

# Les Gammopathies Myélomateuses

## Introduction -

Les gammopathies sont des anomalies de la synthèse des protéines avec une production quantitative et/ou qualitative de une ou plusieurs immunoglobulines, souvent anormales (monoclonales) (GPM) par un seul clône.

Lors d'une réactivation antigénique, lors d'une translocation au cours de la commutation Ig M – Ig G, des régions génétiques du chromosome 14 peuvent produire une protéine anormale (chaîne lourde ou légère d'Ig).

On distingue des gammopathies monoclonales bénignes et malignes.

Les gammopathies monoclonales bénignes présentent la capacité de production d'une immunoglobuline monoclonale stable, sans aucune manifestation d'évolutivité tumorale (signes osseux, cytopénie ou hypercalcémie) et sans non plus d'inhibition des clones lymphocytaires B normaux ; donc sans baisse du taux des autres immunoglobulines.

Ces états bénins sont appelés actuellement gammopathies monoclonales de signification indéterminée.

Il s'agirait de clones myélomateux stabilisés à un niveau faible de malignité dont le risque d'évolution ultérieure vers une hémopathie maligne (myélome, macroglobulinémie ou lymphome) est évalué à 20% à 13 ans.

Les formes malignes sont répertoriées au sein des gammopathies néoplasiques et dysplasiques issues de clones myélomateux à cellules B.

Les agammaglobulinémies sont des déficits de production liés soit à un défaut propre à l'immunoglobuline et à sa synthèse, soit à un défaut cellulaire d'origine souvent génétique.

## Physiopathologie des gammopathies myélomateuses -

La cellule clonale anormale va migrer et se loger « au hasard » dans la moelle (*homing*).

Sa prolifération se fera sous l'effet des cytokines et des facteurs de croissance (principalement FGF = *fibroblast growth factor* ; IL-6 ; OAF = *osteoclast activating factor*).

IL-6 produite essentiellement par les cellules médullaire périplasmocytaire stimule cette prolifération et par la suite IL-1-β des cellules myélomateuses contribue à l'évolution maligne.

La malignité est aggravée par :

- La mutation des oncogènes *ras* (chez 1/3 des malades) (à l'origine de cellules à croissance indépendante de l'IL-6).
- La mutation ou l'inactivation du gène *p53* (surtout dans les leucémies plasmocytaires).
- La mutation du gène suppresseur *Rb* (qui favorise le passage cellulaire en phase S).
- La surexpression de l'oncogène cellulaire *c-myc*.
- La surexpression de l'oncogène cellulaire *bcl-2*.

L'OAF permet une ostéolyse avec un processus de construction et destruction osseuses au contact des plasmocytes malins à l'origine de lésions ostéolytiques micronodulaires disséminées avec hypercalcémie.

Ces lésions osseuses multiples fragilisent les os concernés et favorisent les microfractures (douloureuses), ou les fractures spontanées de certaines diaphyses (fémurs, humérus), de côtes ou des corps vertébraux (tassements).

Dans certaines formes, les plasmocytes n'expriment pas les molécules d'adhésion et forment des leucémies à plasmocytes avec de rares lésions osseuses.

La prolifération myélomateuse s'accompagne souvent d'une inhibition de la myélopoïèse normale. L'érythropoïèse est freinée, mais au fur et mesure que la masse tumorale augmente et que l'évolutivité progresse vont survenir une neutropénie et une thrombopénie.

## 1. Les myélomes sécrétants -

75% des cas, le myélome est dit « sécrétant » car il sécrète toujours la même immunoglobuline par le clone plasmocytaire. Ce sont des gammaglobulines, parfois des β - globulines (surtout dans le cas des Ig A, Ig D et Ig M) responsables d'une forte élévation de la vitesse de sédimentation qui atteint souvent 100 mm à la 1<sup>ère</sup> heure.

Dans les formes évolutives majeures, les clones plasmocytaires normaux sont diminués avec baisse des

taux d'immunoglobulines normales (hypogammaglobulinémie fonctionnelle).

## **2. Les myélomes non sécrétants -**

Dans d'autres cas le plasmocyte n'excrète pas son immunoglobuline : on parle de myélome « non sécrétant », composé en général de cellules très immatures.

Parfois, c'est un myélome « sécrétant non excréteur » où l'on objective par immunofluorescence l'immunoglobuline dans le cytoplasme des plasmocytes médullaires.

Le plus souvent, ce myélome n'excrète que la chaîne légère sans possibilité pour le plasmocyte de combiner les chaînes lourdes et légères.

Ce type de myélome « à chaîne légère » est appelé aussi myélome à « protéine BENCE-JONES (PBJ) » à immunoglobuline monoclonale : kappa ou lambda de faible PM (17 kDa).

Sa filtration rénale produit une protéinurie et une tubulopathie aiguë anurique.

Dans de rares cas de myélome (5 à 10%), presque toujours à chaîne légère lambda, il peut s'installer un tableau d'amylose.

## **Les facteurs favorisants des gammopathies myélomateuses -**

Le myélome multiple représente la gammopathie maligne type affectant 1% des cancers en France.

La « cancérogenèse » du myélome par néoplasie B maligne est multifactorielle.

L'hypothèse d'un facteur viral progresse puisque de nombreux virus codent pour des analogues de cytokines humaines (virus KSHV (*Kaposi's sarcoma-associated herpes-virus*), associé au sarcome de Kaposi, et également appelé HHV8 (*Human herpesvirus-8*)).

Le virus KSHV peut coder pour une protéine homologue virale de l'interleukine-6 (IL-6) appelée IL-6 virale (IL-6v).

Il infecte les cellules tumorales elles-mêmes et participe ainsi directement au processus néoplasique en codant pour des analogues d'oncogènes humains (analogue de *bcl-2*).

Les facteurs environnementaux sont possibles et expliqueraient la fréquence plus grande chez les agriculteurs (composés chimiques).

Quelques cas familiaux supposent aussi une participation génétique.

## **Diagnostic positif -**

On met en évidence une triple association:

1. L'infiltration médullaire par des plasmocytes monoclonaux.
2. La sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale complète dans le sérum et (ou) d'une chaîne légère monotypique dans les urines.
3. Les lésions ostéolytiques.

Cette triple association est suivie de diverses complications dans le myélome multiple

### **1. Complications osseuses -**

Fréquentes, on a des zones d'ostéolyse avec :

- des douleurs du squelette axial (rachis, côtes, clavicules, bassin, fémurs) et des humérus ;
- avec des fractures spontanées (col fémoral, bassin, côtes, vertèbres, humérus) ;
- avec des tumeurs osseuses visibles à l'inspection (sternum, côtes, crâne) ;
- avec des compressions nerveuses (sciatique, névralgie cervico-brachiale) ou médullaires (paraplégie ou tétraplégie, complète ou non, par bascule vertébrale).

Lésions ostéolytiques d'aspects micro-lacunaires à la radiographie.

### **2. Les manifestations rénales :**

Une protéinurie par libération de la chaîne légère libre ou par glomérulopathie (amylose).

Des risques d'insuffisance rénale par amylose et hypercalcémie.

### **3. Les manifestations neurologiques :**

Des signes d'hyperviscosité (troubles visuels ou vestibulaires, apathie, somnolence, coma).

Des compressions médullaires ou nerveuses.

Des neuropathies périphériques par infiltration plasmocytaire ou amylose.

#### **4. Les manifestations hématologiques :**

Des signes d'anémie, avec rarement et tardivement pancytopénie, majorée par les chimiothérapies.  
Des thrombopathies.

#### **5. Les manifestations infectieuses :**

Des pneumonies infectieuses.

#### **6. Les manifestations en rapport avec l'hypercalcémie :**

Des nausées, des vomissements, une polyurie - polydipsie, voire coma.

#### **7. Les manifestations en rapport avec une amylose :**

Un syndrome néphrotique à « gros reins » avec des douleurs articulaires (notamment des épaules), une macroglossie, une hépatosplénomégalie et une insuffisance cardiaque.

#### **8. Les manifestations biochimiques :**

Une élévation de la vitesse de sédimentation (au-dessus de 100) avec un pic monoclonal à l'électrophorèse des protéines et une hypercalcémie avec hyperuricémie.

#### **Diagnostic différentiel -**

Les plasmocytoses médullaires bénignes à la suite d'infections virales (rubéole, hépatites, CMV, etc...).

Les hypergammaglobulinémies polyclonales (dysimmunité, LED, SGS, sarcoïdose, cirrhoses).

La macroglobulinémie de WALDENSTRÖM (Production Ig M monoclonale sans lésions osseuses).

Les autres lésions ostéolytiques (cancers osseux, ostéoporose, exostoses).

#### **Traitement et évolution -**

Un traitement peut être envisagé selon la classification de DURIE et SALMON.

Le stade I ( $< 0,6 \times 10^{12}/m^2$  cellules malignes) avec une masse tumorale faible et avec une survie moyenne plus prolongée (6 à 7 ans) : on s'accorde pour surveiller en l'absence de signe d'évolutivité de la maladie.

On traite les stades II et III avec :

- Pour les sujets âgés de moins de 65 ans : fortes doses de Melphalan (Alkéran™) en intraveineuses et/ou des irradiations corporelles totale (TBI) avec « auto-greffe de moelle ».
- Pour les sujets âgés de plus de 65 ans : une chimiothérapie périodique.

Le myélome multiple reste une maladie incurable, à la survie moyenne médiocre : avec les traitements classiques, la médiane de survie est de l'ordre de 3 ans et demi, tous groupes confondus.

Sous traitement, une amélioration apparaît exceptionnellement comme complète dans moins de 5% des cas.