

Item 317 (ex item 166) – Myélome multiple des os

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

2013

Table des matières

1. Définition.....	3
2. Physiopathologie.....	3
3. Présentation clinique.....	3
3.1. Plasmocytome solitaire.....	3
3.2. Myélome multiple.....	3
4. Diagnostic.....	4
4.1. Myélogramme.....	4
4.2. Biopsie ostéo-médullaire ou biopsie osseuse radioguidée.....	4
4.3. Bilan initial et classification des myélomes.....	5
5. Diagnostics différentiels du myélome.....	5
5.1. Lymphome lymphoplasmocytaire (maladie de Waldenström).....	5
5.2. Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS).....	6
6. Atteinte spécifique du myélome : atteinte rénale.....	6

Objectifs ENC

- Connaître la place et l'apport de l'anatomie pathologique pour le diagnostic.

1. Définition

Le myélome multiple est une hémopathie lymphoïde B mature caractérisée par une prolifération plasmocytaire maligne envahissant la moelle hématopoïétique. Il n'est pas classé dans les lymphomes.

Dans la majorité des cas, il existe une synthèse d'une immunoglobuline monoclonale complète ou incomplète.

L'âge médian au diagnostic est de 60-65 ans (sex-ratio H/F = 3/2).

Le pronostic du myélome est globalement mauvais.

2. Physiopathologie

Les immunoglobulines synthétisées par les cellules plasmocytaires tumorales peuvent être :

- complètes : IgG (60 %), IgA (environ 20 %), IgD (2 %) ;
- seulement constituées de chaînes légères (appelé myélome à chaînes légères : 15 % des cas, kappa 2/3 et lambda 1/3) ;
- absentes, définissant le myélome non sécrétant (2 % des cas).

Cette synthèse d'immunoglobulines monoclonales est détectable dans le sang sous la forme d'un pic étroit à l'électrophorèse des protéines sériques.

Dans les urines, les immunoglobulines complètes passent rarement la membrane basale glomérulaire, et on retrouve en général uniquement des chaînes légères libres qui constituent la protéinurie de Bence Jones. Cette protéinurie peut s'observer à la fois dans le myélome à chaînes légères et dans le myélome sécrétant une immunoglobuline complète.

3. Présentation clinique

3.1. Plasmocytome solitaire

La forme isolée correspond au **plasmocytome solitaire**.

Il s'agit d'une prolifération plasmocytaire maligne localisée au niveau osseux ou en extra-osseux (par exemple au niveau du tractus digestif) associée à la présence ou non d'une immunoglobuline monoclonale.

Le myélogramme est normal, et le diagnostic repose sur la ponction-biopsie de la lésion, et sur l'exclusion d'autres lésions au bilan d'imagerie (IRM du rachis et du bassin, radios standard du squelette axial).

Il existe une évolution possible vers un myélome dans deux tiers des cas.

3.2. Myélome multiple

La forme diffuse correspond au **myélome multiple**, dont le syndrome tumoral se caractérise principalement par les atteintes osseuses. Il n'y a pas de d'adénopathies périphériques ni d'hépatosplénomégalie, mais il peut exister un passage sanguin des plasmocytes tumoraux pouvant réaliser un tableau de leucémie à plasmocytes définie comme une plasmocytose supérieure à 2 G/L ou supérieure à 20 % des leucocytes circulants.

4. Diagnostic

4.1. Myélogramme

Le myélogramme par ponction sternale est un examen cytologique pris en charge par les laboratoires d'hématologie.

Le prélèvement de moelle hématopoïétique est étalé sur des lames et coloré par MGG pour diagnostic cytologique.

En cas de myélome, la recherche d'anomalies cytogénétiques pronostiques est recommandée pouvant modifier la prise en charge thérapeutique. Par exemple : t(4 ; 14) ou del(17p).

Le diagnostic de myélome = myélogramme avec plasmocytes dystrophiques et/ou un taux supérieur à 10 %.

4.2. Biopsie ostéo-médullaire ou biopsie osseuse radioguidée

La biopsie ostéo-médullaire peut se justifier si le myélogramme est non contributif avec une forte suspicion clinique. Il est souhaitable de privilégier un prélèvement en zone lésionnelle au mieux guidé par l'imagerie.

Le prélèvement est analysé en anatomie pathologique.

Critères diagnostiques : infiltration de la moelle par des plasmocytes, parfois atypiques avec mise en évidence par immunohistochimie d'une monotypie (tous les plasmocytes expriment à la surface la même chaîne légère) (figures 1, 2a et 2b).

Figure 1 : Microscopie : infiltration de la moelle par des plasmocytes (amas de plasmocytes indiqué par les flèches)

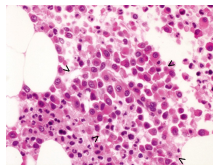
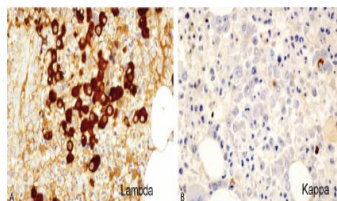


Figure 2 : Mise en évidence par immunohistochimie d'une monotypie : la quasi-totalité des plasmocytes exprimant la chaîne légère lambda



La biopsie ostéo-médullaire permet par ailleurs de rechercher une éventuelle amylose AL associée (cf. chapitre 17 « Amylose », item 217).

Amylose : dépôts protéiques extracellulaires éosinophiles, anhistes et acellulaires colorés en rouge sur la coloration du rouge Congo, présentant une biréfringence jaune-vert en lumière polarisée.

En cas de plasmocytome isolé, le myélogramme est normal, et le diagnostic sera fait par une biopsie radioguidée de la lésion osseuse isolée.

4.3. Bilan initial et classification des myélomes

Au diagnostic, il est essentiel de faire un bilan des atteintes de la maladie comprenant :

- numération et formule sanguine ;
- ionogramme sanguin, créatinine et calcémie ;
- électrophorèse des protéines plasmatique, urinaire, et immunofixation plasmatique et urinaire (en cas de protéinurie) ;
- β 2-microglobuline, LDH, CRP ;
- radiographie du squelette axial et des os longs.

Ces examens permettront de classer selon la classification de Salmon et Durie (appelée aussi CRAB) qui permet d'évaluer la masse tumorale (tableau 1).

Tableau 1 : Stades du myélome multiple selon la classification de Salmon et Durie

	Stade I (tous les critères)	Stade II (si ni I ni III)	Stade III (au moins un parmi)
Anémie	> 10 g/dL		< 8,5 g/dL
Composant monoclonal	IgG < 50 g/L IgA < 30 g/L		IgG < 70 g/L IgA < 50 g/L
Protéinurie	< 4 g/j		> 12 g/j
Lésions osseuses	0		> 1
Hypercalcémie	< 120 mg/L		> 120 mg/L
Estimation de la masse tumorale (nb de cellules)	< $0,6 \times 10^{12}$	$\geq 0,6 \times 10^{12}$	> $1,2 \times 10^{12}$

Plus récemment, un score dont le but est d'évaluer la cinétique tumorale a été proposé : il s'agit du score ISS (*International Staging System*) :

- stade I : β 2-microglobuline (β 2M) < 3,5 mg/L, albumine \geq 3,5 g/dL
- stade II : β 2M < 3,5 et albumine < 3,5 ; or β 2M \geq 3,5 et < 5,5
- stade III : β 2M \geq 5,5

5. Diagnostics différentiels du myélome

5.1. Lymphome lymphoplasmocytaire (maladie de Waldenström)

C'est un lymphome B à petites cellules de type lymphoplasmocytaire. La maladie de Waldenström correspond à un lymphome lymphoplasmocytaire avec envahissement médullaire et sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale de type IgM.

Il existe un syndrome tumoral périphérique ganglionnaire et fréquemment une splénomégalie. Il existe un risque, comme pour la plupart des hémopathies B à petites cellules, de transformation en lymphome B diffus à grandes cellules.

5.2. Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS)

La gammopathie monoclonale de signification indéterminée touche près de 1 % de la population de plus de 60 ans, et environ 6 % de la population de plus de 70 ans.

Dans les deux tiers des cas, il existe une sécrétion d'une IgG monoclonale, plus rarement d'une IgM ou d'une IgA.

Trois critères la différencient du myélome :

- le taux d'immunoglobuline monoclonale est inférieur à 30 grammes par litre ;
- la plasmocytose médullaire est inférieure à 10 % et sans dystrophie nucléaire ;
- il n'y a pas de lésion osseuse, ni d'anémie, d'atteinte rénale, ou d'hypercalcémie.

Il existe un risque d'évolution vers le myélome ou une autre hémopathie B, estimé globalement à 1 % par an, ce qui justifie une surveillance clinique et biologique régulière tous les 6 à 12 mois.

6. Atteinte spécifique du myélome : atteinte rénale

(Cf. chapitre 15 « Atteinte rénale au cours du myélome » et chapitre 17 « Amylose », item 217.)

Dans le myélome, les atteintes rénales sont principalement :

- la néphropathie à cylindres myélomateux ou tubulopathie myélomateuse ;
- l'amylose AL ;
- le syndrome de Fanconi associé au myélome ;
- la maladie des dépôts d'immunoglobulines monoclonales (ou syndrome de Randall).

Points essentiels

• Le myélome multiple est une hémopathie lymphoïde B mature caractérisée par une prolifération plasmocytaire maligne envahissant la moelle hématopoïétique. Il n'est pas classé dans les lymphomes.

• Le diagnostic de myélome repose sur le **myélogramme** avec présence de plasmocytes dystrophiques et/ou supérieur à 10 % des éléments nucléés.

En cas de myélome, la congélation et conservation des plasmocytes de la moelle préalablement triés est recommandée pour la recherche d'anomalies moléculaires pronostiques pouvant modifier la prise en charge thérapeutique.

• La biopsie ostéo-médullaire peut se justifier si le myélogramme est non contributif.

Critères diagnostiques sur biopsie : infiltration de la moelle par des plasmocytes, parfois atypiques, avec mise en évidence par immunohistochimie d'une monotypie des plasmocytes.