

**Gammopathies monoclonales : connaissances indispensables en Hématologie  
à la fin des études médicales  
Société Française d'Hématologie 2001**

**4.18. Savoir prescrire les examens à pratiquer devant une augmentation de la vitesse de sédimentation (VS) ( module 8 item 126)(module 10 item 166)**

Sont nécessaires pour le raisonnement :

Une NFS, car la diminution des hématies accélère leur sédimentation ;

L'électrophorèse des protides, qui peut montrer :

- 1 - un syndrome inflammatoire, s'il existe une élévation des alpha-2 globulines, qui amène alors à pratiquer des dosages des protéines de l'inflammation :  
fibrinogène et CRP surtout,  
sont également élevés les taux de l'orosomucoïde, de l'haptoglobine et de la ferritine ;
- 2 - une hypergammaglobulinémie polyclonale (faisant rechercher une maladie de système, une virose, une infection chronique) ;
- 3 - une gammopathie monoclonale (ou dysglobulinémie) (faisant rechercher un myélome ou une macroglobulinémie de Waldenström).

Savoir aussi qu'en dehors de ces trois groupes de causes, une VS élevée peut s'observer en cas de test de Coombs positif, est habituelle chez la femme enceinte, et peut n'avoir aucune cause précise chez le sujet très âgé.

**4.19. Savoir évoquer une immunoglobuline monoclonale sur une électrophorèse des protides (module 8 item 126)( module 10 item 166)**

Une immunoglobuline monoclonale se diagnostique sur l'électrophorèse des protides sous la forme d'une bande étroite (traduit par un " pic " sur le graphique - et non un dôme), en général au niveau des gammaglobulines (d'où le terme usuel de " gammopathie monoclonale "), parfois dans les  $\beta$ globulines (ce qui est plus souvent le cas des IgA ou d'IgM monoclonales).

La confirmation passe par une analyse qualitative de ces immunoglobulines, aujourd'hui réalisée par immunofixation, qui précise le type de chaîne lourde et de chaîne légère concernée par l'immunoglobuline monoclonale. Elle permet d'éliminer le faux aspect en pic d'une augmentation des alpha2-globulines. Elle doit être couplée à la recherche de la chaîne légère libre dans les urines.

**4.20. Indiquer les examens à pratiquer lors de la découverte d'une dysglobulinémie monoclonale (module 8 item 126)(module 10 item 166)**

a) *en cas de pic monoclonal en dehors d'une IgM, et en cas de chaîne légère monotypique libre dans les urines*

1- les examens utiles au diagnostic de myélome :

- **le dosage de la protéinurie des 24 h avec recherche de chaînes légères libres** (ne pas se contenter de la bandelette urinaire qui ne se positive qu'en cas d'albuminurie) :

il a aussi une valeur pronostique comme un des indicateurs de l'importance de la masse tumorale.

- **le myélogramme** :
  - qui montre une infiltration plasmocytaire de la moelle, à un taux variable, plus évocatrice de malignité si sont observées des cellules nucléolées, à chromatine fine, ou franchement dysmorphiques ;
  - il est indispensable au diagnostic en cas de myélome non sécrétant ;
- **les signes osseux** : zones d'ostéolyse microlacunaires, tassements vertébraux, parfois déminéralisation diffuse, visibles sur les radiographies osseuses du crâne, du rachis, du bassin, du grill costal et des os longs (complétées le cas échéant par la recherche d'une épидурite par IRM du rachis);
- la **NFS**, évaluant le retentissement médullaire de l'infiltration plasmocytaire (anémie surtout).
- la **calcémie**, signe indirect de l'ostéolyse induite (de valeur diagnostique et pronostique)
- la **créatininémie** : évocateur d'une insuffisance rénale par tubulopathie due aux chaînes légères.

## 2- les examens biologiques surtout utiles pour évaluer le pronostic d'un myélome :

- la **béta-2-microglobulinémie** : c'est le plus puissant indicateur pronostique.
- le **dosage des immunoglobulines** : la baisse des immunoglobulines polyclonales est évocatrice d'évolution maligne ;
- le **taux du pic monoclonal** (évalué sur l'**électrophorèse** sérique) est un bon indicateur de la masse tumorale au diagnostic, de même que celui de la protéinurie en cas de " myélome à chaîne légère " ;
- le **taux de LDH**, qui traduit le caractère prolifératif de l'hémopathie.
- le **taux de CRP** est le reflet de la sécrétion d'interleukine 6, un des principaux facteurs de prolifération du myélome.
- une **étude cytogénétique**, recherchant des anomalies qualitatives portant sur le chromosome 13, de sombre pronostic.

### *b) en cas d'IgM, monoclonale :*

#### les examens utiles à la recherche d'une macroglobulinémie de Waldenström:

- un **dosage des immunoglobulines** : évaluant le taux de l'IgM monoclonale et la baisse éventuelle des immunoglobulines polyclonales :
- une **NFS**
- la **recherche d'une propriété particulière de l'IgM** : cryoglobulinémie, recherche d'agglutinines froides en cas d'anémie, facteur rhumatoïde
- l'**imagerie** pouvant compléter l'examen clinique à la recherche d'un syndrome tumoral ganglionnaire ou hépato-splénique

## Citer les principaux types de myélomes

(module 8 item 126, module 10 item 166, questions 4.18, 4.19, 4.20)

### **Sur le plan évolutif :**

- a) Les **MGUS** (ou gammopathies monoclonales de signification indéterminée) :
  - Elles correspondent à 75% des gammopathies monoclonales, fréquentes chez le sujet âgé.
  - Si elles sont "potentiellement malignes", elles ont cliniquement une présentation "bénigne", notamment sans signe osseux, rénal ou hématologique, et peuvent rester stables sans traitement pendant de nombreuses années.
- b) Les **plasmocytomes solitaires** tumeur isolée, parfois de gros volume, sans signe de dissémination, mais dont l'évolution vers un myélome "multiple" est très fréquente dans les 10 ans qui suivent).
- c) Les **myélomes multiples**
  - **sécrétant une immunoglobuline (Ig) complète** (dans l'ordre de fréquence : IgG, IgA, IgD, très rarement IgM).
  - **sécrétant une chaîne légère libre** (kappa ou lambda) : la recherche d'une protéinurie de Bence-Jones (qui correspond aux chaînes légères libres) a alors une valeur diagnostique essentielle.
  - **non excréant** (l'Ig est retrouvée dans le cytoplasme par immunofluorescence).
  - **non sécrétant** (très rares cas de prolifération indifférenciée sans Ig détectable).

Dans les trois derniers cas, il n'y a pas de pic notable dans le sérum. L'électrophorèse des protéides doit faire envisager le diagnostic en montrant une **hypogammaglobulinémie**.

- d) La **leucémie à plasmocytes**  
Elle associe des signes de leucémie (cytopénies, présence d'un fort contingent de plasmocytes circulant dans le sang) et de myélome (signes métaboliques et osseux).

### **Sur le plan symptomatique osseux :**

- a) Les formes ostéolytiques (multilacunaires ou à déminéralisation diffuse)
- b) Les formes condensantes, très rares, entrant souvent dans le cadre du syndrome POEMS, associant en outre une neuropathie périphérique, une organomégalie - avec souvent une splénomégalie, des signes cutanés, endocriniens, parfois une hyperplaquettose.

## Décrire les principales circonstances cliniques, biologiques et radiologiques amenant à la découverte d'un myélome (module 10 item 166)

### Signes osseux

- a) Cliniquement : lésions souvent très douloureuses, parfois accompagnées de tuméfaction (sternale, costale, claviculaire).
- b) Radiologiquement : l'aspect le plus typique est visible sur le crâne où s'observent souvent de multiples micro lacunes disséminées, à limite nette, sans condensation périphérique, à bien distinguer toutefois des lacunes physiologiques de Pacchioni, quelquefois trompeuses.  
Ces lacunes constituent des zones de fragilité qui peuvent, à l'occasion de fortes tensions musculaires, aboutir à des "*micro tassements*" (douleurs des vertèbres) ou des *fractures spontanées* (côtes, fémurs, humérus).  
Le scanner permet de mieux visualiser certaines lésions vertébrales ou costales et l'extension tumorale péri osseuse. L'IRM montre souvent des lésions méconnues par les radiographies standards, permet de dépister des signes d'infiltration péri durale dans les localisations rachidiennes et aide au diagnostic différentiel entre tassement ostéoporotique banal et lésion myélomateuse.
- c) Les lésions ostéolytiques ne fixent pas le pyrophosphate marqué au Technetium, en dehors des zones de tassement ou de fracture : *la scintigraphie osseuse classique n'est donc pas un bon examen du myélome.*

### Manifestations neurologiques

Elles peuvent compliquer ces atteintes osseuses : *compressions* médullaires ou tronculaires (sciatique, cruralgie) par une vertèbre fracturée ; plus souvent *infiltration* péri-durale ou de la gaine nerveuse directement par la prolifération plasmocytaire par contiguïté avec l'atteinte osseuse.

### Signes d'hyperviscosité

Elle est provoquée par les fortes élévations du taux d'immunoglobulines, avec des conséquences sensorielles (bourdonnements d'oreille, diminution de l'acuité visuelle, diplopie,...) et un risque de coma qui peut être rapidement réversible par échange plasmatique ; s'y ajoute parfois le risque de thrombopathie acquise.

### Manifestations hématologiques

Conséquences de l'infiltration médullaire :

- L'anémie est le signe le plus habituel.
- Mais dans les formes évoluées une pancytopénie sévère peut s'installer.

Artéfacts possibles : fausse macrocytose, due au phénomène des rouleaux d'hématies ; une hémodilution liée à l'hypergammaglobulinémie (qui peut artificiellement majorer l'intensité de l'anémie) ; une fausse neutropénie par augmentation de la marginalisation des PN.

### Manifestations métaboliques

- Une hypercalcémie, pas toujours proportionnelle à l'importance des plages d'ostéolyse.
- Une hyperuricémie, avec son risque de majorer la tubulopathie par hyperuraturie.

## Enumérer les principales complications évolutives du myélome multiple

(module 10 item 166)

### **L'évolution générale :**

Le myélome reste une maladie incurable. L'espérance moyenne de vie, avec les chimiothérapies classiques est de l'ordre de 3 ans à 3 ans 1/2. Seuls, les traitements intensifs avec autotransfusion de cellules souches ont permis aujourd'hui d'améliorer notablement la survie et la qualité de la réponse tumorale.

L'évolution se fait en général par poussées successives, avec des phases de réponses plus ou moins longues, de moins en moins sensibles au traitement.

**Plusieurs complications redoutables** peuvent grever cette évolution :

- a) Le risque majeur est infectieux, favorisé par l'hypogammaglobulinémie fonctionnelle (notamment pneumopathies), aggravée éventuellement par une neutropénie.
- b) L'anurie : favorisée par l'hypercalcémie, l'hyperuricémie, mais surtout l'élimination urinaire de chaînes légères libres qui peuvent précipiter dans les tubules en cas de déshydratation ou d'injection de produit de contraste iodé.
- c) Les paraplégies, voire les tétraplégies (par compressions ou infiltrations péri-durales).
- d) L'amylose AL : responsable de complications rénales (syndrome néphrotique) et cardiaques (les plus graves), parfois d'une macroglossie et d'un syndrome du canal carpien (1/3 des malades), plus rarement digestives, hépatiques, cutanées, rhumatologiques ou neurologiques, voire hématologiques (déficit acquis en facteur X) : elle est de très sombre pronostic.
- e) Une leucémie aiguë chimio-induite par l'usage des alkylants peut aussi s'observer si le malade survit 4 ou 5 ans ou plus, avec son aspect habituel : précession par un état de myélodysplasie, faible sensibilité au traitement.

## Enoncer les principes du traitement (module 10, item 166)

a) **Il importe de ne traiter que des malades atteints de myélome évolutif**, et non de MGUS.

Le consensus est aujourd'hui de ne traiter que les stades II et III de la classification pronostique de Durie et Salmon, et -pour beaucoup d'auteurs- les stades I avec une lésion osseuse.

### **b) Les bases du traitement spécifique**

L'attitude classique est celle qui a toujours cours chez le sujet âgé : elle vise à obtenir une régression tumorale la plus forte possible puis une stabilisation prolongée ("phase de plateau").

- Traitement par une chimiothérapie prolongée dans le temps, en général par cures mensuelles ou toutes les six semaines, à doses modérées.
- Utilisant toujours au moins un alkylant et un corticoïde (l'association melphalan et prednisone est la plus utilisée).
- Associés parfois aux alcaloïdes de la pervenche, parfois à des drogues plus agressives (anthracyclines) en cas de stades III, de résistance ou d'échappement secondaire au traitement.

Un traitement intensif est aujourd'hui la règle chez les sujets moins âgés (< 60 ans), où l'on cherche à obtenir des réductions tumorales encore plus fortes, voire des rémissions complètes, en utilisant des chimiothérapies "lourdes" (melphalan à haute dose) ou une

irradiation corporelle totale, avec l'aide d'autotransfusions de cellules souches. Cette attitude a significativement prolongé la durée de réponse et de survie.

En cas de plasmocytome solitaire :

- Ablation chirurgicale ou irradiation de la tumeur, et chimiothérapie complémentaire seulement si des signes de dissémination persistent ou apparaissent.

### c) Le traitement des symptômes

#### **Préventif**

- Eviter l'insuffisance rénale :
  - En conseillant une bonne hydratation au malade, plutôt alcalinisante (pour le risque d'hyperuraturie) ;
  - En prévenant le risque de précipitation de cristaux d'urates en début de traitement (perfusions de solutés alcalinisants, urate-oxydase) ;
  - En évitant les examens radiologiques avec usage de produits de contraste.
- Traitement chirurgical d'une lésion osseuse menaçante (en particulier vertébrale).

#### **Curatif**

- Douleurs osseuses :
  - Utilisation des antalgiques opiacés sans parcimonie ;
  - Radiothérapie à but antalgique sur une lésion vertébrale ou costale douloureuse ;
  - Dans les formes rebelles et étendues : irradiations hémicorporelles ou corporelles totales à basses doses.
- Insuffisance rénale : hémodialyse puis chimiothérapie.
- Hyperviscosité : Séances d'échanges plasmatiques répétées, suivies du début du traitement.
- Anémie
  - Transfusion à la demande, éventuellement après avoir vérifié le degré réel de l'anémie par une étude de la masse globulaire (pour faire la part d'une possible hémodilution).
  - Eventuellement érythropoïétine recombinante.
- Hypercalcémie : bisphosphonates : pamidronate, relayé par des perfusions mensuelles ou la prise quotidienne de clodronate per os (ce traitement est aujourd'hui donné systématiquement en prévention de l'activité ostéoclastique de la maladie).

### Classification de Durie & Salmon

Stade	(critères nécessaires)	Pic					Ca (mg/l)	Lésions osseuses	Estimation de la masse tumorale*
		Hb g/dl	IgG (g/l)	IgA (g/l)	PBJ (g/24 h)				
I	Tous	> 10	< 50	< 30	< 4	<= 120	= 1	<0,6. 10 <sup>12</sup>	
II	Ni I ni III							= 6. 10 <sup>12</sup>	
III	Un seul	< 8,5	> 70	> 50	> 12	> 120	Plusieurs	>1,2 .10 <sup>12</sup>	

\* nombre de cellules