

Chapitre 29 Item 317 – UE 9 – Myélome multiple des os

- I. Définition
 - II. Circonstances de découverte
 - III. Anomalies de l'électrophorèse des protéines
 - IV. Anomalies des gammaglobulines
 - V. Diagnostic de myélome
 - VI. Signes ostéoarticulaires révélateurs
 - VII. Complications du myélome multiple
 - VIII. Évolution, pronostic et surveillance
 - IX. Traitement
 - X. Formes particulières
-
-

Objectifs pédagogiques

Nationaux

- Diagnostiquer un myélome multiple des os.
- Connaître la démarche diagnostique en présence d'une gammopathie monoclonale.

COFER

- Savoir faire le diagnostic d'un myélome.
- Connaître les signes ostéoarticulaires révélateurs et connaître les éléments du diagnostic différentiel devant une localisation rachidienne ou périphérique.
- Connaître les complications fréquentes de cette maladie et connaître les gestes thérapeutiques urgents visant à prévenir ses complications ou à retarder le retentissement moteur des localisations rachidiennes ou appendiculaires.
- Connaître les critères pronostiques et savoir planifier le suivi d'un patient myéломateux.

- Connaître les orientations thérapeutiques en fonction de l'âge : traitement médical et non médical (orthopédique).
 - Décrire le syndrome « POEMS ».
 - Savoir détecter sur l'électrophorèse un aspect d'immunoglobuline monoclonale et confirmer ce diagnostic.
 - Savoir distinguer les immunoglobulines monoclonales associées aux myélomes ou aux hémopathies des immunoglobulines monoclonales de signification indéterminée.
 - Connaître les méthodes de suivi et le pronostic des immunoglobulines monoclonales de signification indéterminée.
 - Connaître les arguments en faveur d'une immunoglobuline monoclonale associée au myélome.
 - Connaître les hémopathies associées aux immunoglobulines monoclonales, connaître les signes osseux et articulaires de ces hémopathies.
-

I Définition

Le myélome multiple, ou maladie de Kahler, est une prolifération maligne d'un clone plasmocytaire produisant de manière inadaptée et exagérée une immunoglobuline ou l'un de ses fragments et un facteur d'activation des ostéoclastes. Le myélome multiple représente 10 % des hémopathies malignes. C'est une affection du sujet de plus de cinquante ans. Son incidence augmente avec l'âge (cinq pour 100 000 individus à cinquante ans, vingt pour 100 000 à quatre-vingts ans) ; l'âge moyen au diagnostic est de soixante-quatre ans. Il est légèrement plus fréquent chez l'homme que chez la femme.

II Circonstances de découverte

Le myélome multiple est une maladie très « polymorphe » ■, toutes les disciplines médicales peuvent être confrontées aux manifestations d'un myélome non connu :

- signes ostéoarticulaires : douleurs osseuses, fractures, etc. ;
- complications neurologiques : radiculalgies symptomatiques, compressions médullaires, syndrome de la queue de cheval, etc. ;

- signes hématologiques : anémie, pancytopénie ;
- insuffisance rénale aiguë ;
- infections bactériennes récurrentes ;
- hypercalcémie symptomatique, VS accélérée ou anomalie à l'électrophorèse des protéines sériques (EPS) ;
- altération de l'état général : asthénie, amaigrissement, fébricule.

III Anomalies de l'électrophorèse des protéines

L'électrophorèse des protéines sériques (EPS) est un examen biologique simple qui permet une appréciation quantitative mais également qualitative (sur l'aspect du tracé) des principales composantes protéiques du plasma ■. Les protéines sont analysées par migration dans un champ électrique et dépôt en fonction de leur charge électrique.

A Quand faut-il faire une EPS ?

Il faut réaliser une EPS lorsqu'on se trouve devant :

- un taux de protéines circulants élevé ;
- une élévation inexplicite de la vitesse de sédimentation ;
- des infections répétées en particulier bactériennes (recherche d'un déficit immunitaire responsable d'une hypogammaglobulinémie) ;
- des manifestations cliniques (*cf. infra*) ou biologiques (une hypercalcémie, par exemple) faisant suspecter la survenue d'un myélome ou d'une hémopathie ;
- une suspicion de syndrome inflammatoire ;
- une cirrhose éventuellement.

B Analyse de l'EPS

1 EPS normale

- Albumine : 40 à 45 g/L.
- α_1 -globulines : 2 à 4 g/L.
- α_2 -globulines : 4,5 à 7 g/L.

- β -globulines : 7 à 13 g/L.
- γ -globulines : 5 à 15 g/L.
- Fibrinogène : 2 à 4 g/L.
- Protéine totale : 50 à 95 g/L.

2 EPS anormale

- Hypoalbuminémie de causes variées : hémodilution, dénutrition, infection chronique, myélome...
- Hyper- α_2 -globulinémie : satellite d'un état inflammatoire.
- Bloc β - γ : cirrhose.
- Présence d'un pic pointu à base étroite, qui doit faire évoquer une immunoglobuline monoclonale (gammopathie monoclonale, ou dysglobulinémie), migrant dans la zone γ le plus souvent, parfois dans la zone β .
- Hypergammaglobulinémie : augmentation homogène et globale dite « en dôme » des γ -globulines.
- Hypogammaglobulinémie : effondrement des γ -globulines.

La détection sur l'électrophorèse des protides sériques d'un pic en bande étroite impose la réalisation d'une immunofixation (fig. 29.1).

Fig. 29.1

Aspects électrophorétiques des anomalies des gammaglobulines.

IV Anomalies des gammaglobulines

A Hypogammaglobulinémie (α -globulines < 5 g/L)

Cette anomalie doit faire évoquer le diagnostic de :

- déficit immunitaire B primitif : hypogammaglobulinémie constitutionnelle ou agammaglobulinémie (maladie de Bruton) qui se manifeste par des infections récidivantes bactériennes, tout particulièrement néonatales ;
- déficit immunitaire B secondaire : syndrome lymphoprolifératif (leucémie lymphoïde chronique, ou lymphome malin non hodgkinien), ou myélome, en particulier le myélome à chaînes légères ;

- carences nutritionnelles : les malabsorptions ou le kwashiorkor ;
- perte excessive des γ -globulines par fuite rénale, entérocolopathie exsudative ou lors des dermatoses évoluées et chez les grands brûlés ;
- immunosuppression acquise : réalisation récente de plasmaphérèse, traitements par immunosuppresseurs.

B Hypergammaglobulinémie diffuse ou polyclonale

Elle se traduit par une augmentation des γ -globulines dite en « dôme » (on notera parfois que la migration se fait également sur les β -globulines avec le typique bloc β - γ). Il s'agit d'une stimulation polyclonale des lymphocytes B quel qu'en soit le mécanisme, qui peut être :

- une affection hépatique chronique : cirrhose alcoolique (augmentation plus importante des IgA avec bloc β - γ), hépatites auto-immunes chroniques (hyper-IgG et IgA), cirrhose biliaire primitive, cirrhose post-hépatite, etc. ;
- une infection bactérienne chronique (abcès profond, endocardite, ostéomyélite, tuberculose, dilatation des bronches, etc.) ;
- une infection parasitaire : trypanosomiase, leishmaniose, etc. ;
- une infection virale, tout particulièrement par le VIH ;
- une maladie auto-immune : lupus érythémateux disséminé (environ 50 % des cas), maladie de Gougerot-Sjögren (60 %), polyarthrite rhumatoïde (50 %) sclérodermie, sarcoïdose, etc. ;
- une maladie tumorale : lymphome, leucémie myélomonocytaire ;
- une autre pathologie : certains médicaments et le diabète insulino-dépendant.

C Pic d'aspect monoclonal

La présence d'un pic à base étroite et symétrique qui migre dans la zone des γ -globulines lorsqu'il s'agit d'une IgG ou, plus rarement, dans la zone des β -globulines lorsqu'il s'agit d'une IgA, est évocatrice d'une dysglobulinémie monoclonale. La clonalité doit être confirmée par l'immunofixation ■.

Deux types de sécrétions monoclonales peuvent survenir :

- immunoglobuline de structure le plus souvent normale mais en quantité augmentée (immunoglobuline complète, IgG, IgA ou IgM ou plus rarement IgD ou IgE) ;
- fragment d'immunoglobuline : soit d'une chaîne légère (dénommée, dans les urines, protéine de Bence-Jones), soit d'une chaîne lourde.

Cette immunoglobuline monoclonale, identifiée par sa chaîne lourde et/ou sa chaîne légère, est synthétisée par un clone de lymphocytes B ; elle est le témoin d'une prolifération lymphocytaire B clonale qui peut être bénigne ou maligne ■.

Cette immunoglobuline peut avoir des effets propres en raison de particularités physicochimiques :

- augmentation de la viscosité sanguine ;
- précipitation à froid : dénommée cryoglobulinémie, observée en particulier lors des hémopathies (leucémie lymphoïde chronique, maladie de Waldenström), elle peut être responsable d'un purpura pétéchial, infiltré avec lésions nécrotiques en cocarde, d'un syndrome de Raynaud ;
- précipitation dans les tubules rénaux ;
- dépôt dans les tissus responsable d'une amylose AL ;
- action autoanticorps : anticorps anti-myéline (anti-MAG) responsable de neuropathie périphérique ou activité facteur rhumatoïde, hémolytique, etc.

Le problème posé par une dysglobulinémie est sa signification.

1 Gammapathie monoclonale de signification indéterminée

La gammapathie monoclonale de signification indéterminée (*Monoclonal Gammopathy of Undetermined*

Significance [MGUS] pour les Anglo-Saxons) est la plus fréquente des gammapathies monoclonales ; sa

prévalence augmente avec l'âge : 0,5 % à trente ans, 2 % à cinquante ans, pour atteindre 10 % à plus de quatre-vingts ans.

Porter un diagnostic de MGUS impose la réalisation d'examens complémentaires afin d'éliminer une hémopathie satellite, surtout un myélome multiple (*cf. infra*).

La gammapathie de signification indéterminée est caractérisée par :

- une gammapathie monoclonale à taux faible (< 30 g/L) ;

- un patient strictement asymptomatique, la découverte étant le plus souvent fortuite ;
- une faible plasmocytose médullaire (< 10 %) ;
- une protéinurie de Bence-Jones absente ou présente à taux très faible ;
- l'absence de lésion osseuse associée, d'anémie, d'hypercalcémie ou de néphropathie.

Dans le temps, la gammopathie peut rester stable ou évoluer vers une hémopathie maligne, le plus souvent un myélome, rarement une maladie de Waldenström, un lymphome malin non hodgkinien, une leucémie lymphoïde chronique. Le risque de progression vers une hémopathie maligne est de l'ordre de 1 % par an et de 10 % à dix ans. Il est d'autant plus important que le pic est initialement élevé, que l'isotype de l'immunoglobuline n'est pas G, que le rapport des chaînes légères kappa/lambda (rapport FLC) est anormal. Les patients avec MGUS nécessitent donc d'être suivis indéfiniment.

L'EPS peut être répétée à six mois puis de façon annuelle. La surveillance sera ensuite adaptée en fonction de l'existence ou non de facteurs de risque de progression au diagnostic (pic de plus de 15 g/L, Ig non IgG, rapport FLC anormal), de l'évolution de la gammopathie – stabilité ou augmentation progressive.

2 Gammopathie liée à une hémopathie

a

Myélome multiple

Parmi les hémopathies avec gammopathie monoclonale, le myélome est la pathologie la plus fréquente (*cf. infra*).

b

Maladie de Waldenström

La maladie de Waldenström est définie par :

- une prolifération lymphoplasmocytaire clonale médullaire ;
- une lymphocytose sanguine clonale, non systématique ;
- la sécrétion d'une dysglobuline monoclonale de type IgM.

Elle peut associer une hypertrophie ganglionnaire, splénique ou hépatique, des signes généraux (amaigrissement, sueurs), une anémie de mécanismes divers.

L'Ig peut être responsable d'un syndrome d'hyperviscosité avec céphalées, vertiges, d'une activité auto-immune (cryoglobulinémie, anti-MAG avec neuropathie, hémolyse).

c

Leucémie lymphoïde chronique

La leucémie lymphoïde chronique correspond à une prolifération monoclonale de lymphocytes B matures, de siège médullaire et sanguin. Les lymphocytes sont le plus souvent normaux morphologiquement, mais anormaux au plan fonctionnel.

Cette pathologie se caractérise par :

- un examen clinique longtemps normal ;
- un syndrome tumoral associant adénopathies, splénomégalie, hépatomégalie ;
- une hyperlymphocytose sanguine :
 - d'importance variable ($> 5 \text{ G/L}$),
 - dont la clonalité est affirmée par l'immunophénotypage.

Par ailleurs, il existe parfois :

- sur la numération-formule sanguine : anémie ou thrombopénie ;
- sur l'EPS : une hypogammaglobulinémie ou une dysglobulinémie, le plus souvent de type IgM (10 % des cas) ;
- un contexte auto-immun (auto-immunisation antiérythrocytaire).

d

Autres affections

Plus rarement, l'immunoglobuline monoclonale révèle un lymphome malin non hodgkinien B ou une amylose.

V Diagnostic de myélome

Le diagnostic repose sur :

- la mise en évidence d'une dysglobulinémie monoclonale sérique et/ou urinaire ;
- la mise en évidence d'une prolifération plasmocytaire médullaire ;
- l'analyse du retentissement de ces deux paramètres.

A Mise en évidence de la gammopathie monoclonale (sérique et/ou urinaire)

Le clone plasmocytaire synthétise de façon incontrôlée une immunoglobuline (Ig) monoclonale.

Cette Ig peut être :

- complète, sanguine : IgG (55 %), IgA (20 %), IgD (1 %), IgE exceptionnelle ;
- incomplète, sous la forme :
 - d'une chaîne légère kappa ou lambda (15 à 20 % des cas),
 - ou d'une chaîne lourde,
 - ou de chaînes légères en excès (15 à 20 % des cas) dans les urines ;
- non sécrétée (très rare, < 1 %) dans le cas de myélome non sécrétant.

Cette immunoglobuline peut avoir des effets propres en raison de particularités physicochimiques :

- augmentation de la viscosité sanguine (taux élevé d'immunoglobulines) ;
- précipitation à froid : cryoglobulinémie ;
- précipitation dans les tubules rénaux ;
- dépôt dans les tissus responsable d'une amylose AL ;
- action autoanticorps, hémolytique, etc.

Une élévation très marquée de la VS (au-delà de 100 mm) est le plus souvent rencontrée – exception faite des rares myélomes à VS normale correspondant soit à un myélome multiple non sécrétant soit à un myélome multiple à chaînes légères.

Les examens nécessaires pour mettre en évidence ce composant monoclonal sont :

- l'EPS (qui révèle son existence) ;
- l'immunofixation, examen permettant de définir l'isotype de la chaîne légère et de la chaîne lourde ;
- la protéinurie des vingt-quatre heures ;
- l'électrophorèse des protéines urinaires et immunofixation (protéinurie de Bence-Jones) ;
- en cas de myélome à chaînes légères, le dosage sérique des chaînes légères qui sera utile pour l'évaluation de la réponse au traitement.

B Mise en évidence de la prolifération plasmocytaire : myélogramme

Le myélogramme doit être systématiquement réalisé en cas de suspicion de myélome multiple ■.

Il a pour but d'apprécier :

- le degré de prolifération plasmocytaire médullaire : le diagnostic de myélome multiple est retenu en cas de prolifération ≥ 10 % de plasmocytes médullaires ;
- le caractère dystrophique des cellules.

Le phénotypage des plasmocytes médullaires n'est pas indispensable pour le diagnostic. Il confirmerait le caractère clonal des plasmocytes avec un isotype des chaînes lourdes et légères identique à celui de l'Ig monoclonale sérique.

Le myélogramme peut être complété par l'analyse caryotypique des plasmocytes médullaires qui a un intérêt pronostique.

Si, exceptionnellement, le myélogramme est normal, il faut, après avoir éliminé un problème technique, rechercher un plasmocytome extramédullaire.

C Étude du retentissement de l'Ig et de la prolifération plasmocytaire

- Numération-formule sanguine.
- Calcémie.
- Créatinémie.
- Bilan osseux : radiographie du squelette axial.

Le caractère symptomatique du myélome dont dépend l'indication du traitement repose sur l'existence de symptômes cliniques ou d'une atteinte d'organe définie par au moins une des anomalies suivantes (critères

CRAB) (tableau 29.1) :

- C : hypercalcémie ;
- R : insuffisance rénale ;
- A : anémie ;
- B : atteinte osseuse (*Bone*).

Tableau 29.1 Définition des formes cliniques (HAS, 2010).

MGUS	Pas de symptômes (critères CRAB)	Immunoglobuline monoclonale détectée mais < 30 g/L si IgG et plasmocytose médullaire < 10 %
Myélome multiple asymptomatique	Pas de symptômes (critères CRAB)	Immunoglobuline monoclonale détectée mais > 30 g/L si IgG, IgA ou IgD monoclonale Et/ou plasmocytose médullaire ≥ 10 %
Myélome multiple symptomatique	Symptômes (critères CRAB)	Immunoglobuline monoclonale détectée mais > 30 g/L si IgG, IgA ou IgD monoclonale Et/ou plasmocytose médullaire ≥ 10 %

VI Signes ostéoarticulaires révélateurs

Les manifestations osseuses résultent d'une augmentation de l'activité ostéoclastique au contact des plasmocytes : augmentation de la résorption osseuse avec ostéolyse diffuse ou multifocale. En effet, les cellules myélomateuses stimulent la sécrétion de cytokines activatrices des ostéoclastes, telles que l'IL-6, l'IL-1 ou le TNF β , etc. De plus, il existe au cours des myélomes multiples une dérégulation du système RANK-RANKL-ostéoprotégérine (système essentiel dans l'activation et la différenciation des ostéoclastes).

A Manifestations cliniques et biologiques

1 Signes ostéoarticulaires révélateurs

- Douleurs osseuses : 70 % des patients présentent des douleurs osseuses diffuses, d'apparition le plus souvent brutale, principalement localisées au rachis et aux côtes. Elles sont rarement nocturnes, souvent trompeuses car d'allure banale, aggravées aux mouvements et au port de charges.
- Fractures osseuses :
 - au rachis : fractures vertébrales d'aspect malin, très évocatrices si elles sont situées au-dessus de T5, avec recul du mur postérieur et aspect plus lytique que fracturé ; elles peuvent se compliquer de compression médullaire ou radiculaire ;
 - aux os longs : humérus et fémur (fractures pathologiques), etc. ;
 - des côtes et du sternum.

2 Hypercalcémie

L'hypercalcémie concerne 10 % des patients. Elle est le plus souvent symptomatique. Il s'agit d'un élément de mauvais pronostic.

B Lésions radiologiques

Toute suspicion de myélome doit conduire à la réalisation systématique de radiographies standard du crâne, du rachis cervical, thoracique et lombaire, du bassin, des fémurs, des humérus et du gril costal.

On recherche la lésion lytique de type « géode à l'emporte-pièce », lacune ovalaire ou ronde sans structure interne visible, bien limitée, sans réaction périphérique ; elle est multiple dans 80 % des cas et tous les os peuvent être atteints (fig. 29.2).

Fig. 29.2

Aspect radiographique. Lacunes multiples à l'« emporte-pièce » du crâne.

Des formes cliniques particulières peuvent être observées :

- des ostéolyses segmentaires réalisant une lyse d'un pédicule vertébral (aspect dit de « vertèbre borgne »), disparition en totalité ou en partie d'une côte, etc. ;

- des lacunes avec soufflure des os longs ou plats ;
- une déminéralisation osseuse diffuse qui peut être la seule anomalie. Il s'agit de la forme myélomateuse décalcifiante diffuse (5 à 10 % des cas, difficile à différencier d'une ostéoporose commune). Cette forme justifie que l'on évoque et que l'on élimine le myélome multiple devant toute ostéoporose d'allure commune ;
- des lésions ostéocondensantes (3 % des cas), s'intégrant volontiers dans le syndrome POEMS (*cf. infra*).

Cependant, 20 % des myélomes multiples ne présentent aucune lésion osseuse décelable en imagerie standard.

On peut alors discuter d'autres examens d'imagerie.

C Autres explorations par imagerie médicale

1 IRM

L'IRM ([fig. 29.3](#)) ne doit pas être systématique. Elle est indiquée devant :

- une suspicion de compression médullaire ou radiculaire ;
- un plasmocytome solitaire ;
- l'absence de lésions lytiques à l'examen radiologique conventionnel ;
- la présence de fractures vertébrales afin d'écartier l'hypothèse de fractures vertébrales ostéoporotiques.

Fig. 29.3

Aspect IRM (séquence pondérée en T1).

Hypersignal hétérogène (prise de contraste après injection de gadolinium) d'une vertèbre fracturée qui comprime la moelle thoracique.

La place de l'IRM du rachis thoracolombaire dans la détermination du stade de la maladie ou dans la cotation des lésions osseuse est discutée.

2 Scanner

Le scanner ([fig. 29.4](#)) est indiqué :

- en cas de suspicion de compression médullaire si l'IRM est contre-indiquée ;
- en cas d'extension aux parties molles avec nécessité de biopsie guidée.

Aspect scannographique d'un plasmocytome de l'aile iliaque gauche.

Il peut être utilisé pour préciser des lésions radiologiques discutables.

3 PET-scan

Le PET-scan a son intérêt pour évaluer une localisation extramédullaire de la maladie.

4 Scintigraphie osseuse

La scintigraphie osseuse n'a pas d'intérêt : elle est le plus souvent normale ; les atteintes osseuses myélomateuses sont rarement hyperfixantes.

VII Complications du myélome multiple

A Insuffisance médullaire

La prolifération plasmocytaire médullaire entraîne une raréfaction de l'hématopoïèse normale associant à des degrés divers anémie, thrombopénie, neutropénie.

Cependant, l'anémie peut être liée à plusieurs mécanismes :

- hémodilution liée à la gammopathie ;
- insuffisance médullaire quantitative ;
- insuffisance rénale ;
- hémolyse liée à l'activité auto-immune de l'Ig.

L'absence de plasmocytes normaux, secondaire à l'envahissement tumoral médullaire, peut entraîner une baisse de la synthèse des Ig normales.

B Complications osseuses

Il s'agit de fractures et de l'hypercalcémie. Les fractures vertébrales exposent au risque de compression médullaire.

C Infections récidivantes

L'hypogammaglobulinémie polyclonale favorise les infections bactériennes récidivantes, en particulier ORL et pulmonaires.

D Atteinte rénale

Environ 50 % des patients atteints de myélome présentent une atteinte rénale ; celle-ci est due à la production excessive de chaînes légères d'Ig monoclonales, réalisant deux types anatomocliniques de néphropathie :

- la néphropathie tubulo-interstitielle avec cylindres, caractéristique du rein myélomateux ;
- la néphropathie par dépôts (glomérulaires et/ou tubulo-interstitiels) : soit dépôts de fibrilles d'amylose de type AL, soit dépôts non fibrillaires de chaînes légères (maladie de Randall).

1 Néphropathie tubulo-interstitielle, ou rein myélomateux

Elle est fréquente : 80 % des insuffisances rénales aiguës au cours du myélome multiple sont liées à cette tubulopathie.

Elle est le fait de l'obstruction tubulaire par des cylindres composés de l'agrégation de chaînes légères néphrotoxiques et d'une protéine, la protéine de Tamm et Horsfall, synthétisée par les cellules de la branche ascendante de l'anse de Henlé. Cette obstruction tubulaire conduit à la rupture de la membrane basale.

La précipitation des cylindres est favorisée par :

- la déshydratation secondaire à l'hypercalcémie, aux traitements (diurétiques, chimiothérapie), aux infections ;
- les médicaments néphrotoxiques (AINS, inhibiteurs de l'enzyme de conversion) ;
- les produits de contraste iodés.

Le traitement est double, d'une part celui du myélome, d'autre part celui de la néphropathie : diurèse abondante (environ trois litres par jour), alcalinisation des urines, correction des facteurs aggravants (éviter les examens avec produit de contraste).

2 Syndrome de Fanconi

La tubulopathie de type proximal avec syndrome de Fanconi est très rare, elle est le témoin d'une toxicité particulière des chaînes légères kappa vis-à-vis des cellules tubulaires.

Elle associe une tubulopathie avec glycosurie à glycémie normale, aminoacidurie généralisée, hypophosphatémie, acidose chronique. Son traitement est symptomatique (correction de l'acidose, de l'hypophosphatémie, supplémentation en 1- α -hydroxyvitamine D3).

3 Néphropathie par dépôts d'Ig

a

Amylose

Sa fréquence est variable : 5 à 10 %. Elle se rencontre essentiellement dans le myélome à chaînes légères lambda. Les localisations tissulaires, rénales, cardiaques, neurologiques, synoviales, et la sémiologie clinique sont celles décrites dans l'amylose AL.

b

Maladie des chaînes légères : syndrome de Randall

Les chaînes légères produites en excès ne prennent pas de structure fibrillaire. Cliniquement, le tableau associe néphropathie glomérulaire avec protéinurie, voire syndrome néphrotique.

VIII Évolution, pronostic et surveillance

A Évolution

Il est exceptionnel d'obtenir la guérison ■. Le traitement fait régresser la dysglobulinémie, corrige l'anémie, l'hypercalcémie, l'insuffisance rénale. L'os se reconstruit exceptionnellement. Puis, la maladie évolue à nouveau.

Cependant, les progrès thérapeutiques ont permis d'allonger la survie. Chez le sujet âgé de moins de soixante-cinq ans, la survie médiane est de cinquante-sept mois sous chimiothérapie haute dose. Sous schéma « Alexanian », la survie est de trente-six mois.

B Pronostic

Le pronostic global du myélome multiple reste péjoratif. Il existe cependant des disparités importantes dans la survie en fonction des types de myélome (formes peu actives : myélome indolent, stade I) ou des traitements réalisés.

Différents critères de pronostic sont utilisés :

- la classification de Durie et Salmon évalue l'importance de la masse tumorale (**tableau 29.2**). Elle tient compte du taux d'Ig monoclonale quantifiée sur l'EPS ou l'EPU, du taux d'hémoglobine, de la calcémie, de l'existence de lésions ostéolytiques sur les radiographies, de la créatinémie ;

- la classification internationale (ISS) de valeur basée sur les taux de β_2 -microglobulinémie et d'albuminémie (tableau 29.3) ;
- d'autres critères pronostiques péjoratifs sont individualisés :
 - la présence d'anomalies cytogénétiques, telles que t(4 ; 14), t(14 ; 16), del13, del17p sur l'analyse par FISH des plasmocytes tumoraux,
 - un taux élevé de CRP,
 - un taux élevé de LDH.

Tableau 29.2 Classification de Durie et Salmon (1975) à trois niveaux de cotation.

	Cote	Critères	Nombre de cellules myélomateuses
1. Cotation du stade du myélome multiple	I	Tous les critères suivants sont présents :	
– hémoglobine > 10 g/100 mL			
– calcémie < 2,60 mmol/L			
– cote osseuse 0 ou lésion solitaire			
– taux du composant sérique :			
- IgG < 50 g/L			
- IgA < 30 g/L			

– taux du composant monoclonal urinaire < 4 g/24 heures			
	< $0,6 \cdot 10^{12}/m^2$ (faible masse tumorale)		
	II	Ni ceux du I, ni ceux du III	> $0,6 \cdot 10^{12}/m^2$ < $1,2 \cdot 10^{12}/m^2$ (masse tumorale intermédiaire)
	III	Un ou plusieurs des critères suivants :	
– hémoglobine < 8,5 g/100 mL			
– calcémie > 3 mmol/L			
– côte osseuse 3			
– taux du composant monoclonal sérique :			
- IgG > 70 g/L			
- IgA > 50 g/L			

– taux du composant monoclonal urinaire > 12 g/24 heures			
	> $1,2 \cdot 10^{12}/m^2$ (haute masse tumorale)		
2. Cotation de l'insuffisance rénale	A	Créatininémie < 170 $\mu\text{mol/L}$	
	B	Créatininémie \geq 170 $\mu\text{mol/L}$	
3. Cotation des lésions ostéolytiques	0	Absence de lésion osseuse ou lésion ostéolytique isolée	
	1	Ostéoporose sans fracture ni lésion ostéolytique	
	2	Soit ostéoporose avec fractures Soit deux lésions ostéolytiques Soit ostéoporose avec fractures et une ou deux lésions ostéolytiques	
	3	Au moins trois lésions ostéolytiques avec ou sans fractures	

Tableau 29.3 Score pronostique international (ISS*).

	Stade I	Stade II	Stade III
Critères	β_2 -microglobuline <	β_2 -microglobuline <	β_2 -microglobuline

	3,5 mg/L et Albumine > 35 g/L	3,5 mg/L et Albumine < 35 g/L ou 3,5 mg/L < β_2 - microglobuline < 5,5 mg/L	> 5,5 mg/L
Survie médiane	62 mois	45 mois	29 mois

* ISS : *International Staging System 2003*.

C Surveillance

La surveillance est clinique et biologique. Elle a pour but d'apprécier l'efficacité du traitement et de dépister les rechutes du myélome.

Le traitement doit permettre d'obtenir la disparition de la douleur et l'amélioration de l'état général.

L'aggravation clinique doit faire rechercher une reprise évolutive de la pathologie.

La surveillance biologique comprendra :

- EPS ou EPU, en cas de gammopathie sécrétée ; le traitement doit entraîner la diminution du pic sur l'EPS ou la disparition de la protéinurie ;
- numération-formule sanguine, calcémie, créatininémie ; l'objectif du traitement est de normaliser les anomalies préexistantes (anémie, hypercalcémie, insuffisance rénale).

IX Traitement

A Traitement antitumoral

Le traitement antitumoral s'adresse aux myélomes de forte masse tumorale. Il a pour but de contrôler la prolifération des cellules myélomateuses. Le choix du traitement est adapté à l'âge, au statut physiologique.

Les types de traitements sont :

- les alkylants :
 - melphalan (Alkéran®),

- cyclophosphamide (Endoxan®) ;
- l'intensification thérapeutique par melphalan (Alkéran®) forte dose avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques ; elle est réalisée après une phase cytoréductrice basée sur l'association de corticoïdes, d'un alkylant et/ou de thalidomide, de bortézomib pendant deux à quatre mois ;
- les nouvelles drogues :
 - thalidomide,
 - bortézomib (Velcade®),
 - lénalidomide (Revlimid®) ;
- le traitement immunomodulateur par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Schématiquement : la chimiothérapie doit être débutée uniquement chez les patients ayant un myélome symptomatique c'est-à-dire avec au moins un critère CRAB (hypercalcémie, insuffisance rénale, anémie et atteinte osseuse).

- Avant l'âge de soixante-cinq ans : chimiothérapie intensive par melphalan (Alkéran®) avec autogreffe.
- Après soixante-cinq ans : il existe à ce jour deux schémas thérapeutiques de référence :
 - association « melphalan, prednisone, thalidomide » (MPT) ;
 - association « melphalan, prednisone, bortézomib » (MPV).

Ces traitements sont administrés en général tous les vingt-huit jours.

L'allogreffe myéloablative est rarement réalisée compte tenu de la tranche d'âge de survenue du myélome ; la place de l'allogreffe à conditionnement atténué est en cours d'évaluation.

Les nouvelles drogues ont leur place en rechute et sont en cours d'évaluation en première ligne au sein de protocoles.

L'évaluation de la réponse au traitement repose sur la quantification du composant monoclonal par l'électrophorèse des protéines sériques (urinaires) ou par le dosage sérique des chaînes légères, uniquement dans les myélomes à chaînes légères.

B Traitements satellites

1 Bisphosphonates

Les bisphosphonates réduisent l'incidence des complications osseuses (douleur, fracture, hypercalcémie) ; parallèlement, ils améliorent la qualité de vie.

Ils sont indiqués en cas d'atteinte osseuse et en cas d'hypercalcémie.

Les aminobisphosphonates sont les plus puissants : perfusions mensuelles de pamidronate ou de zolédronate ; leur utilisation peut être à l'origine d'une ostéonécrose de la mâchoire. Le clodronate oral est utilisé également.

2 Radiothérapie

La radiothérapie est utilisée :

- en cas de compression médullaire par épидурite ou d'épidurite menaçante (en urgence) ;
- en complément d'un traitement chirurgical ;
- en cas de douleurs osseuses persistantes (lésions lytiques non fracturées et fractures vertébrales) malgré la chimiothérapie et les bisphosphonates ;
- devant un plasmocytome solitaire (dose éradicatrice).

3 Traitement chirurgical

Le traitement chirurgical est indiqué en urgence en cas de signes neurologiques graves (compression médullaire, syndrome de la queue de cheval par compression osseuse) nécessitant une libération avec ou sans ostéosynthèse ou en cas de fracture périphérique (réduction et fixation).

Il sera à discuter en cas de lésion osseuse avec risque important d'instabilité ou de fracture.

4 Autres traitements

- Prise en charge de la douleur (opiacés, radiothérapie, bisphosphonates).
- Correction de l'anémie par érythropoïétine.
- Correction de l'hypogammaglobulinémie symptomatique (épisodes infectieux ORL ou pulmonaires récidivants) par perfusion d'immunoglobulines polyvalentes.
- Prévention de l'atteinte rénale : contre-indication aux AINS, à l'injection de produits iodés.

X Formes particulières

A Syndrome « POEMS »

Il s'agit d'un acronyme correspondant à l'association d'une :

- Polyneuropathie périphérique sensitivomotrice ;
- Organomégalie (hépatosplénomégalie) ;
- Endocrinopathie (diabète, insuffisance surrénalienne) ;
- gammopathie Monoclonale (*Monoclonal Gammopathy*) : il peut s'agir d'une MGUS (gammopathie monoclonale de signification indéterminée), d'un plasmocytome, d'un myélome multiple ;
- atteinte cutanée (*Skin Disease*) : dépilation, hyperpigmentation, œdèmes importants, parfois tableau d'anasarque.

Il survient surtout chez l'homme vers cinquante ans. La moyenne de survie est de 165 mois. Le plus souvent, s'y associe une lésion osseuse unique ou multiple, condensante.

B Plasmocytome solitaire

Il s'agit d'une tumeur plasmocytaire unique le plus souvent osseuse (cf. [fig. 29.4](#)), parfois viscérale. Le diagnostic est porté par la biopsie de la lésion ; en dehors de l'atteinte initiale, on ne retrouve pas d'autre localisation sur l'IRM ou le PET-scan. Le myélogramme est normal. Le plasmocytome reste longtemps isolé avant d'évoluer vers un myélome.

C Autres formes

La leucémie avec plasmocytes circulants est une forme gravissime, rapidement létale.

Points clés

- Le myélome multiple est une hémopathie maligne caractérisée par la prolifération de plasmocytes, le plus souvent médullaires, qui sécrètent une immunoglobuline monoclonale retrouvée dans le sang et/ou les urines.
- Les plasmocytes tumoraux stimulent la résorption osseuse responsable de lacunes osseuses avec risque de fracture pathologique et d'hypercalcémie.

- Le diagnostic de myélome multiple repose sur la mise en évidence de la prolifération maligne médullaire de plasmocytes, d'une immunoglobuline monoclonale sérique ou urinaire, et sur l'analyse de leur retentissement osseux, rénal et médullaire (calcémie, créatininémie, taux d'hémoglobine).
 - Le dépistage d'un pic en bande étroite à l'EPS impose la réalisation d'une immunofixation, seul examen permettant d'affirmer la clonalité d'une dysglobuline.
 - Les MGUS (*Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance*), ou gammopathies de signification indéterminée, sont fréquentes.
 - Les MGUS peuvent évoluer vers le myélome et imposent donc une surveillance régulière.
 - La survie moyenne d'un malade est de trois à quatre ans. Cependant, de multiples facteurs influencent le pronostic.
 - Le traitement associe une chimiothérapie (à discuter avec une équipe d'hématologie, en fonction de l'âge physiologique du patient), éventuellement l'érythropoïétine, les bisphosphonates, la radiothérapie et, parfois, la chirurgie.
 - Les IEC, les AINS, les produits de contraste doivent être utilisés avec une extrême prudence au cours du myélome ou en cas de suspicion de myélome multiple.
-