

LE MYÉLOME⁽¹⁾G. FILLET⁽²⁾

Le myélome, ou maladie de Kahler, ou myéloplasmocytome, est une affection maligne du tissu hématopoïétique, caractérisée par une prolifération de la lignée plasmocytaire avec atteinte prédominante, quoique non exclusive, de la moelle osseuse. Sa fréquence est la même que celle de la maladie de Hodgkin ou de la leucémie lymphoïde chronique. Dans 90 % des cas, le myélome s'observe après 40 ans et atteint son maximum de fréquence aux environs de la soixantaine. Les deux sexes sont également touchés. L'affection est toujours mortelle.

Pour comprendre la maladie, il est nécessaire de rappeler quelques caractéristiques essentielles des plasmocytes et des immunoglobulines.

I. RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE

Dans les conditions normales, le plasmocyte représente moins de 2 % des éléments nucléés de la moelle. La cellule est facilement reconnaissable par son noyau excentrique, sa chromatine en motte, la basophilie marquée du cytoplasme due à sa richesse en acide ribonucléique, et la zone claire située près du noyau correspondant à l'appareil de Golgi. La seule fonction connue actuellement du plasmocyte est la synthèse et la sécrétion des anticorps ou immunoglobulines.

La figure 1 montre de façon schématique le produit de sécrétion des plasmocytes. Les diverses immunoglobulines ont une structure chimique semblable. Elles sont constituées de 2 chaînes polypeptidiques lourdes identiques, entourées de 2 chaînes polypeptidiques légères identiques. Celles-ci sont réunies entre elles par des ponts disulfures. La chaîne lourde et la chaîne légère possèdent une partie variable qui

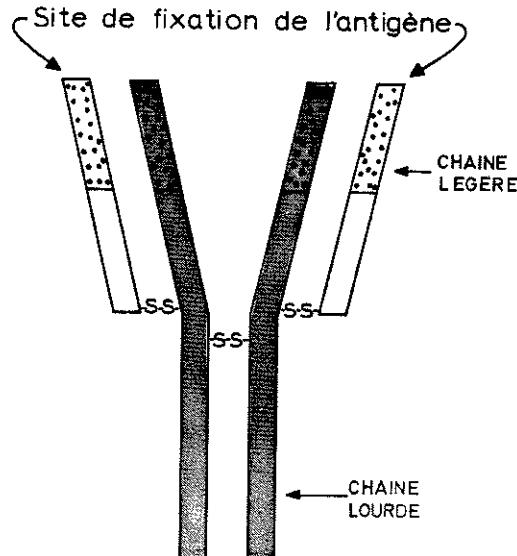


FIG. 1. Représentation schématique de la structure d'une immunoglobuline.

détermine la spécificité de l'anticorps vis-à-vis du déterminant antigénique correspondant.

On distingue actuellement 5 classes d'immunoglobulines (fig. 2). L'Organisation mondiale de la Santé a proposé de les représenter par les symboles : IgG, IgA, IgM, IgD, IgE. Les différentes classes d'immunoglobulines se différencient par une classe *spécifique* de chaîne lourde, représentée par la lettre grecque correspondante : γ , α , μ , δ , ϵ . Au contraire, il n'existe que 2 classes de chaînes légères, qui sont les *mêmes* pour chaque classe d'immunoglobulines, et qui sont appelées kappa et lambda. Les 2 chaînes légères d'une molécule d'immunoglobuline sont toujours d'un même type. Ces données permettent de comprendre aisément les formules moléculaires des immunoglobulines, montrées dans la partie inférieure de la figure. On remarquera en outre que les IgM sont constituées de 5 unités polymérisées contenant chacune 2 chaînes légères et 2 chaînes lourdes. Enfin, il faut savoir que chaque plasmocyte ne produit qu'un seul type d'immunoglobuline.

(1) Leçon publique destinée aux étudiants du 2^e doctorat en médecine, et constituant la dernière épreuve pour l'obtention du grade d'Agrégé de l'Enseignement supérieur (15 juin 1977).

(2) Chargé de Recherches au FNRS, Université de Liège, Institut de Médecine, Département de Clinique et de Pathologie médicales (Pr. H. Van Cauwenbergh), Secteur d'Hématologie (Pr. associé J. Hugues).

Classes d'immunoglobulines	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Classes de chaînes lourdes	γ	α	μ	δ	ϵ
Classes de chaînes légères	κ, λ	κ, λ	κ, λ	κ, λ	κ, λ
Formules	$\gamma_2 \lambda_2$ $\gamma_2 \kappa_2$	$\alpha_2 \lambda_2$ $\alpha_2 \kappa_2$	$(\mu_2 \lambda_2)_5$ $(\mu_2 \kappa_2)_5$	$\delta_2 \lambda_2$ $\delta_2 \kappa_2$	$\epsilon_2 \lambda_2$ $\epsilon_2 \kappa_2$

FIG. 2. Nomenclature des immunoglobulines (OMS, 1964, 1969).

La partie gauche de la figure 3 montre une électrophorèse des protéines sériques obtenue sur papier ou sur acétate de cellulose chez un sujet normal, qui permet de séparer les albumines et les α_1 , α_2 , β et γ -globulines. La plus grande partie des immunoglobulines se trouve dans la bande γ , mais certaines immunoglobulines migrent au niveau de la bande β . Les termes de γ -globulines et d'immunoglobulines ne sont donc pas tout à fait synonymes.

L'hyperactivité du système formateur d'anticorps à la suite d'une infection chronique, d'une cirrhose, d'une maladie du collagène, par exemple, se reflète par une élévation globale des γ -globulines se marquant sur le tracé par un *dôme* (partie moyenne de la figure 3). Cette élévation globale des γ -globulines traduit l'acti-

vation de nombreuses lignées de plasmocytes, et porte le nom d'*hyper gammaglobulinémie polyclonale*.

Par contre, dans le myélome, la cancérisation d'une cellule productrice d'anticorps donne naissance à un clone de cellules filles qui prolifèrent massivement dans l'organisme au point de devenir prépondérantes par rapport aux plasmocytes normaux. Il s'ensuit que les immunoglobulines que ce clone synthétise vont également devenir prépondérantes dans la circulation. Ces protéines sont parfaitement homogènes au point de vue chimique, car elles proviennent toutes de cellules exprimant la même information génétique. L'étroitesse du *pic* souligne l'homogénéité des immunoglobulines majoritaires du sérum, et s'oppose à

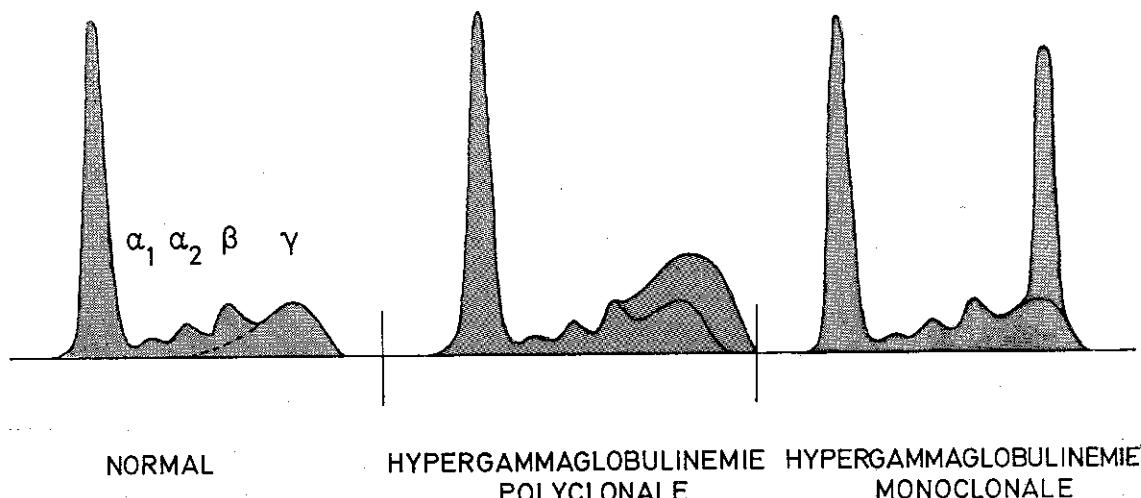


FIG. 3. Electrophorèse des protéines sériques dans les conditions normales, en cas d'hyper gammaglobulinémie polyclonale, ou d'hyper gammaglobulinémie monoclonale.

l'extrême hétérogénéité des immunoglobulines normales. Il s'agit ici d'une *hypergammaglobulinémie monoclonale* (partie droite de la figure 3).

Le tableau 1 résume les principales perturbations protéiques observées dans le myélome. Dans 80 % des cas, on met en évidence dans le sérum une immunoglobuline monoclonale. Le plus souvent, il s'agit d'une IgG ou d'une IgA. Rarement, il s'agit d'une IgD. Exceptionnellement d'une IgE.

TABLEAU 1. *Anomalies du métabolisme des protéines dans le myélome*

Sérum :	Immunoglobuline monoclonale IgG, IgA ; IgD, IgE	(80 %)
Urine :	Protéine de Bence-Jones — Monomère ou dimère de chaîne légère — PM : 22.000 ou 44.000 — Type lambda ou type kappa	(50 %)
Tissus :	Substance paramyloïde	(15 %)

Dans 50 à 60 % des cas, on trouve dans les urines une protéine particulière, appelée protéine de Bence-Jones. On sait actuellement que cette protéine est constituée par des monomères ou des dimères de chaînes légères. Le poids moléculaire est faible, de 22.000 ou de 44.000, ce qui explique que cette protéine synthétisée par les plasmocytes passe le filtre glomérulaire et se retrouve dans les urines. La protéine de Bence-Jones, qui est une chaîne légère, est soit de type kappa, soit de type lambda, et identique aux chaînes légères de l'immunoglobuline myélomateuse du même patient.

Dans 15 à 20 % des cas, se dépose dans les tissus une substance anormale, dite paramyloïde. On propose actuellement que la protéine de Bence-Jones, en raison de son faible poids moléculaire, traverse facilement le lit capillaire, se polymérise et précipite avec des protéines tissulaires ou des polysaccharides pour donner l'infiltrat complexe désigné sous le nom de substance paramyloïde.

II. SYMPTOMATOLOGIE

La symptomatologie clinique du myélome est extrêmement *polymorphe*, et l'on peut distinguer des manifestations principales et des manifestations accessoires. Il est cependant facile de les comprendre si l'on se souvient que les manifestations cliniques et biologiques du myélome résultent, d'une part, de l'envahissement des os par les plasmocytes, et d'autre part, de la production de la protéine myélomateuse et/ou de sa chaîne légère.

A. Manifestations principales

Les manifestations principales sont osseuses, infectieuses, hématologiques et rénales.

1. Les manifestations osseuses.

a) *Manifestations cliniques.* — Elles s'observent dans 80-90 % des cas. Elles prennent fréquemment la forme de *douleurs*, souvent fixes, siégeant sur le rachis, les côtes, le bassin, et que la pression exacerbé. Elles peuvent prendre l'aspect d'algies radiculaires, thoraciques, lombaires, ou sciatiques, directement évocatrices de lésions osseuses vertébrales.

Les *fractures spontanées*, ou faisant suite à un trauma minime, sont classiques. Elles sont fréquemment latentes, découvertes à la radiologie. La fracture du sternum faisant suite à un effort léger est très particulière du myélome.

Les *tumeurs* se rencontrent surtout sur les os plats où il faut les rechercher méthodiquement par la palpation. Elles se présentent sous la forme de masses molles sous-cutanées. Les *déformations* sont dues à la décalcification et aux fractures. Elles sont généralement assez tardives.

b) *Manifestations biologiques.* — La destruction du tissu osseux s'accompagne d'un bilan calcique négatif avec hypercalciurie. L'hypercalcémie s'observe dans 20-50 % des cas, surtout lorsqu'il y a insuffisance rénale, qu'elle contribue d'ailleurs à aggraver. Elle peut conduire à des manifestations d'anorexie, de nausées, de vomissements, puis à une torpeur pouvant aller jusqu'au coma. Le taux des phosphatasées alcalines et de la phosphorémie est habituellement normal, sauf en cas d'insuffisance rénale, où la phosphorémie augmente.

c) *Manifestations radiologiques.* — Il existe fréquemment dans le myélome des signes d'ostéolyse ou d'ostéoporose. Les lésions d'ostéolyse sont les plus caractéristiques du myélome, mais on sait maintenant qu'elles surviennent à un stade relativement tardif de l'évolution. Les lésions ostéolytiques classiques sont multiples, d'où le nom de *myélomes multiples* souvent donné à la maladie, et se rencontrent le plus fréquemment au niveau du crâne, du maxillaire inférieur, des vertèbres, des clavicules et de la partie proximale des os longs. Les autres localisations sont plus rares. Les lacunes à « *l'emporte-pièce* » constituent l'image classique évocatrice du myélome. Un caractère négatif est important : c'est *l'absence de toute condensation osseuse*.

Dans certains cas, il n'existe qu'une lésion osseuse isolée, ce qui a permis de définir le *plasmocytome isolé* ou *solitaire*. Ces cas sont exceptionnels, et une étude du squelette et de la moelle doit être répétée périodiquement, car la généralisation secondaire est habituelle. Les localisations extra-osseuses sont rares. Une discrète hépatomégalie ou splénomégalie s'observe chez certains patients, mais les adénopathies franchement pathologiques sont exceptionnelles. Les localisations cutanées et glandulaires le sont également.

2. *Les manifestations infectieuses.*

Les manifestations infectieuses sont fréquentes et s'observent pratiquement toujours à l'un ou l'autre stade de l'évolution. Elles font partie d'un *syndrome par manque d'anticorps*. En effet, le myélome, qui se caractérise par l'hyperproduction d'une population moléculaire restreinte d'immunoglobulines, s'accompagne de la diminution de la production des autres immunoglobulines, ce qui contribue au déficit immunitaire rencontré dans cette affection. Les infections les plus fréquemment rencontrées sont les bronchopneumonies et pneumonies à répétition, les infections urinaires, en particulier les pyélonéphrites, éventuellement la septicémie. Parfois, ce sont ces infections répétées qui amènent le patient à consulter. Les infections peuvent être favorisées par la granulopénie, elle-même tributaire de l'envahissement de la moelle ou de la chimiothérapie. Elles sont une cause fréquente de mort.

3. *Les manifestations hématologiques.*

L'anémie est souvent modérée, normochrome, normocytaire, due à l'envahissement des moelles. Parfois, elle constitue le motif de la consultation, et nécessite des transfusions. La leucocytose est variable, tantôt leucocytose avec polynucléose si le patient est en poussée infectieuse, tantôt leuconeutropénie. Les plaquettes sont souvent diminuées, mais les thrombocytopénies importantes sont généralement terminales ou thérapeutiques. On peut trouver quelques plasmocytes dans le sang circulant, mais celui-ci est rarement envahi et ce n'est que dans des cas tout à fait exceptionnels que l'on observera une véritable *leucémie à plasmocytes*. Par contre, la VS est généralement nettement accrue, dépassant les 100 mm/h. Sous l'action de la protéine myélomateuse, les hématies s'agrègent en rouleaux, qui sédimentent à une vitesse beaucoup plus rapide que les GR isolés. La *dissociation* entre une VS supérieure à 100 mm/h et un taux de fibrinogène normal doit toujours faire rechercher un myélome, et plus généralement une dysglobulinémie monoclonale.

4. *Les manifestations rénales.*

L'atteinte rénale se traduit par ordre décroissant de fréquence par une protéinurie, une insuffisance rénale chronique, plus rarement une insuffisance rénale aiguë, ou un syndrome néphrotique. Les mécanismes pathogéniques de l'insuffisance rénale sont nombreux. Le plus important est la lésion tubulaire résultant de la réabsorption de grandes quantités de protéine de Bence-Jones et la précipitation de celle-ci, donnant naissance à des cylindres hyalins qui peuvent bloquer des néphrons entiers. Cette précipitation peut elle-même être favorisée par la déshydratation et l'injection de produits de contraste. Il faut savoir que l'uropathie iv est théoriquement contre-indiquée dans le myélome car elle est susceptible de déclencher une insuffisance rénale aiguë. En cas d'indication majeure, cet examen pourra être réalisé sous contrôle médical strict, à condition d'hydrater suffisamment le malade et éventuellement d'alcaliniser les urines. D'autres facteurs contribuant à l'insuffisance rénale sont l'hypercalcémie, l'hyperviscosité, l'amyloïdose, et les pyélonéphrites récidivantes.

divantes. Les lésions histologiques du *rein de myélome* se caractérisent surtout par la présence, dans la lumière des tubes, de cylindres au contact desquels on trouve des cellules géantes pluri nucléées prenant l'aspect de cellules contre corps étrangers. Il existe également une dilatation de certains tubes, une atrophie de l'épithélium tubulaire, ainsi qu'une infiltration interstitielle à cellules mononucléées. On mentionnera la possibilité de lésions de néphrocalcinose ou d'amyloïdose.

B. Manifestations accessoires

Les manifestations accessoires sont neurologiques, hémorragiques, les manifestations au froid, le syndrome d'hyperviscosité et la paramyoïdose.

1. Manifestations neurologiques.

Elles s'observent dans 1/3 des cas de myélome. La compression radiculaire détermine des douleurs en ceinture, qui sont assez souvent annonciatrices d'une compression médullaire, d'installation souvent rapide, avec paraplégie et troubles sphinctériens. Il s'agit d'une complication redoutable, aggravant l'ostéoporose par immobilisation, et favorisant les infections rénales et pulmonaires. Les polyneuropathies sont assez fréquentes, en rapport ou non avec l'infiltration des nerfs par la substance paramyoïde.

2. Manifestations hémorragiques.

Les patients atteints de myélome peuvent présenter un allongement du temps de saignement et du temps de coagulation, dû à l'interaction de la protéine myélomateuse avec les plaquettes et certains facteurs de coagulation.

3. Manifestations au froid.

Elles ne s'observent que lorsque la protéine myélomateuse présente les caractères d'une *cryoglobuline*. Celle-ci précipite à basse température, avec agglutination intravasculaire des GR. Il en résulte un ralentissement circulatoire pour les parties du corps exposées au froid, et apparition d'un syndrome de type Raynaud, ou même d'une oblitération vasculaire conduisant à la gangrène.

4. Syndrome d'hyperviscosité.

La teneur élevée en paraprotéines est susceptible d'augmenter considérablement la viscosité

sanguine et d'interférer ainsi avec la circulation cérébrale, oculaire et rénale. Après une période prémonitoire de troubles de la conscience, il peut en résulter un coma. Chez un patient atteint de myélome dont l'état de conscience s'altère, on peut donc être amené à réaliser en urgence une plasmaphérèse, après avoir vérifié le taux de la calcémie. L'hyperviscosité favorise évidemment la décompensation cardiaque globale.

5. Paramyoïdose.

Le myélome se complique assez fréquemment d'amyloïdose. Comme on le sait, il s'agit d'une forme un peu particulière d'amyloïdose, qui n'a pas exactement les caractères tinctoriaux de l'amyloïdose secondaire aux suppurations chroniques. La répartition topographique de cette amyloïdose rappelle celle de l'amyloïdose primaire. Au niveau de la langue, elle peut entraîner une macroglossie ; au niveau du cœur, une décompensation cardiaque réfractaire au traitement digitalique. Elle peut infiltrer tout le tube digestif, et être mise en évidence par biopsie rectale. Au niveau des ligaments, elle entraîne parfois un syndrome du canal carpien, et au niveau des articulations, des arthralgies diverses. L'atteinte du rein est un peu plus rare, mais existe : le syndrome néphrotique du myélome est pratiquement toujours secondaire à l'amyloïdose. Par contre, le foie et la rate ne sont que rarement touchés. Enfin, il faut souligner que la paramyoïdose du myélome s'accompagne constamment d'une protéinurie de Bence-Jones.

III. DIAGNOSTIC

En dépit de manifestations radiologiques évocatrices, le diagnostic du myélome repose d'abord sur la mise en évidence de plasmocytes anormaux dans la moelle, et de protéines monoclonales dans le sang et les urines.

A. Diagnostic cytologique

A la ponction de moelle, les plasmocytes dépassent 10 %, et peuvent atteindre 80 % des éléments figurés. Ils sont souvent disposés en placards. Ils présentent souvent diverses anomalies morphologiques : variations de taille, nucléoles bien visibles, monstruosités nucléaires,

En cas de doute, il est indiqué de refaire une ponction sternale ou de crête iliaque, ou mieux une biopsie osseuse dont la réponse pourra être plus formelle que celle de la ponction.

C.T.S.

B. Diagnostic biologique

Les techniques utilisées pour la mise en évidence des immunoglobulines monoclonales sont dans un ordre logique :

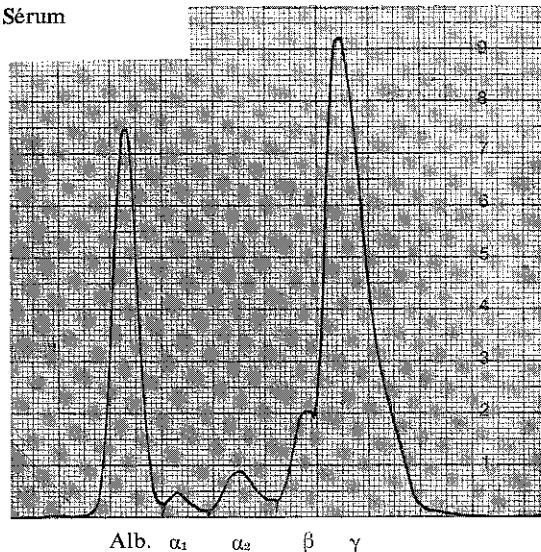
- 1) l'électrophorèse du sérum et des urines concentrées 50 fois ;
- 2) l'immunoélectrophorèse du sérum et des urines concentrées 50 fois ;
- 3) le dosage des immunoglobulines ;
- 4) l'immunofluorescence.

Dans près de 99 % des cas, l'électrophorèse du sérum et des urines permettra la mise en évidence d'un pic monoclonal. La figure 4 montre un exemple typique chez un patient atteint de myélome. Dans ce cas particulier, le pic monoclonal du sérum migre au niveau de la zone gamma. Parfois, il sera situé au niveau de la zone bêta, exceptionnellement au niveau de la zone alpha-2. Dans les urines du même patient, on trouve un pic monoclonal migrant au niveau de la zone gamma, qui ne correspond pas à l'immunoglobuline circulante (qui a un poids moléculaire supérieur à celui de l'albumine), mais à la protéine de Bence-Jones. Celle-ci peut être caractérisée par une de ses propriétés : la *thermosolubilité*. Lorsque l'on chauffe les urines à pH acide, un précipité blanc nuageux se forme entre 50° et 60°, qui se redissout entre 90° et 100°, et réapparaît au cours du refroidissement. Dans le deuxième exemple (fig. 5), on n'observe pas d'hypogammaglobulinémie, mais au contraire une diminution du taux des gamma-globulines. Seul, l'examen attentif du tracé permet de suspecter la présence d'un petit pic monoclonal au niveau de la zone gamma. L'électrophorèse des protéines urinaires réalisée le lendemain chez le même malade met en évidence un pic monoclonal au niveau de la zone gamma correspondant à la protéine de Bence-Jones.

Si l'électrophorèse des protéines sériques et urinaires est positive dans presque tous les cas, cet examen ne permet cependant pas de préciser la nature de la protéine monoclonale.

Celle-ci devra être mise en évidence par

Sérum



Urine

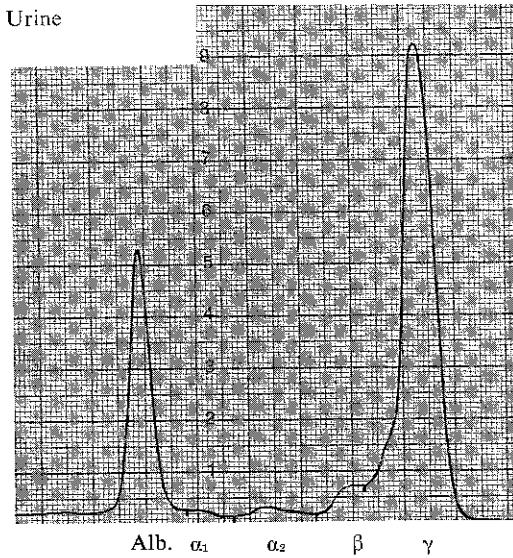
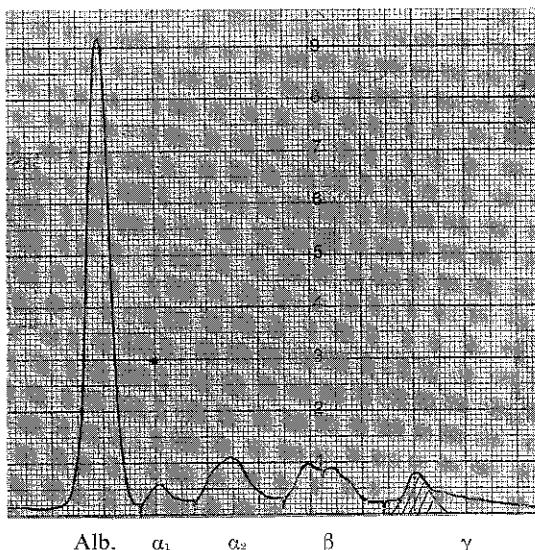


FIG. 4. Electrophorèse des protéines sériques (partie supérieure de la figure) et des protéines urinaires (partie inférieure de la figure) dans un myélome sécrétant une immunoglobuline monoclonale et une protéine de Bence-Jones.

l'analyse immunoélectrophorétique. Dans cette technique, on sépare, dans un premier temps, dans un milieu gélifié, les diverses protéines sériques, de la même façon que pour l'électrophorèse banale. Dans un second temps, on fait diffuser perpendiculairement à l'axe de migra-

Sérum



Urine

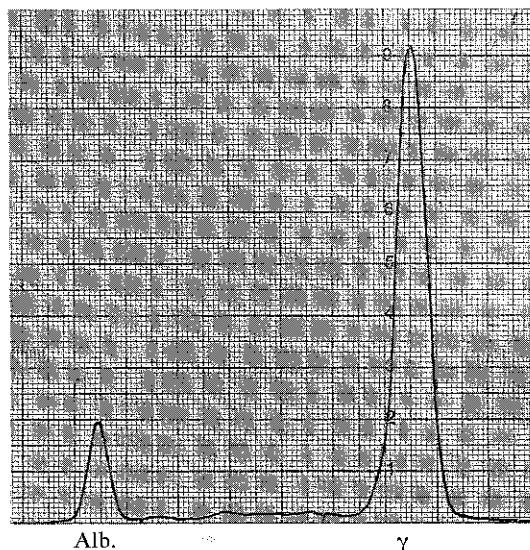


FIG. 5. Electrophorèse des protéines sériques (partie supérieure de la figure) et des protéines urinaires (partie inférieure de la figure) dans un myélome sécrétant uniquement une protéine de Bence-Jones.

tion électrophorétique, un immunosérum dirigé contre les protéines sériques. Chaque anticorps précipitant l'antigène correspondant donne une

ligne de précipitation arciforme. L'immunoélectrophorèse permet de séparer ainsi plus de 20 constituants différents, et en particulier de distinguer les IgG, IgA et IgM. En cas de myélome à IgG, par exemple, on observera un dédoublement du trait de précipitation des IgG ainsi qu'un renflement en dôme de ce trait. On peut répéter cette analyse en dirigeant contre le sérum du malade un immunosérum spécifique anti-IgG, ou un immunosérum dirigé spécifiquement contre les chaînes légères kappa ou lambda. Ce dernier examen, réalisé au niveau des urines, permettra de typer la protéine de Bence-Jones.

Grâce à l'utilisation d'antisérum spécifiques, on obtient une mesure relativement précise du taux sérique des immunoglobulines. Sur la figure 6, sont indiquées les valeurs normales des 3 immunoglobulines principales (IgG, IgA et IgM). En cas de myélome IgG, on notera un taux élevé de la protéine monoclonale, alors que les IgA et les IgM seront diminuées. En cas de myélome à IgA, le taux des IgA sera accru, alors qu'il existera une diminution des IgG et des IgM. En cas de myélome à chaîne légère, se traduisant uniquement par une protéinurie de Bence-Jones, le taux sérique des 3 immunoglobulines normales sera diminué. On a vu que la diminution du taux des immunoglobulines normales intervient dans les manifestations infectieuses.

La technique d'immunofluorescence n'est pas réalisée de façon systématique : elle est réservée aux cas litigieux. A l'aide de sérum fluorescent spécifique, il est possible de colorer les cellules médullaires productrices d'immunoglobulines. Les frottis de moelle sont d'abord lavés, fixés, puis incubés en présence d'un antisérum marqué à la fluorescéine et dirigé contre les chaînes lourdes gamma, alpha et mu, puis examinés au microscope par fluorescence. Chez les individus normaux, on observe que certains plasmocytes sont de type alpha, d'autres de type mu, et d'autres de type gamma. Certaines cellules sont fluorescentes par le sérum anti-kappa, d'autres par le sérum anti-lambda. Dans les prélèvements médullaires d'individus atteints de myélome, on trouvera que la large majorité des plasmocytes réagissent avec le sérum antichaîne gamma dans les IgG myélomes, avec le sérum antichaîne alpha dans

DOSAGE DES IMMUNOGLOBULINES

	Normal	Myélome IgG	Myélome IgA	Myélome BJ
IgG (mg %)	650-1500	↗↗	↖	↖
IgA (mg %)	100- 450	↖	↗↗	↖
IgM (mg %)	40- 300	↖	↖	↖

FIG. 6. Taux des IgG, IgA et IgM dans les conditions normales, le myélome à IgG, le myélome à IgA, et le myélome à protéine de Bence-Jones (chaîne légère).

les IgA myélomes. De plus, ces plasmocytes fixeront soit le sérum antichaîne kappa, soit le sérum antichaîne lambda. Cette technique d'immunofluorescence est extrêmement intéressante pour différencier les myélomes des gammopathies monoclonales non myélomateuses. En effet, dans ce dernier cas, on n'observe pas en immunofluorescence une telle prédominance d'un seul type de cellules productrices d'une seule classe d'immunoglobulines.

Le tableau 2 montre les résultats de l'analyse immunochimique dans le myélome. On voit que 55 % des myélomes sont de type IgG, 25 % de type IgA, tandis que dans 20 % des cas, on ne retrouve que des chaînes légères. Dans moins d'1 % des cas, il s'agit d'un myélome de type IgD ou de type IgE, ou non sécrétant, ou s'accompagnant de la production simultanée de deux immunoglobulines myélomateuses (gammopathie myélomateuse biclonale). Ces distinctions ne sont pas purement académiques, car elles interviennent dans le diagnostic différentiel, et dans une moindre mesure dans le pronostic du myélome.

TABLEAU 2. Incidence du type d'immunoglobuline dans le myélome (% du nombre total de patients)

IgG	55 %
IgA	25 %
Chaîne légère seule	20 %
IgD, IgE	
Biclonal	< 1 %
Non sécrétant	

La présence d'une immunoglobuline monoclonale n'implique pas nécessairement le diagnostic de myélome, ainsi que le montre le tableau 3. Si dans 99 % des cas, le myélome s'accompagne de la production d'une IgG,

TABLEAU 3. Diagnostic différentiel des gammopathies monoclonales (selon F. Gunz et A. G. Baikie, 1974)

Maladie	Immunoglobuline (1)
Myélome	IgG, IgA, chaîne légère, IgD, —, IgE
Macroglobulinémie de Waldenström	IgM
Lymphomes, leucémie lymphoïde	IgM, IgG, IgA, chaînes lourdes α , γ , μ
Cancers	IgG, IgM, IgA
Gammopathie monoclonale bénigne	IgG, IgA, IgM

(1) Ordre décroissant de fréquence.

d'une IgA, ou d'une chaîne légère, la *macroglobulinémie de Waldenström* s'accompagne toujours de la production d'une IgM. Dans cette affection, l'infiltration de la moelle est surtout lymphoplasmocytaire, les destructions osseuses sont exceptionnelles et les manifestations au froid et l'hyperviscosité sont plus fréquentes.

Pendant longtemps, on a cru que la détection, dans le sérum, d'une IgG ou d'une IgA monoclonale, impliquait toujours le diagnostic de myélome. On sait actuellement que ces immunoglobulines monoclonales peuvent se rencontrer dans le sérum de patients atteints de lymphosarcomes ou de leucémies lymphoïdes chroniques, dans différents cancers, en particulier des voies digestives ou pulmonaires. Il existe également des gammopathies monoclonales apparaissant au cours d'affections non malignes, comme certaines affections dermatologiques, infections chroniques ou maladies du collagène. De plus, des données récentes indiquent que l'on peut observer une gammopathie monoclonale dans 1 % de la population « saine » au-dessus de 30 ans.

Il est donc essentiel de faire le diagnostic différentiel entre gammopathie monoclonale non myéломateuse ou myéломateuse (tableau 4). Dans la gammopathie monoclonale non myéломateuse, la plasmocytose médullaire est généralement inférieure à 10 % alors qu'elle est presque toujours supérieure à 10 % dans le myéôme. La concentration en immunoglobuline monoclonale est faible dans le premier cas, et élevée dans le second. La concentration en immunoglobulines normales n'est pas modifiée et la protéinurie de Bence-Jones est rare et faible en cas de gammopathie monoclonale non myéломateuse, tandis que la concentration des immunoglobulines normales est abaissée et que la protéinurie de Bence-Jones est fréquente et importante en cas de myéôme.

TABLEAU 4. *Gammopathie monoclonale non myéломateuse (IgG, IgA)*

	Gammopathie monoclonale non myéломateuse	Myéôme
Plasmocytose médullaire	< 10 %	> 10 %
Concentration Ig monoclonale	Faible	Elevée
Concentration Ig normales	Non modifiée	Abaissée
Protéinurie de Bence-Jones	Rare et faible	Fréquente et importante

Enfin, il faut souligner que si les différents examens biologiques que l'on vient de citer sont nécessaires aujourd'hui pour poser avec précision le diagnostic de myéôme, ils ne peuvent faire oublier les manifestations cliniques qui, dans la pratique de tous les jours, doivent faire suspecter la maladie (tableau 5). Des douleurs osseuses persistantes, ou une fracture spontanée chez un sujet de plus de 40 ans, doivent faire penser à un myéôme. Il faut y songer également devant une ostéoporose importante et certainement devant des lésions ostéolytiques multiples. Le plus souvent, la carcinomatose métastatique du squelette n'est pas ostéolytique pure, et la biologie et la biopsie osseuse permettront de faire le diagnostic différentiel. Une protéinurie doit toujours faire rechercher la protéine de Bence-Jones, si une autre cause n'est pas clairement évidente. De même, dans

TABLEAU 5. *Quand faut-il penser au myéôme ?*

- Douleurs osseuses - Fracture spontanée
- Ostéoporose - Ostéolyse
- Protéinurie - Insuffisance rénale
- Infections à répétition
- Insuffisance médullaire
- Accélération VS

le cas d'une insuffisance rénale mal expliquée. Il est utile de rappeler que la protéine de Bence-Jones ne réagit pas avec l'Albustix, et qu'elle devra, par conséquent, être mise en évidence par l'électrophorèse des protéines urinaires et l'épreuve de thermosolubilité. Il faut aussi rechercher le myéôme devant des infections à répétition, une anémie ou une insuffisance médullaire inexpliquée, et enfin, si un examen biologique, demandé pour quelque raison que ce soit, montre une accélération marquée de la VS. Une VS normale n'exclut cependant pas le diagnostic de myéôme.

IV. PRONOSTIC

Avant d'aborder le traitement du myéôme, il importe de parler des facteurs permettant de séparer les patients à bon ou à mauvais pronostic. Le pronostic du myéôme dépend de l'importance de la masse tumorale au moment du diagnostic, et de l'insuffisance rénale (tableau 6).

TABLEAU 6. *Mauvais pronostic*

- Masse tumorale élevée
 - Degré marqué de l'anémie
 - Taux élevé d'Ig monoclonale
 - Lésions ostéolytiques multiples
- Insuffisance rénale
- Chaîne légère seule
- Type lambda
- IgA

a) Pour fixer les idées, les patients qui présentent une symptomatologie clinique, ont *en moyenne*, au moment du diagnostic 1,5 kg de plasmocytes dans leur moelle. Des études récentes ont montré qu'il existe une relation entre l'importance de la masse tumorale d'une part, et le degré de l'anémie, le taux de la protéine monoclonale, l'importance des lésions

ostéolytiques d'autre part. Ainsi, un patient qui présente un degré marqué d'anémie (taux d'hémoglobine inférieur à 8 g), ou un taux élevé de protéines monoclonales, ou des lésions ostéolytiques multiples, a une masse tumorale élevée, et par conséquent un mauvais pronostic.

b) L'insuffisance rénale est un facteur pronostique indépendant de la masse tumorale, et détermine à elle seule un mauvais pronostic.

c) Enfin, d'autres facteurs peuvent également intervenir et c'est ainsi que les myélomes accompagnés de la production des seules chaînes légères, paraissent avoir une évolution plus rapide que les autres, parce qu'ils seraient moins différenciés, et que de plus, ils présentent souvent une atteinte rénale due à la protéinurie de Bence-Jones. Le pronostic du myélome de type lambda est plus sombre que celui de type kappa. La survie des myélomes sécrétant une IgA est plus courte que la survie des myélomes sécrétant une IgG.

V. TRAITEMENT

A. Traitement symptomatique

Le traitement symptomatique du myélome (tableau 7) est trop souvent sous-estimé. Dans une maladie grave comme le myélome, il n'est pas inutile de rappeler qu'il n'est pas suffisant de traiter le sang et la moelle par une chimiothérapie appropriée (c'est-à-dire de traiter le cas), mais d'abord l'individu dans son contexte social et psychologique.

La bonne hydratation du patient est essentielle pour prévenir les complications d'hypercalcémie, d'hyperuricémie, et les infections urinaires. Il fut un temps où l'on conseillait le repos au lit, dans le but de prévenir les fractures et les tassements vertébraux. On s'est vite

aperçu que l'état des patients se détériorait plus rapidement, que la destruction osseuse était accélérée, fréquemment compliquée d'hypercalcémie et d'insuffisance rénale. Toutes les mesures doivent donc être prises pour faciliter la mobilisation.

Les infections doivent être immédiatement traitées par antibiotiques sans attendre les résultats de l'analyse bactériologique. L'allopurinol (Zyloric) à la dose de 300 mg/j est efficace pour juguler l'hyperuricémie. Des transfusions pourront être nécessaires pour corriger l'anémie, des plasmaphérèses pour corriger l'hyperviscosité. Il faut savoir que l'épuration extrarénale n'est pas contre-indiquée dans le myélome. Chez les patients en insuffisance rénale aiguë au moment du diagnostic, l'hémodialyse permet d'assurer la survie pendant le temps nécessaire à réduire la protéinurie de Bence-Jones grâce à la chimiothérapie. Une hémodialyse chronique a été maintenue avec succès chez quelques patients répondant à la thérapeutique chimiothérapique, et où le tableau d'insuffisance rénale chronique était dominant.

En cas de douleur osseuse ne répondant pas à la chimiothérapie, une radiothérapie locale doit être réalisée à titre antalgique. La radiothérapie peut également être indiquée en cas de plasmocytome extradural induisant une compression médullaire. La chirurgie est parfois requise en cas de fracture, en particulier au niveau du fémur, ou pour décompresser une moelle épinière à l'étroit. Le port d'un corset, associé à des analgésiques, permet souvent au patient de récupérer une activité physique. Enfin, le fluorure a été préconisé par certains auteurs pour traiter l'ostéoporose et la fragilité osseuse. Les résultats sont contradictoires, et ce médicament ne doit pas être prescrit de façon systématique.

B. Traitement chimiothérapique

Le but de la chimiothérapie (tableau 8) est de réduire l'importance de la masse tumorale. Le melphalan, commercialisé sous le nom d'Alkéran, et le cyclophosphamide, commercialisé sous le nom d'Endoxan, sont les deux agents principaux pour le traitement chimiothérapique du myélome. Un patient ne répondant plus au melphalan, n'est pas nécessairement résistant au cyclophosphamide. Le mel-

TABLEAU 7. *Traitement symptomatique*

A. Relation médecin-malade
Hydratation
Mobilisation
B. Antibiotiques
Allopurinol
Transfusion, plasmaphérèse, EER
C. Radiothérapie locale, chirurgie
Orthopédie
Fluorure ?

TABLEAU 8. Traitement chimiothérapique (selon R. Alexanian et le Southwest Oncology Group Study, 1977)

Melphalan (Alkéran)	Cyclophosphamide (Endoxan)
Melphalan - Prednison	
Vincristine-Melphalan-Cyclophosphamide-Prednisone	

phalan ou le cyclophosphamide peuvent être administrés seuls de façon continue. Cette méthode tend à être abandonnée actuellement au profit de l'association de cytostatiques administrés de façon discontinue. Un traitement classique consiste à administrer *per os* pendant 4 jours du melphalan et de la prednisone à haute dose, et de répéter ces cures à intervalles de 6 semaines. D'autres schémas thérapeutiques sont actuellement à l'étude, où l'administration simultanée de melphalan, de cyclophosphamide et de prednisone pendant 4 jours, est précédée par une injection iv de vincristine. Ces schémas thérapeutiques complexes sont une affaire de spécialistes. Il est évident qu'une surveillance hématologique attentive est essentielle, et que le traitement peut nécessiter des ajustements.

La thérapeutique du myélome a fait des progrès significatifs au cours des 10 dernières années. Avant l'introduction du melphalan et du cyclophosphamide, la survie médiane des patients au moment du diagnostic était de 7 mois. Actuellement, on obtient, dans près des 2/3 des cas, une rémission se traduisant par une réduction marquée de la protéinurie de Bence-Jones et du taux sérique de la protéine myélomateuse, et sur le plan subjectif par une diminution des douleurs osseuses et l'amélioration de l'état général. Ces rémissions peuvent varier de 6 mois à 7 ans, tandis que la survie médiane globale est actuellement de 3 ans.

BIBLIOGRAPHIE

Références générales

- BACK, J. F. — *Immunologie*. Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 1976.
 DREYFUS, B. — *Le sang*. Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 1975.
 GUNZ, F., BAIKIE, A. G. — *Leukemia*. Grune and Stratton, New York, 1974.
 SALMON, J. — Diagnostic immunochimique des dysprotéinémies. *Rev. méd. Liège*, 1973, **28**, 448-453.
 SNAPPER, I., KAHN, A. — *Myelomatosis*. Karger, Bâle, 1971.
 WILLIAMS, J. W., BEUTLER, E., ERSLEV, A. J., RUND-

LES, R. W. — *Hematology*. Mc Graw-Hill, New York, 1972.

Cinétique cellulaire

- DREWINKO, B., BROWN, B. W., HUMPHREY, R., ALEXANIAN, R. — Effect of chemotherapy on the labelling index of myeloma cells. *Cancer*, 1974, **34**, 526-531.
 SALMON, S. E., SMITH, B. A. — Immunoglobulin synthesis and total body tumor cell number in IgG multiple myeloma. *J. clin. Invest.*, 1970, **40**, 1114-1121.
 SALMON, S. E., MCINTYRE, O. R., OGAWA, M. — IgE myeloma : total body tumor cell number and synthesis of IgE and DNA. *Blood*, 1971, **37**, 696-705.
 SALMON, S. E., DURIE, B. G. M. — Cellular kinetics in multiple myeloma. *Arch. intern. Med.*, 1975, **135**, 131-138.

Traitement

- ALEXANIAN, R., SALMON, S., BONNET, J., GEHAN, E., HAUT, A., WEICK, J. — Chemotherapy for Multiple Myeloma, in *Recent Advances in Cancer Treatment*, Ed. TAGNON, H. J., STAQUET, M. J. Raven Press, New York, 1977, 19-37.
 ALEXANIAN, R., BALCERZAK, S., BONNET, J. D., GEHAN, E. A., HAUT, A., HEWLETT, J. S., MONTO, R. W. — Prognostic factors in multiple myeloma. *Cancer*, 1975, **36**, 1192-1201.
 BERGSAGEL, D. E., PRUZANSKI, W. — Treatment of plasma cell myeloma with cytotoxic agents. *Arch. intern. Med.*, 1975, **135**, 172-176.
 COMMITTEE OF THE CHRONIC LEUKEMIA-MYELOMA TASK FORCE. NATIONAL CANCER INSTITUTE. — Proposed guidelines for protocol studies. II. Plasma cell myeloma. *Cancer Chemother. Rep.*, Part 3, 1973, **4**, 145-158.
 COOPERATIVE STUDY BY ACUTE LEUKEMIA GROUP B. — Correlation of abnormal immunoglobulin with clinical features of myeloma. *Arch. intern. Med.*, 1975, **135**, 46-52.
 DURIE, B. G., SALMON, S. E. — A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment and survival. *Cancer*, 1975, **36**, 842-854.
 HOBBS, J. R. — Monitoring myelomatosis. *Arch. intern. Med.*, 1975, **135**, 125-130.
 LEE, B. J., SAHAKIAN, G., CLARKSON, B. D., KRAKOFF, I. H. — Combination chemotherapy of multiple myeloma with Alkeran, Cytosan, vincristine, prednisone and BCNU. *Cancer*, 1974, **33**, 533-538.
 SCHILLING, A., FINKEL, H. E. — Ancillary measures in treatment of myeloma. Use of immune serum globulin, fluoride or androgen. *Arch. intern. Med.*, 1975, **135**, 193-196.
 SALMON, S. E. — Expansion of the growth fraction in multiple myeloma with alkylating agents. *Blood*, 1975, **45**, 119-129.
 SOUTHWEST ONCOLOGY GROUP STUDY. — Remission maintenance therapy for multiple myeloma. *Arch. intern. Med.*, 1975, **135**, 147-152.