6 n'est pas pris en charge
6. Oh joie...



G- Vous décidez de la traiter: quel est le schéma thérapeutique, donner raisonnement, proposer un schéma?

1. Velcade®-Dexaméthasone, 4 cycles, recueil CSP et autogreffe CSP
2. La patiente a passé 60 ans, elle est non éligible à la greffe, MP-V (Melphalan-Prednisone et Velcade®). Schéma VISTA ou le schéma hebdomadaire sera discuté en RCP.
3. Revlimid®-Dexaméthasone, et autogreffe si pas de bonne réponse
4. VTD (Velcade®-Thalidomide-Dexaméthasone), 3 cycles, recueil CSP par endoxan haute dose et autogreffe CSP
5. N'importe quel induction et allogreffe de CSP si donneur de fratrie
6. Ca dépend de la cytogénétique FISH

G- Vous décidez de la traiter: quel est le schéma thérapeutique, donner le raisonnement, proposer un schéma?

1. Velcade®-Dexaméthasone, 4 cycles, recueil CSP et autogreffe CSP
 17%
2. La patiente a passé 60 ans, elle est non éligible à la greffe, MP-V (Melphalan-Prednisone et Velcade®). Schéma VISTA ou le schéma hebdomadaire sera discuté en RCP.
 17%
3. Revlimid®-Dexaméthasone, et autogreffe si pas de bonne réponse
 17%
4. VTD (Velcade®-Thalidomide-Dexaméthasone), 3 cycles, recueil CSP par endoxan haute dose et autogreffe CSP
 17%
5. N'importe quel induction et allogreffe de CSP si donneur de fratrie
 17%
6. Ca dépend de la cytogénétique FISH
 17%

Réponses

1. Un an de retard
2. Tout faux, 62 ans c'est jeune
3. Hors AMM pour le moment, pas conseillé
4. Excellent. Choisissez le schéma IFM, "synergie prime". Restez dynamique aux cycles 2 et 3
5. Non, pas en première ligne thérapeutique, ou alors dans le cadre d'un essai thérapeutique
6. Visionnaire, mais nous sommes en 2010 et pas en 2015. " Il faut vivre avec son temps"

Cas Clinique 2 (débat...)

Une patiente de 45 ans est suivie pour un Myélome Multiple depuis 16 mois. Elle est en première rechute.

- En première ligne: le schéma velcade®-dexaméthasone puis autogreffe de CSP avec un conditionnement haute dose de melphalan 200mg/m².
- Elle n'a obtenu au décours de l'induction qu'une RP, qui ne s'est pas améliorée avec l'intensification.
- Elle a des antécédents de phlébite lors d'un voyage au japon à 30 ans. Aucune cause retrouvée, à l'époque on avait changé sa méthode contraceptive par EP pour des progestatifs seuls.
- Sa fonction rénale est normale.






A- Vous envisagez de lui proposer un traitement à base d'IMiDs, le lénalidomide (revlimid®). Quel schéma choisissez vous? Est ce que le revlimid est approuvé dans cette indication?



00

1. Oui il est approuvé, le schéma est révlimid® 25mg 21/28 pendant 1 an
2. Oui il est approuvé, mais l'antécédent de phlébite contre indique la prescription du révlimid®
3. Non pas approuvé, reproposez du velcade® en combinaison avec d'autres agents thérapeutiques
4. Oui il est approuvé, mais le schéma est révlimid® 25mg 21/28 associé à la dexaméthosone faible dose jusqu'à la rechute
5. Oui il est approuvé, le schéma est R-D jusqu'à la rechute, mais comme l'association R-D expose plus que R en monothérapie au risque de thrombose, nous proposons R seul, jusqu'à la rechute

A- Vous envisagez de lui proposer un traitement à base d'IMiDs, le lénalidomide (revlimid®). Quel schéma choisissez vous? Est ce que le revlimid est approuvé dans cette indication?

1. Oui il est approuvé, le schéma est révlimid® 25mg 21/28 pendant 1 an  20%
2. Oui il est approuvé, mais l'antécédent de phlébite contre indique la prescription du révlimid®  20%
3. Non pas approuvé, reproposez du velcade® en combinaison avec d'autres agents thérapeutiques  20%
4. Oui il est approuvé, mais le schéma est révlimid® 25mg 21/28 associé à la dexaméthosone faible dose jusqu'à la rechute  20%
5. Oui il est approuvé, le schéma est R-D jusqu'à la rechute, mais comme l'association R-D expose plus que R en monothérapie au risque de thrombose, nous proposons R seul, jusqu'à la rechute  20%

Réponses

1. Non, R-D est approuvé, pas R seul, de plus R-D est plus efficace que R seul. Le R est approuvé jusqu'à progression et pas pendant un an. Mais sur ce dernier point ...
2. Certes, cela doit amené à une réflexion en RCP, MAIS on ne peut pas ne pas lui refuser cette ligne majeure sur ce seul argument
3. Si approuvé avec la dexaméthasone en association dès la première rechute
4. Oui
5. Très bonne remarque, juste de surcroit. Mais un patient qui a une prophylaxie efficace ne thrombose pas, même avec la dexaméthasone, DONC on ne peut pas ne pas lui refuser cette ligne majeure sur ce seul argument

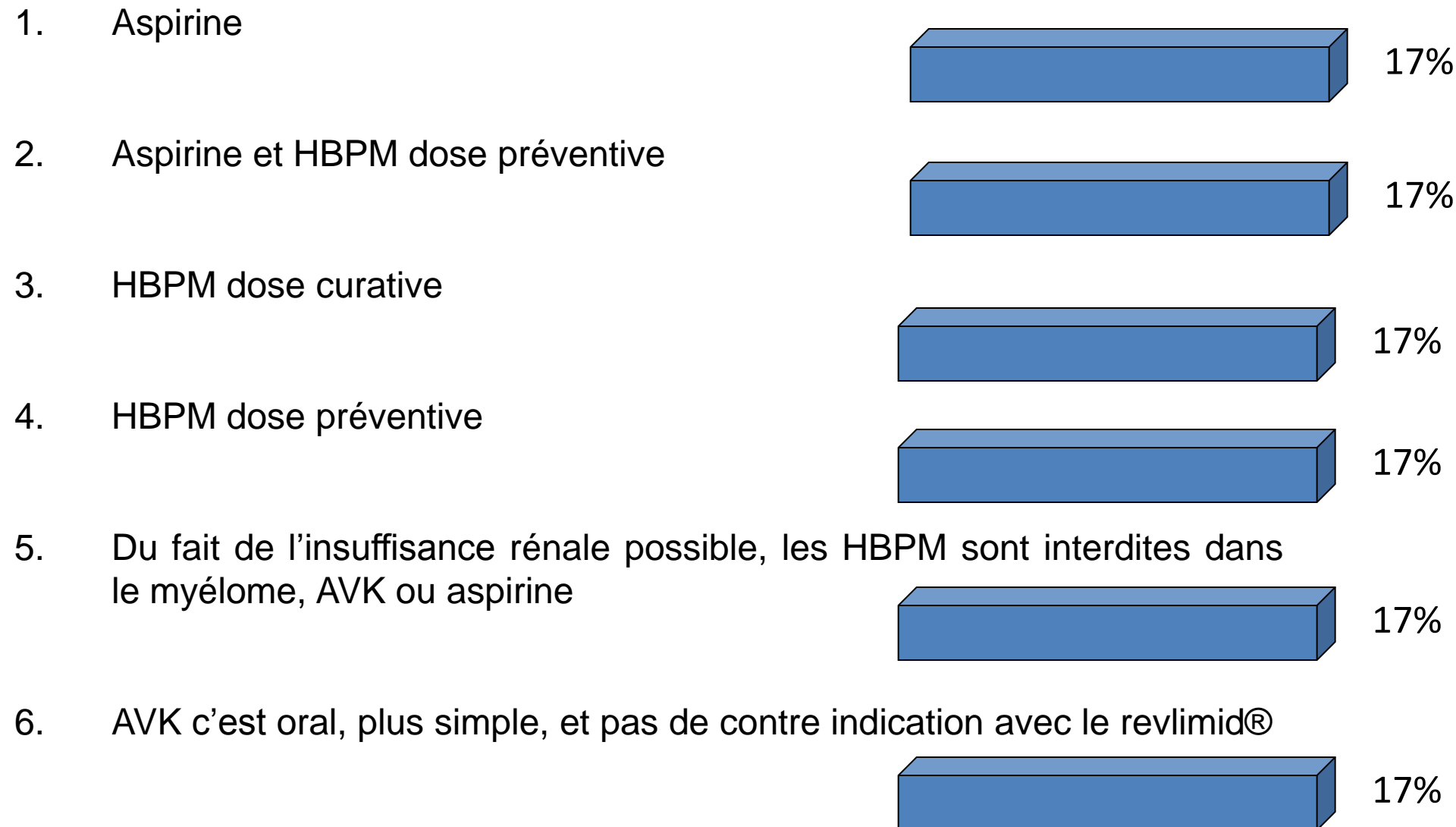
B- Quelle prophylaxie thromboembolique veineuse proposez vous, pourquoi, quels sont les consensus?



00

1. Aspirine
2. Aspirine et HBPM dose préventive
3. HBPM dose curative
4. HBPM dose préventive
5. Du fait de l'insuffisance rénale possible, les HBPM sont interdites dans le myélome, AVK ou aspirine
6. AVK c'est oral, plus simple, et pas de contre indication avec le revlimid®

B- Quelle prophylaxie thromboembolique veineuse proposez vous, pourquoi, quels sont les consensus?



Réponses

1. Non, Antécédent de phlébite = risque élevé de récidence
2. Ceinture et parachute + la thrombopénie possible du révlimid® = un peu excessif
3. Danger: rein, thrombopénie possible du révlimid®, et pas la bonne indication
4. Oui oh joie...
5. Certes, mais il n'y a pas interdiction, il y a bonne pratique
6. Erreur majeure. A ne pas donner en cancérologie

Survival effect of venous thromboembolism in patients with multiple myeloma treated with lenalidomide and high-dose dexamethasone. Zangari M, Tricot G, Polavaram L, Zhan F, Finlayson A, Knight R, Fu T, Weber D, Dimopoulos MA, Niesvizky R, Fink L. J Clin Oncol. 2010 Jan 1;28(1):132-5

Aspirin as thromboprophylaxis in myeloma. Niesvizky R, Martínez-Baños DM. Leuk Lymphoma. 2008 Aug;49(8):1646-7








00

C- La patiente a 2 mois présente une douleur du mollet droit. Vous l'aviez averti du risque (elle vous en remercie), elle réalise un doppler veineux des membres inférieurs qui confirme la phlébite sans critère de gravité. Prise en charge par rapport au revlimid®?

1. Arrêt du revlimid®, Arrêt du traitement du MM, traitement de la TVE
2. Arrêt du revlimid®, changement de traitement du MM, traitement de la TVE
3. Poursuite du revlimid®, mais Arrêt de la dexaméthasone, traitement de la TVE
4. Arrêt du revlimid®, mais poursuite de la dexaméthasone, traitement de la TVE
5. Arrêt du revlimid® et dexaméthasone, Arrêt du traitement du MM provisoirement, traitement de la TVE

C- La patiente a 2 mois présente une douleur du mollet droit. Vous l'aviez averti du risque (elle vous en remercie), elle réalise un doppler veineux des membres inférieurs qui confirme la phlébite sans critère de gravité. Prise en charge par rapport au revlimid®?

1. Arrêt du revlimid®, Arrêt du traitement du MM, traitement de la TVE  20%
2. Arrêt du revlimid®, changement de traitement du MM, traitement de la TVE  20%
3. Poursuite du revlimid®, mais Arrêt de la dexaméthasone, traitement de la TVE  20%
4. Arrêt du revlimid®, mais poursuite de la dexaméthasone, traitement de la TVE  20%
5. Arrêt du revlimid® et dexaméthasone, Arrêt du traitement du MM provisoirement, traitement de la TVE  20%

Réponses

1, 2, 3, 4 = Non erreur grave

En période d'orage thrombogène toujours arrêter le facteur déclenchant ou favorisant = évite l'extension de la thrombose et les embolies pulmonaires

5. Arrêt du revlimid® et dexaméthasone, Arrêt du traitement du MM provisoirement, traitement de la TVE



D- Comment abordez vous la prise en charge du MM, quel est le raisonnement? La patiente est en arrêt du revlimid® et dexaméthasone transitoirement.

1. Mis sous HBPM curatif 3 mois, contrôle doppler, dès que amélioration ou disparition de la TVE, arrêt définitif du revlimid®
2. Mis sous HBPM curatif 3 mois, contrôle doppler, dès que amélioration ou disparition de la TVE, reprise du revlimid®, discuter la reprise de la dexaméthasone, relais HBPM dose préventive
3. Mis sous HBPM curatif 3 mois, contrôle doppler, dès que amélioration ou disparition de la TVE, reprise du revlimid®, discuter la reprise de la dexaméthasone, relais aspirine après 3 mois

D- Comment abordez vous la prise en charge du MM, quel est le raisonnement? La patiente est en arrêt du revlimid® et dexaméthasone transitoirement.

1. Mis sous HBPM curatif 3 mois, contrôle doppler, dès que amélioration ou disparition de la TVE, arrêt définitif du revlimid®



2. Mis sous HBPM curatif 3 mois, contrôle doppler, dès que amélioration ou disparition de la TVE, reprise du revlimid®, discuter la reprise de la dexaméthasone, relais HBPM dose préventive



3. Mis sous HBPM curatif 3 mois, contrôle doppler, dès que amélioration ou disparition de la TVE, reprise du revlimid®, discuter la reprise de la dexaméthasone, relais aspirine après 3 mois



Réponses

1. Oui, MAIS on ne peut pas ne pas lui refuser la reprise de cette ligne majeure
2. Oui, surement la meilleure option
3. Non erreur grave, réintroduction d'un facteur de risque qui est dans le cas présent la mauvaise appréciation du risque de survenue d'une TVE

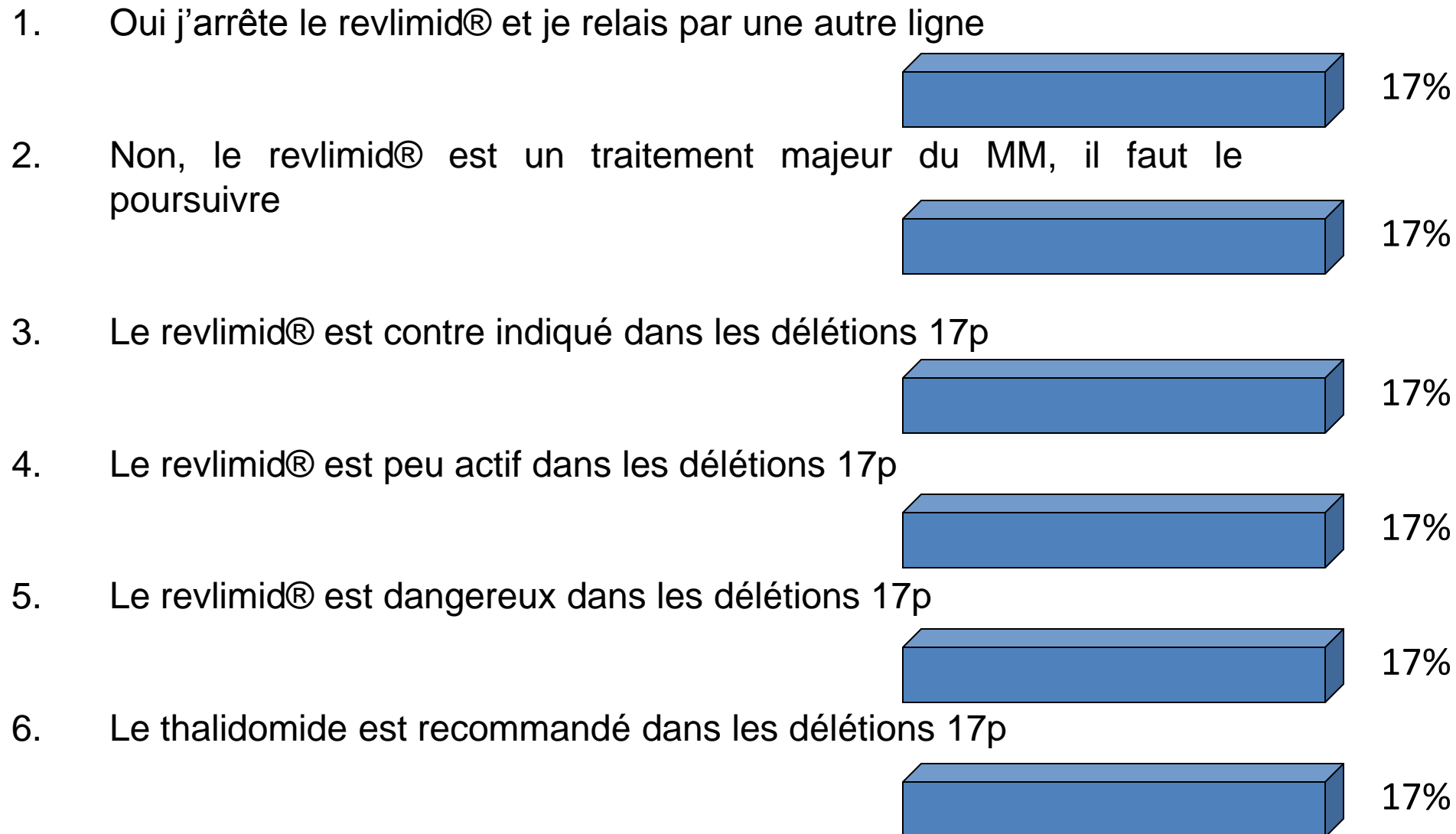
E- Vous avez vérifié la cytogénétique (FISH) de votre patient : elle revient délétion 17p dans 80% des plasmocytes tumoraux. Est-ce que cela change votre décision thérapeutique?



00

1. Oui j'arrête le revlimid® et je relais par une autre ligne
2. Non, le revlimid® est un traitement majeur du MM, il faut le poursuivre
3. Le revlimid® est contre indiqué dans les délétions 17p
4. Le revlimid® est peu actif dans les délétions 17p
5. Le revlimid® est dangereux dans les délétions 17p
6. Le thalidomide est recommandé dans les délétions 17p

E- Vous avez vérifié la cytogénétique (FISH) de votre patiente, elle revient délétion 17p dans 80% des plasmocytes tumoraux. Est ce que cela change votre décision thérapeutique?



Réponses

1. On ne peut pas ne pas lui refuser un traitement majeur du MM
- 2, 4. Certes, mais les délétions 17p ne semblent pas avoir de bénéfice du revlimid®
- 3, 5, 6. Non, il n'y a pas aujourd'hui de traitement recommandé dans les délétions 17p

E- Citez 3 autres schémas thérapeutiques de rechute chez cette patiente qui rechute maintenant sous revlimid®-dexaméthasone?

Réponses(1)

Analyse de l'histoire du myélome CAPITAL

Réponse au velcade®, mais de médiocre qualité après 4 cures

Rechute précoce post autogreffe

Bénéfice limité de la haute dose de melphalan

45 ans, bon état général, pas de facteurs de co morbidités majeurs

Présente une délétion 17p

Réponses(2)

1. Nouvelle induction par Velcade® et association, mais pas seulement à la dexaméthasone
 - Thalidomide
 - Cyclophosphamide
 - Anthracycline
 - Autre

Puis allogreffe si donneur familial 12/12 ou ficher 10/10
2. Nouvelle induction par Velcade® et association, mais pas seulement à la dexaméthasone, il faut un entretien oral ou IV. Discuter velcade®, discuter essai thérapeutique.
3. Nouvelle induction par Velcade® et association, mais pas seulement à la dexaméthasone, deuxième autogreffe avec soit HDM22 ou 220, soit autre conditionnement. Mais mauvaise option...