

# Myélome multiple

## Das Multiple Myelom

Audrey Baur Chaubert<sup>a</sup>, Françoise Delacrétaz<sup>a, b</sup>, Pierre-Michel Schmidt<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Institut Universitaire de Pathologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne

<sup>b</sup> Institut Central des Hôpitaux Valaisans, Sion

<sup>c</sup> Service d'Hématologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne

### Quintessence

● Le myélome multiple entre dans le cadre des hémopathies malignes lymphoïdes selon la classification OMS (2001).

● Il s'agit d'une maladie qui touche en priorité le squelette et qui se manifeste classiquement par des douleurs osseuses. Cependant, le myélome multiple peut être asymptomatique ou débiter par des manifestations moins évidentes, telles qu'infections récurrentes, syndrome anémique, diathèse hémorragique, insuffisance rénale, symptômes neurologiques, fractures pathologiques ou encore amyloïdose.

● La mise en évidence d'une immunoglobuline (Ig) monoclonale pose le diagnostic différentiel suivant: gammopathie monoclonale de signification indéterminée («monoclonal gammopathy of undetermined significance» ou MGUS), «smoldering myeloma», myélome indolent ou myélome multiple.

● Les critères diagnostiques du myélome multiple reposent essentiellement sur un examen médullaire en cytologie et en histologie (appréciation quantitative et qualitative de la plasmocytose), une immunofixation (identification de l'immunoglobuline monoclonale), un dosage des Ig, un bilan squelettique à la recherche de lésions lytiques et une évaluation de la fonction rénale.

● Le myélome multiple reste une maladie incurable. Des rémissions de qualité et de durée non négligeables sont obtenues par chimiothérapie associée ou non à une greffe de moelle autologue. L'allogreffe non totalement myéloablative offre des perspectives intéressantes.

● Les myélomes multiples en rechute ou réfractaires bénéficient de thérapies nouvelles (Thalidomide et Bortezomib).



Vous trouverez les questions à choix multiple concernant cet article à la page 329 ou sur internet sous [www.smf-cme.ch](http://www.smf-cme.ch)

### Quintessenz

● Gemäss WHO-Klassifikation von 2001 gehört das Multiple Myelom zu den malignen hämatologischen Tumoren der lymphatischen Reihe.

● Die Erkrankung befällt in erster Linie das Skelett und manifestiert sich typischerweise durch Knochenschmerzen. Sie kann aber auch zunächst symptomlos bleiben oder mit atypischen Erscheinungen wie rezidivierenden Infektionen, Anämiesymptomen, hämorrhagischer Diathese, Niereninsuffizienz, neurologischen Symptomen, pathologischen Frakturen oder Amyloidose beginnen.

● Bei Nachweis eines monoklonalen Immunglobulins stellt sich folgende Differentialdiagnose: Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz («monoclonal gammopathy of undetermined significance» bzw. MGUS), «smoldering myeloma», asymptomatisches Myelom, Multiples Myelom.

● Bei der Diagnose eines Multiplen Myeloms stützt man sich im wesentlichen auf die zytologische und histologische Knochenmarkuntersuchung (quantitative und qualitative Plasmazytenbestimmung), Immunfixation (Identifikation des monoklonalen Immunglobulins), quantitative Bestimmung der Immunglobuline, Untersuchung des Skeletts (Osteolyse) sowie eine Abklärung der Nierenfunktion.

● Nach wie vor ist das Multiple Myelom unheilbar. Immerhin lassen sich durch Chemotherapie – mit oder ohne begleitende autologe Knochenmarktransplantation – sowohl hinsichtlich Dauer wie Qualität beachtliche Remissionen erzielen. Auch die allogene Knochenmarktransplantation ohne vollständige Myeloablation bietet interessante Perspektiven.

● Für rezidivierende und therapieresistente Fälle von Multiplem Myelom stehen heute neue Therapieformen (Thalidomid, Bortezomib) zur Verfügung.

Übersetzung Dr. med. T. Fisch

Les auteurs remercient le Dr Bernard Delacrétaz, interniste (Renens) pour son aide et ses conseils, ainsi que Madame Nathalie Reverso (Service d'Hématologie, CHUV), les Drs Nicolas Theumann (Service de Radiodiagnostic, CHUV), Hugues Henry (Laboratoire Central de Chimie Clinique, CHUV) et Vincent Aubert (Service d'Immunologie, CHUV) pour leur contribution à l'iconographie de cet article.

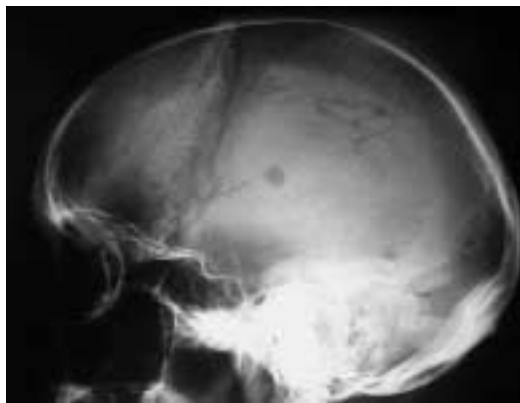
CME zu diesem Artikel finden Sie auf S. 329 oder im Internet unter [www.smf-cme.ch](http://www.smf-cme.ch)

## Introduction

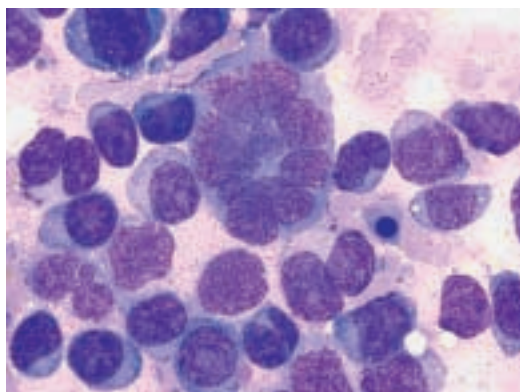
Le dictionnaire des termes techniques de médecine de Garnier et Delamare (17<sup>e</sup> éd., 1958), nous apprend que la maladie de Kahler (ou myélomes multiples), décrite en 1889, est une « affection caractérisée par le développement simultané dans la moelle osseuse de très nombreuses tumeurs malignes formées aux dépens du tissu hématopoïétique. Elle frappe surtout le rachis et les os plats et provoque des douleurs osseuses, des fractures spontanées, souvent de l'albumosurie et une anémie modérée. Elle altère rapidement l'état général et aboutit à la mort en deux ou trois ans ». Plus de 100 ans après la description princeps, cette affection reste un défi redoutable pour le clinicien et son patient.

## Définition

Le myélome multiple ou myélome plasmocytaire fait partie d'un groupe nosologique qui porte la dénomination de néoplasies plasmocytaires dans la classification OMS des hémopathies malignes lymphoïdes [1]. Ce groupe d'affections comprend également les plasmocytomes solitaires, osseux et extraosseux, les maladies avec dépôts d'immunoglobuline (Ig) monoclonale,



**Figure 1.**  
Lésions osseuses lytiques du crâne.



**Figure 2.**  
Infiltration plasmocytaire de la moelle hématopoïétique en cytologie.

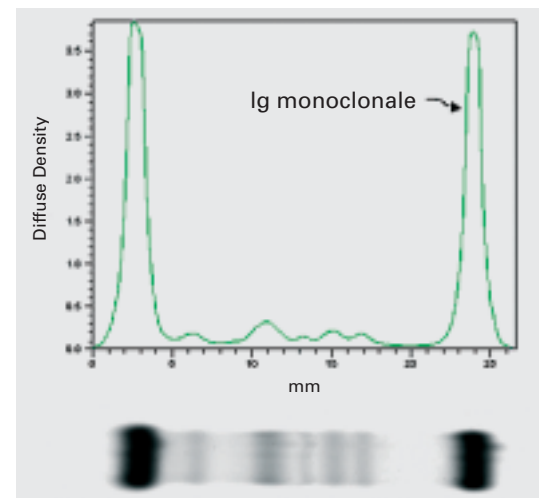
dont l'amyloïdose primaire (amyloïdose AL), et les maladies des chaînes lourdes. Le myélome multiple est une affection caractérisée par l'expansion d'un clone lymphocytaire B à un stade terminal de la différenciation avec production d'une immunoglobuline monoclonale. Le myélome multiple comprend classiquement des lésions osseuses lytiques (fig. 1 [6]), une infiltration plasmocytaire de la moelle osseuse (fig. 2 [6]) et la présence d'une immunoglobuline monoclonale (paraprotéine), habituellement décelée dans le sang et/ou dans les urines (fig. 3 et 4 [6]).

## Epidémiologie

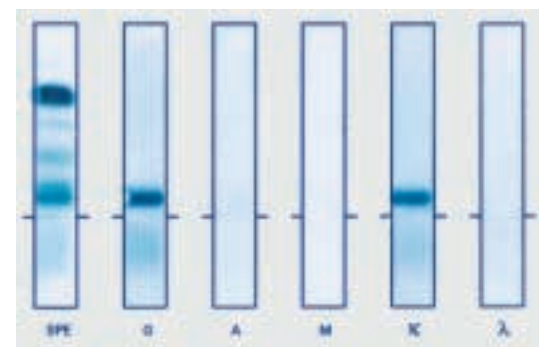
Son incidence est de 4 pour 100 000 habitants par an. Dans la majorité des cas, il se manifeste après 40 ans, avec un pic dans la septième décennie. Le sex ratio est d'environ 1:1.

## Physiopathologie

L'étiologie du myélome multiple n'est pas connue. Il existe de rares cas familiaux et conjugués, et une fréquence plus élevée chez les Afro-



**Figure 3.**  
Présence d'un pic monoclonal à l'électrophorèse des protéines sériques.



**Figure 4.**  
Identification d'une immunoglobuline monoclonale (IgG-κ) par immunofixation.

américains. Des facteurs environnementaux comme une exposition à des toxiques (pesticides, herbicides, engrais, colorants, pétrole et dérivés du pétrole) ou à des radiations ionisantes constituent des facteurs de risque. Un lien avec l'herpès virus HHV-8 est possible.

Certains cas de myélomes multiples sont précédés d'une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS). La gammopathie monoclonale de signification indéterminée, asymptomatique, se définit par la présence d'un clone stable de plasmocytes produisant une immunoglobuline monoclonale dont le taux reste bas et stable [2]. Ce clone plasmocytaire est issu de la lignée lymphoïde B, et présente les caractéristiques des cellules B issues du centre germinatif («post germinal center B cells»). Des anomalies génétiques, comme une monosomie 13 ou une translocation dite «primaire» impliquant le locus d'une chaîne d'immunoglobuline (en général IgH en 14q32) et un oncogène (cycline D1 en 11q13, cycline D3 en 6p21, FGFR3/MMSET en 4p16, c-maf en 16q23), sont souvent déjà présentes dans les gammopathies monoclonales de signification indéterminée.

Chaque année, un peu moins de 2% des gammopathies monoclonales de signification indéterminée évoluent en myélome multiple. Suite à l'apparition d'anomalies génétiques supplémentaires (délétions, mutations) conduisant à la perte de gènes suppresseurs de tumeur (Rb en 13q14) et à l'activation d'oncogènes (N-ras et K-ras), le clone stable de la gammopathie monoclonale de signification indéterminée devient, dans le myélome multiple, un clone doté d'une cinétique de croissance expansive, avec un temps de doublement toutefois très long. Certains myélomes multiples restent de faible masse tumorale pendant des années (myélomes indolents), tandis que d'autres progressent et sont rapidement symptomatiques.

La progression du myélome multiple, caractérisée par une augmentation de sa cinétique et donc de la masse tumorale, s'accompagne de l'apparition d'autres anomalies génétiques, qui viennent s'ajouter aux anomalies déjà présentes («multistep disease»): translocations secondaires ayant pour effet la surexpression d'oncogènes (c-myc et autres) et l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeur (p53, p16, p18, PTEN). L'interleukine-6 (IL-6), synthétisée en partie par les plasmocytes clonaux eux-mêmes (sécrétion autocrine), en partie par les cellules de leur microenvironnement (sécrétion paracrine), est le facteur de croissance essentiel du myélome multiple. L'interleukine-6 est de plus l'un des facteurs stimulant l'activité des ostéoclastes, résultant en une augmentation de la résorption osseuse responsable des manifestations osseuses du myélome multiple et de l'hypercalcémie.

On observe également une angiogenèse accrue dans les moelles osseuses infiltrées par un myé-

lome multiple. Des facteurs angiogéniques comme le VEGF (vascular endothelial growth factor), sécrétés par les plasmocytes monoclonaux, sont responsables de cette néovascularisation, dont l'importance corrèle avec la cinétique de croissance du myélome multiple.


## Présentation clinique

Si les douleurs squelettiques constituent un symptôme d'appel classique du myélome multiple, d'autres manifestations cliniques, moins évidentes, méritent d'attirer l'attention du clinicien:

- nausées, état de déshydratation en relation avec une hypercalcémie;
- infections récurrentes liées à un déficit de production d'anticorps et/ou à une neutropénie;
- manifestations hémorragiques par troubles de l'hémostase primaire (thrombopénie et/ou altérations des fonctions plaquettaires);
- symptômes et signes d'anémie;
- fractures pathologiques;
- signes d'insuffisance rénale (néphropathies à chaînes légères, calcique, urique, amyloïdose);
- tassements vertébraux avec signes de compression médullaire (paraplégie);
- amyloïdose (cardiomyopathie, macroglossie, syndrome du tunnel carpien);
- syndrome d'hyperviscosité (troubles visuels, neurologiques, signes de défaillance cardiovasculaire);
- découverte fortuite d'une immunoglobuline monoclonale chez un patient asymptomatique.

Les cytopénies (anémie, neutropénie, thrombopénie) résultent d'une insuffisance de production secondaire à l'infiltration plasmocytaire de la moelle hématopoïétique. L'anémie est souvent en relation avec le degré d'insuffisance rénale (défaut d'érythropoïétine). Elle est rarement d'origine immune. En revanche, on note fréquemment la présence d'une fausse anémie par expansion du volume plasmatique dont l'intensité est en rapport direct avec des taux élevés d'immunoglobulines circulantes.

## Critères diagnostiques

On distingue des critères majeurs et des critères mineurs (tab. 1 ) . Ils reposent notamment sur le degré d'infiltration plasmocytaire de la moelle hématopoïétique, le taux de l'immunoglobuline monoclonale sérique ou urinaire, la présence de lésions lytiques du squelette (fig. 1) et la diminution des immunoglobulines physiologiques: par exemple l'IgA et/ou l'IgM dans un myélome à IgG.

Le diagnostic de myélome multiple requiert, chez un *patient symptomatique avec maladie progressive*, un critère majeur et un critère mineur ou 3 critères mineurs, dont B1 et B2.

**Tableau 1. Critères diagnostiques du myélome multiple.**

<b>A. Critères majeurs</b>	
1. Infiltration plasmocytaire de la moelle osseuse >30%	
2. Plasmocytome en biopsie	
3. Présence d'une immunoglobuline monoclonale:	
– Sérum: IgG >35 g/l	
IgA >20 g/l	
– Urines: protéines de Bence-Jones (chaînes légères $\kappa$ ou $\lambda$ >1 g / 24 h)	
<b>B. Critères mineurs</b>	
1. Infiltration plasmocytaire de la moelle osseuse comprise entre 10 et 30%	
2. Présence d'une immunoglobuline monoclonale à un taux inférieur à A3	
3. Lésions lytiques du squelette	
4. Diminution des immunoglobulines (<50% des intervalles de référence):	
– IgG <6 g/l	
– IgA <1 g/l	
– IgM <0,5 g/l	

**Tableau 2. Bilan diagnostique du myélome multiple.**

Formule sanguine complète
Myélogramme et biopsie de moelle osseuse
Bilan radiologique du squelette (lorsque le patient est asymptomatique, au minimum un crâne, une colonne dorsolombaire de profil, un bassin de face)
Protéines totales
Electrophorèse des protéines
Immuno-fixation ou immunosoustraction (identification de l'immunoglobuline monoclonale)
Dosages des IgG, IgA et IgM
Créatinine sérique
Calcémie
Recherche d'une protéinurie de Bence-Jones (chaînes légères)
Rapport $\kappa$ / $\lambda$ urinaire

**Tableau 3. Stades cliniques du myélome multiple.**

<b>Stade I</b> (<0,6 × 10 <sup>12</sup> cellules/m <sup>2</sup> ): présence de tous les critères
– Immunoglobuline monoclonale
– IgG <50 g/l
– IgA <30 g/l
– Chaînes légères <4 g / 24 h
– ≤1 lésion osseuse lytique
– Hémoglobine >100 g/l
– Calcium <3 mmol/l
<b>Stade II</b> (intermédiaire entre I et III: 0,6–1,2 × 10 <sup>12</sup> cellules/m <sup>2</sup> )
<b>Stade III</b> (>1,2 × 10 <sup>12</sup> cellules/m <sup>2</sup> ): présence d'un ou plusieurs critères
– Immunoglobuline monoclonale
– IgG >70 g/l
– IgA >50 g/l
– Chaînes légères >12 g / 24 h
– >3 lésions osseuses lytiques
– Hémoglobine <85 g/l
– Calcium >3 mmol/l
<b>A</b> Créatinine <160 mmol/l
<b>B</b> Créatinine >160 mmol/l

L'immunoglobuline monoclonale (fig. 3 et 4) est détectée dans 99% des cas de myélome multiple: IgG 50–60%, IgA environ 20%, chaînes légères 15%, IgD 2%, gammopathie biclonale 1%. Une protéinurie de Bence-Jones (chaînes légères) est présente dans 75% des cas. 1% des myélomes multiples est non sécrétant. Les myélomes multiples à IgE sont exceptionnels.

## Démarche diagnostique

Lors de suspicion de myélome multiple, un certain nombre d'examen paracliniques sont indispensables pour confirmer et étayer le diagnostic (tab. 2 ↻). On distingue trois stades à valeur pronostique en fonction du taux de l'immunoglobuline monoclonale sérique ou urinaire, le nombre de lésions osseuses squelettiques et les valeurs de l'hémoglobine, du calcium et de la créatinine (tab. 3 ↻).

## Variantes cliniques

### Myélome non sécrétant

L'absence d'immunoglobuline monoclonale est rare (1% des cas de myélome multiple). Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une immunoglobuline monotypique dans le cytoplasme des plasmocytes.

### «Smoldering myeloma» et myélome indolent

Ces entités caractérisent des patients asymptomatiques, présentant durant une longue durée une affection peu évolutive bien que les critères diagnostiques du myélome multiple soient réunis (tab. 4 ↻).

### Leucémie à plasmocytes

Une plasmocytose dans le sang périphérique (>2 G/l ou >20% de la différenciation leucocytaire) peut être observée lors du diagnostic initial ou plus souvent au stade terminal d'un myélome multiple. La leucémie à plasmocytes serait plus fréquente dans les myélomes multiples à chaînes légères, à IgD ou IgE.

### Plasmocytome osseux solitaire

Comme son nom l'indique, on se trouve en présence d'une lésion squelettique isolée, touchant par ordre de fréquence une vertèbre, une côte, la boîte crânienne, le bassin, un fémur, une clavicule ou une omoplate. Environ la moitié des cas évoluent en myélome multiple.

### Plasmocytome extra-osseux

Dans 80% des cas, la lésion touche les voies respiratoires supérieures: pharynx, sinus et larynx. Les atteintes des systèmes digestif, urinaire ou nerveux, des seins, des testicules, des parotides, des ganglions lymphatiques et de la peau sont plus rares.

### Myélome multiple avec amyloïdose

Une amyloïdose primaire (amyloïde AL) complique 10–15% des myélomes multiples.

### Myélome ostéosclérosant (POEMS Syndrome)

Cette entité, par ailleurs exceptionnelle, n'est qu'un élément d'un syndrome: POEMS = Polyneuropathie, Organomégalie (hépatosplénomégalie, adénopathies), Endocrinopathie (diabète,



**Tableau 4. Diagnostic différentiel entre gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS), «smoldering myeloma» et myélome indolent.**

	MGUS	«Smoldering myeloma»	Myélome indolent
Plasmocytes (moelle osseuse)	<10%	10–30%	>30%
Immunoglobuline monoclonale sérique	IgG <35 g/l IgA <20 g/l	IgG >35 g/l IgA >20 g/l	IgG 35–70 g/l IgA 20–50 g/l
Lésions osseuses	0	0	≤3
Symptômes/infections	0	0	0

Pour ces trois entités, les valeurs de l'hémoglobine, de la créatinine et du calcium se situent dans les intervalles de référence.

gynécomastie, atrophie testiculaire, impuissance), Modifications cutanées (hyperpigmentation, hypertrichose).

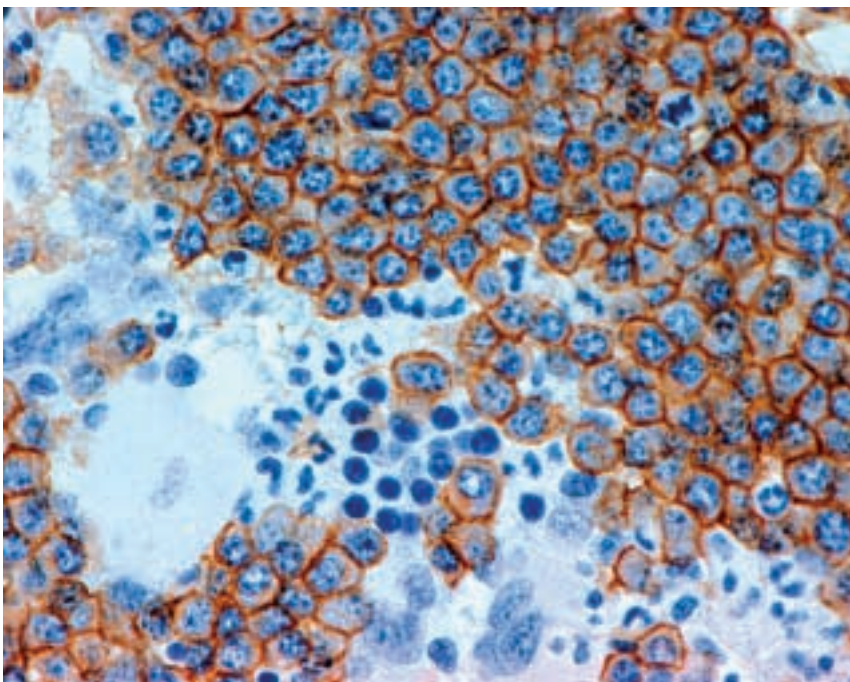
## Examen de la moelle osseuse

L'évaluation quantitative et qualitative de la plasmocytose médullaire représente une étape décisive de la démarche diagnostique d'un myélome multiple [3]. Il est toutefois indispensable de confronter les résultats de l'examen médullaire avec les données des autres investigations cliniques et paracliniques (tab. 2).

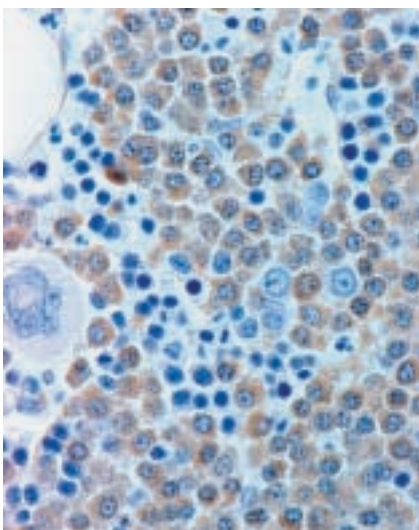
La moelle est prélevée de préférence à la crête iliaque, ce qui permet d'obtenir dans un même temps du matériel d'aspiration pour frottis (examen cytologique) et un cylindre de biopsie (examen histologique). Ces deux techniques, aspiration et biopsie, sont complémentaires, car la distribution de la plasmocytose dans la moelle osseuse est souvent hétérogène [4]. La biopsie est indispensable lors de myélome multiple à moelle fibreuse et notamment lors de myélome multiple ostéosclérosant; dans ces situations, l'aspiration de moelle est le plus souvent insuffisante.

Une plasmocytose comprise entre 10 et 30% de la cellularité médullaire correspond à un critère mineur de diagnostic de myélome multiple, supérieure à 30% à un critère majeur (tab. 1). Différents modes d'infiltration sont reconnus en histologie: interstitiel, nodulaire et massif («packed marrow»). Les envahissements en grands foyers, et surtout massifs, ont une signification péjorative, selon certains auteurs. La morphologie des plasmocytes tumoraux est très variable: les plasmocytes néoplasiques peuvent être typiques, bien différenciés, ou atypiques (fig. 2). La variété plasmoblastique, très peu différenciée (rapport nucléo-cytoplasmique élevé, chromatine fine, nucléole apparent) est rare et de mauvais pronostic; elle survient parfois d'emblée, mais représente souvent une transformation d'un myélome multiple connu en une variété plus agressive.

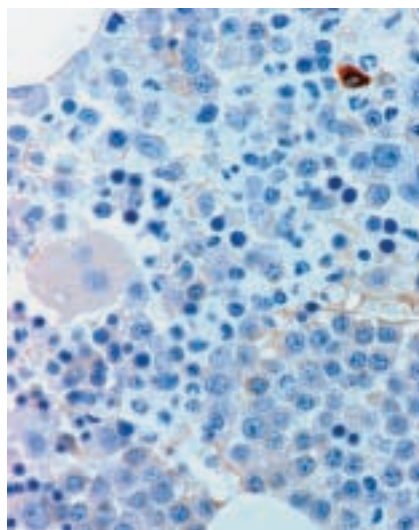
En immunohistochimie (sur lames histologiques), le myélome multiple est caractérisé par une population plasmocytaire monotypique, définie par l'expression d'une seule chaîne légère d'Ig, kappa ou lambda (fig. 5). Les chaînes lourdes habituellement détectées sont IgG, IgA, plus rarement IgD ou IgE et exceptionnellement IgM. Les antigènes associés à la différenciation plasmocytaire comme le CD138 (syndecan-1) sont exprimés par la majorité des cellules myé-



CD138




Kappa

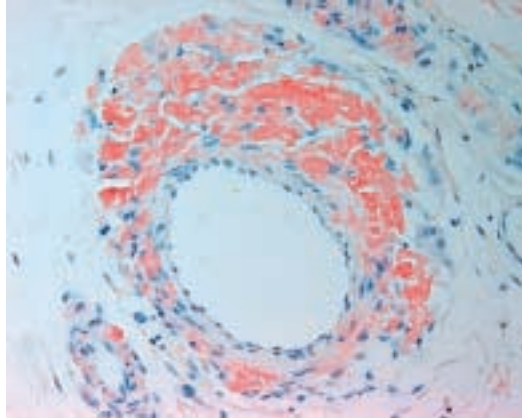


Lambda

**Figure 5.** Plasmocytes tumoraux d'un myélome multiple exprimant CD138 et montrant une monotypie Kappa en immunohistochimie (biopsie médullaire).

lomateuses. Les plasmocytes tumoraux peuvent être positifs pour d'autres marqueurs: CD79a, CD20 (rarement), CD45, CD56, CD10, Bcl-2, cycline-D1.

Des dépôts d'amyloïde peuvent être occasionnellement observés sur la biopsie (fig. 6 )



**Figure 6.**  
L'amyloïde déposée autour de la paroi de ce vaisseau sanguin apparaît en rouge orangé (coloration au rouge Congo).

## Diagnostic différentiel

### MGUS ou gammopathie monoclonale de signification indéterminée

La découverte souvent fortuite d'une immunoglobuline monoclonale chez un patient asymptomatique et ne remplissant pas les critères du myélome multiple permet d'évoquer le diagnostic de gammopathie monoclonale de signification indéterminée (tab. 1 et 4). La plasmocytose médullaire est inférieure à 10%, le taux d'immunoglobuline monoclonale <35 g/l pour l'IgG et <20 g/l pour l'IgA. On note une absence de lésions lytiques squelettiques. La prévalence de cette anomalie est de 1% à partir de 50 ans et de 3% dès 70 ans. Un quart des patients, sur une période d'observation de 20 ans, évoluent en myélome multiple, en amyloïdose primaire, en macroglobulinémie de Waldenström ou en une autre hémopathie maligne lymphoïde, d'où l'importance d'un suivi justifiant des bilans approfondis lors d'apparition de symptômes ou d'augmentation du taux de l'immunoglobuline monoclonale avec fréquemment, en parallèle, une diminution des autres Ig. De telles situations impliquent un examen médul-

laire afin d'apprécier l'importance de la plasmocytose médullaire, ainsi qu'un bilan radiologique de squelette à la recherche de lésions lytiques.

### Amyloïdose primaire

L'amyloïdose primaire ou amyloïde AL correspond à des dépôts dans les tissus d'une substance protéique fibrillaire amorphe constituée en partie des chaînes légères d'une immunoglobuline monoclonale (fig. 6). De l'amyloïde AL peut se déposer dans les tissus dans le cadre d'un myélome multiple, d'un lymphome lympho-plasmocytaire ou d'une gammopathie monoclonale ne remplissant pas les critères du myélome (qui est donc une gammopathie monoclonale avec amyloïdose et non plus une vraie gammopathie monoclonale de signification indéterminée).


L'atteinte du cœur, de la langue, des gencives, des nerfs périphériques, des synoviales, des reins et du tube digestif sont responsables des principales manifestations cliniques. Le diagnostic d'amyloïdose peut être fait sur des prélèvements cytologiques (aspiration de tissu adipeux sous-cutané de la paroi abdominale), mais sa typisation comme amyloïdose AL requiert des biopsies tissulaires (sous-cutanées de la paroi abdominale, rectales, cardiaques, ostéo-médullaires) permettant une étude immunohistochimique.

L'amyloïdose associée au myélome multiple est irréversible, mais peut être stabilisée par la chimiothérapie.

### Lymphome lymphoplasmocytaire ou macroglobulinémie de Waldenström

La présence d'une IgM monoclonale est évocatrice d'une macroglobulinémie de Waldenström. Cette affection se distingue du myélome multiple par une infiltration lymphoplasmocytaire localisée à la moelle osseuse, aux ganglions lymphatiques et à la rate. Les lésions osseuses sont exceptionnelles. Des taux élevés de macroglobuline (immunoglobuline monoclonale de type IgM) favorisent l'apparition d'un syndrome d'hyperviscosité avec des manifestations oculaires et neurologiques souvent sévères.

### Maladies des chaînes lourdes

Il s'agit d'hémopathies lymphoïdes malignes B rares dont le clone malin excrète exclusivement des chaînes lourdes isolées  $\gamma$ ,  $\mu$  ou  $\alpha$ . Les principaux caractères de ces trois entités font l'objet du tableau 5 .

**Tableau 5. Principaux caractères des maladies des chaînes lourdes.**

	<i>Histologie</i>	<i>Localisations cliniques</i>
Maladie des chaînes lourdes $\gamma$	Lymphome lymphoplasmocytaire	Ganglions lymphatiques, anneau de Waldeyer, moelle osseuse, rate, foie, sang périphérique
Maladie des chaînes lourdes $\mu$	Leucémie lymphoïde chronique	Rate, foie, moelle osseuse, sang périphérique
Maladie des chaînes lourdes $\alpha$	Lymphome extraganglionnaire de la zone marginale (MALT)	Intestin grêle, ganglions mésentériques

### Plasmocytoses réactionnelles

Il s'agit en règle générale de plasmocytes polycloniques, dont le caractère polyclonal peut être démontré par immunohistochimie. Toutefois, lors de certaines anomalies immunitaires ou maladies infectieuses (par ex. infection HIV, tuberculose), des immunoglobulines oligoclonales, habituellement en faibles quantités et souvent transitoires, peuvent être décelées par l'immunofixation.

### Pronostic

Pour l'ensemble des patients atteints de myélome multiple, tous stades confondus, la médiane de survie est de 3 ans. Le pourcentage de patients encore en vie à 10 ans n'est que de 10%.

Les médianes de survie sont respectivement supérieures à 60 mois, de 41 mois et de 23 mois pour les stades I, II et III (tab. 3). Les patients avec insuffisance rénale ont une médiane de survie de 8 mois, contre 37 mois chez les sujets avec une fonction rénale normale.

D'autres facteurs ont une valeur pronostique défavorable: l'importance de l'infiltration plasmocytaire de la moelle osseuse en biopsie, le caractère peu différencié des plasmocytes (plasmoblastes), l'expression de l'antigène Ki-67, certaines anomalies génétiques telles que les délétions 13q14 et 17p13, ainsi que la présence d'une MDR (multidrug resistance) secondaire au traitement cytotoxique ou se manifestant de novo. Les mécanismes impliqués dans l'expression d'une MDR dépassent largement le cadre de cet article [5].

### Traitement

L'abstention thérapeutique se justifie pleinement pour les gammopathies monoclonales de signification indéterminée et les myélomes multiples asymptomatiques («smoldering myeloma» et myélome indolent).

La radiothérapie est indiquée dans les plasmocytomes osseux et extraosseux. Les tassements vertébraux avec signes de compression médullaire justifient un acte chirurgical, au même titre que certaines fractures pathologiques ou encore un syndrome du tunnel carpien sur amyloïdose. Un syndrome d'hyperviscosité bénéficie des plasmaphèreses. Les manifestations cliniques liées à une hypercalcémie régressent grâce à une hydratation adéquate, aux corticoïdes et aux biphosphonates. Le traitement dit de soutien comprend une antalgie efficace (douleurs osseuses), la prescription d'antibiotiques (complications infectieuses), l'administration d'unités d'érythrocytes (syndrome anémique) et de plaquettes (diathèse hémorragique).

Le traitement de fond du myélome multiple repose sur la chimiothérapie dont les indications et les modalités de prescription sont du domaine du spécialiste, hématologue ou oncologue.

Le traitement conventionnel comprend l'association Melphalan-Prednisone avec un taux de réponses initiales d'environ 50%. Les rémissions complètes sont inférieures à 10%. Le taux de survie à 5 ans est approximativement de 25%. Un gain de 10 à 20% dans les réponses est obtenu avec des chimiothérapies plus agressives, par exemple l'association VBMCP (Vincristine, Carmustine, Melphalan, Cyclophosphamide, Prednisone), malheureusement sans bénéfice sur la survie.

L'autogreffe de moelle osseuse, pratiquée au moment du diagnostic ou lors d'une rechute, permet d'obtenir 75 à 90% de réponses. Les rémissions complètes sont de l'ordre de 20 à 40%. Le conditionnement classique prégreffe comprend l'association Vincristine, Doxorubicine et Dexaméthasone (VAD), ou Dexaméthasone seule ou encore Dexaméthasone et Thalidomide.

Si la greffe allogénique classique est rarement pratiquée (mortalité élevée, sévérité de la maladie du greffon contre l'hôte = GVHD), en revanche la mini-allogreffe (non totalement myéloablative, donc moins toxique), pratiquée précocement après l'autogreffe ou lors d'une rechute, suscite un intérêt croissant avec un taux de réponses évalué à environ 80% [6].

Le traitement d'entretien comprend la Prednisone à petites doses, éventuellement la Thalidomide. L'Interféron- $\alpha$ , proposé dans le but de prolonger la phase en plateau du myélome multiple, a perdu de son intérêt en raison de doutes sérieux sur son efficacité, de ses effets secondaires et de son coût.

Deux molécules se sont avérées efficaces dans les myélomes multiples en rechute ou d'emblée réfractaires aux thérapies conventionnelles: la Thalidomide et le Bortezomib.

La Thalidomide a une activité proapoptotique, immunomodulatrice et antiangiogénique. Le taux de réponse est d'environ 32% chez des patients lourdement prétraités [7].

Le Bortezomib (inhibiteur des protéasomes) a également une activité proapoptotique. En outre, il inhibe l'adhésion des plasmocytes malins aux cellules du microenvironnement médullaire, la sécrétion d'interleukine-6 et l'angiogénèse. Le taux de réponse est de 32% [8].

Le myélome multiple demeure aujourd'hui une affection redoutable et incurable. Cependant, une meilleure connaissance des mécanismes cellulaires et le développement de nouvelles thérapies ciblées devraient améliorer cette situation préoccupante dans un avenir que l'on souhaite proche.



Correspondance:  
Dr Audrey Baur Chaubert MER  
CHUV, Institut Universitaire  
de Pathologie  
Rue du Bugnon 25  
CH-1011 Lausanne  
[audrey.baur@chuv.hospvd.ch](mailto:audrey.baur@chuv.hospvd.ch)

#### Références

- 1 Grogan TM, Van Camp B, Kyle RA, Müller-Hermelink HK, Harris NL. Plasma cell neoplasms. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (eds.). Pathology & Genetics. Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues: World Health Organization Classification of Tumours. Lyon: IARC Press; 2001. p. 142–56.
- 2 Kyle RA, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Rev Clin Exp Hematol* 2002;6:225–52.
- 3 Grogan TM. Plasma cell myeloma marrow diagnosis including morphologic and phenotypic features. *Seminars in Diagnostic Pathology* 2003;20:211–25.
- 4 Bain BJ, Clark DM, Lampert IA, Wilkins BS. Multiple myeloma and related disorders. In: Bone marrow pathology. 3<sup>rd</sup> edition. Oxford: Blackwell Science Ltd.; 2001. p. 332–59.
- 5 Shain KH, Alsina M. Mechanisms of drug resistance and therapeutic implications. In: Richardson PG, Anderson C (eds.). Multiple Myeloma. London/Chicago: Remedica publishing; 2004. p. 25–56.
- 6 Maloney DG, Molina AJ, Sahebi F, Stockerl-Goldstein KE, Sandmaier BM, et al. Allografting with nonmyeloablative conditioning following cytoreductive autografts for the treatment of patients with multiple myeloma. *Blood* 2003;102:3447–54.
- 7 Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999;341:1565–71.
- 8 Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Jagannath S, et al. Phase 2 study of bortezomib in relapsed refractory myeloma. *N Engl J Med* 2003; 348:2609–17.