



## Item317-1-Myélome multiple des os

Objectifs CNCI		
- Diagnostiquer un myélome multiple des os. - Connaître la démarche diagnostique en présence d'une gammopathie monoclonale.		
Recommandations	Mots-clés / Tiroirs	NPO / A savoir !
- Guide ALD <a href="#">Guide Affection Longue</a> Durée sur le myélome / HAS / 2010- Polycopié national: <a href="#">Myélome multiple des os</a> - SFH	- Prolifération médullaire plasmocytaire - Ig monoclonale: IgG > IgA > légère - Douleurs osseuses / anémie / fracture - Myélogramme: plasmocytose > 10% - VS / EPP-IF / EPU-IF / Bence-Jones - Radio squelette entier: lacune / radioT - NFS / iono-créat / LDH-β2 / bilan inf - Corticale / > T4 / mur post. / borgne - SD: Hb / Ca / radio / dosage pondéral - IPI: β2m et albumine / autres FP (6) - Chimiothérapie que si stade II ou III - C°: AG / vaccins / hydratation / mds - Prise en charge 100% / psy / palliatif	- Ch. légère: VS et EPP normaux - Fièvre = bilan infectieux / foyer - RCP et PPS

### Généralités

#### Définition

- Myélome: prolifération médullaire monoclonale **plasmocytaire**
- → conduisant à l'hyper-production d'une Ig monoclonale

#### Epidémiologie

- Sujet **âgé**: > 65ans / exceptionnel avant 40ans / sex ratio H > F = 1.6
- Peu de facteurs de risque: irradiation / pesticide-benzène / génétiques

#### Physiopathologie

- **Conséquences de la prolifération plasmocytaire médullaire**
  - **Insuffisance médullaire** → pancytopenie / déficit immunitaire (infections)
  - **Résorption osseuse**: activation des ostéoclastes (IL-6) → fractures / hypercalcémie
- **Conséquences de l'hyper-production d'Ig monoclonale**
  - **Atteinte rénale multifactorielle**: NTA par précipitation tubulaire +++ / NTI
  - **Amylose AL**: par dépôt des chaînes légères → atteinte rénale, cardio, etc.
  - **Neuropathie périphérique**: si action anti-myéline auto-immune (Sd POEMS)
  - **Autres**: hyperviscosité, cryoglobulinémie (type I), etc.

#### Type de sécrétion

- IgG (50%) > IgA (35%) > chaînes légères seules (15%) >> Ig D/E/M
- Si myélome à chaînes légères: κ (2/3) ou λ (1/3)

## Diagnostic

- **Examen clinique**
  - **Interrogatoire**
    - **Terrain**
      - !! Patient âgé: rechercher co-morbidités et Tt
    - **Signes fonctionnels**
      - Asymptomatique (20%) → découverte fortuite (VS / hyperCa / radio)
      - **Douleurs osseuses diffuses +++**
        - Quasi-constantes et souvent inaugurales (70% des cas)
        - Profondes / à recrudescence nocturne / résistantes aux antalgiques
        - Localisations classiques: crâne / rachis / bassin / os long (MS-MI)
        - **Autres:** radiculalgies, fractures spontanées ou tassement, etc.
      - **AEG +++:** asthénie / anorexie / amaigrissement
      - **Pas de fièvre:** si fièvre: rechercher un foyer infectieux ++
  - **Examen physique**
    - **Rechercher des complications +++**
      - Insuffisance médullaire: syndrome anémique / hémorragique / infectieux
      - Ostéolyse = fractures / hypercalcémie / compression médullaire, etc.
      - Amylose = macroglossie / insuffisance cardiaque / ecchymoses orbitaires, etc.
      - Pas d'adénopathies ni de splénomégalie en cas de myélome / plasmocytome possible
- **Examens complémentaires : !! les examens à injections d'iode sont contre indiquées +++**
  - **Pour diagnostic positif**
    - **Mise en évidence de l'Ig monoclonale (bilan immunologique)**
      - **Vitesse de sédimentation**
        - Presque toujours très augmentée (IgG ou IgA) : **VS > 100mm** à H1
        - !! VS normale si: myélome à chaîne légère ou non sécrétant/excrétants
      - **Exploration des protéines plasmatiques**
        - **Protidémie:** hyperprotidémie importante: [prot] > 100g/L
        - **EPP: pic monoclonal** en  $\gamma$  (IgG) ou  $\beta$  (IgA) ou absent (chaîne légère)
        - **Immunofixation** (IEPP à défaut): identification du type d'Ig +++
        - **Dosage pondéral +++ :**  $\uparrow$  de l'Ig en cause et  $\downarrow$  des Ig normales
      - **Exploration des protéines urinaires**
        - **Bandelette urinaire:** normale car ne détecte pas les chaînes légères
        - **Protéinurie des 24h:** protéinurie de **Bence-Jones** des chaînes légères
        - **EPU:** retrouve le pic monoclonal (si IgG ou IgA)
        - **Immunofixation** (ou IEPU): identification du type d'Ig ou de chaîne légère
    - **Radiographie squelette entier**
      - Classiquement: F+P et bilatéral: crâne / bassin / rachis / os longs / grill costal
      - L'IRM s'impose petit à petit comme un examen plus sensible que les radiographies mais ne fait pas encore partie des recommandations bien qu'elle soit largement utilisée en pratique clinique.
      - **Signes radiologiques évocateurs de myélome (3)**
        - **Lacunes (géodes) à l'emporte-pièce:** sans condensation périphérique
        - Ostéopénie: hypertransparence diffuse pseudo-ostéoporotique
        - Fractures pathologiques avec érosion de la corticale (critères: cf infra)
    - **Ponction médullaire (sternale) pour myélogramme +++**
      - Mise en évidence de la prolifération plasmocytaire = pose le diagnostic
      - **Myélogramme:** riche / **plasmocytes > 10%** / **dystrophiques +++** (c. de Mott)
      - **Immuno-phénotypage:** caractère monoclonal de la prolifération
      - **Caryotype: facteur pronostiques:** anomalies du  $\chi 13$  / t(4-14) / del (17p)
      - !! si négatif (infiltration diffuse): n'élimine pas le diagnostic (**A savoir !**) → **BOM**
  - **Pour évaluation du retentissement**
    - **NFS-P avec frottis / hémostase**
      - **Anémie** normocytaire normochrome arégénérative (multifactorielle: cf infra)
      - Frottis: présence d'hématies en rouleaux / rare plasmocytose circulante
      - Leucopénie ou thrombopénie = stade avancé (envahissement ++)
      - Possible leucémie à plasmocyte avec une plasmocytose circulante > 20% ou >2G/l (forme de très mauvais pronostic)
    - **Bilan rénal et phospho-calcique**
      - Créatinine et clairance: recherche insuffisance rénale +++
      - **Hypercalcémie** et hypercalciurie: cf résorption osseuse
      - dosage des chaînes légères urinaire
      - Electrophorèse urinaire

- ECBU: étude du sédiment urinaire et rechercher infection
- !! NPO si insuffisance rénale initiale: **échographie** rénale (A savoir !)
- **IRM du rachis avec injection de Gadolinium**
  - Indiquée si suspicion d'atteinte rachidienne ou myélome non sécrétant
  - → plus sensible pour lésions osseuses: hypoS T1 se réhaussant / hyperS T2
  - !! Scintigraphie: non indiquée: inutile car lésion du myélome non fixantes
- **Radiographie d'une zone douloureuse**
  - Pour recherche d'une fracture pathologique: cf 6 critères (infra)
- **Bilan infectieux si fièvre**
  - !! Toujours une urgence vitale: hémocultures / ECBU / radio thorax
- **Bilan à visée pronostique (4)**
  - **Albumine et  $\beta$ 2-microglobulinémie**: permet calcul du score ISS (cf infra)
  - **LDH / CRP**: activité inflammatoire liées à celle des plasmocytes (par IL-6)
  - **Caryotype**: recherche notamment une délétion du chromosome 13 ++
  - **Éléments du Salmon & Durie**: [Hb] / calcémie / radios / dosage pondéral
- **Pour bilan pré-thérapeutique**
  - **Bilan pré-chimio**: créat-iono / pré-corticoïdes / ECG-ETT (anthracycline)
  - **Bilan pré-transfusionnel**: Groupe ABO / Rh / RAI
- **Formes cliniques**
  - **Myélome à chaîne légère** (10-15% des myélomes)
    - !! chaîne légère totalement filtrée dans l'urine
    - → pas de pic à l'EPP et VS normale +++ (A savoir !)
    - Suspicion sur **hypogammaglobulinémie** sans pic à l'EPP
    - Confirmation par **IFPU**: retrouve la chaîne légère + Bence-Jones
    - Pronostic péjoratif car atteinte rénale sévère (précipitation)
  - **Leucémie à plasmocyte** :
    - Plasmocytose circulante > 20% ou 2G/l
    - soit de Novo, soit évolution au long court d'un myélome
    - forme très agressive de myélome avec un pronostic très péjoratif, survie < 6 mois
  - **Remarque, devant hypogamma + VS basse, évoquer**
    - Myélome à chaîne légère (++)
    - Myélome non sécrétant (rare)
    - Myélome avec cryoglobulinémie (cf précipitation)

#### Critères diagnostiques

Critères majeurs	Critères mineurs
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 1. Plasmocytose médullaire &gt; 30%</li> <li>● 2. Tumeur plasmocytaire sur BOM</li> <li>● 3. Ig monoclonale: IgG &gt; 30g/L ou IgA &gt; 20g/L ou ch. légère &gt; 1g/L</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 1. Plasmocytose médullaire &gt; 10%</li> <li>● 2. Ig monoclonale (mais seuil non atteint)</li> <li>● 3. Lésions osseuses ostéolytiques</li> <li>● 4. Diminution des autres Ig sériques</li> </ul>
<p><b>Diagnostic de myélome si:</b> [1 majeur + 1 mineur] ou [3 mineurs dont 1-2]</p>	

#### Diagnostics différentiels

- **des lésions osseuses**
  - Métastases osseuses
  - Plasmocytome (tumeur plasmocytaire isolée / évolution vers myélome à 50%)
  - Ostéoporose: ne pas passer à côté d'un myélome devant une hypertransparence !
- **de la sécrétion monoclonale d'Ig** (cf **Myélome multiple des os**)
  - **Gammopathie monoclonale de signification indéterminée**
    - Critères MGUS: plasmocytose < 10% et Ig < 30g/l
    - Bilan organique normal (Ca / Hb / radio / créatinine)
  - **Maladie de Walderström**
    - Hémopathie mature de type B : lymphome lymphoplasmocytaire (classification OMS)
    - Prolifération de cellules lympho-plasmocytaires (BOM)
    - Sécrétion monoclonale d'**IgM** → hyperviscosité +++
    - Evolution lente: survie moyenne ~ 10ans (// LLC)

## Evolution

#### Complications (6)

- **infectieuses**
  - **1ère cause de décès**: toute fièvre est une urgence vitale: rechercher le **foyer** (A savoir !)

- Hypogamma → infections à pyogènes (encapsulés): pneumopathies – IU – ORL...
- ID multifactorielle: ↓ des Ig normales / insuffisance médullaire / chimiothérapie, etc.
- **rénales: insuffisance rénale multifactorielle (6)**
  - **IRA fonctionnelle**
    - sur déshydratation / aggravée par hypercalcémie ++
  - **Néphropathie à cylindre myélomateux (NCM ou tubulopathie myélomateuse)**
    - La plus fréquente des néphropathies myélomateuses / IRA isolée et sévère (pas d'hématurie pas d'HTA pas d'oedèmes)
    - Dûe à la précipitation intra-tubulaire de chaînes légères / facteur déclenchant
  - **Maladie des dépôts d'Ig monoclonale (maladie de Randall)**
    - Par dépôts tissulaires non amyloïdes en général de chaînes légères
  - **Amylose AL**
    - Par dépôts tissulaires amyloïdes dont les précurseurs sont les chaînes légères
    - Tableau de syndrome néphrotique pur
    - Rechercher une atteinte cardiaque / neuro / cutanée (cf [Pathologies auto-immunes : aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes de traitement.](#))
  - **Syndrome de Fanconi**
    - Dysfonction du TCP / souvent incomplet / acidose rénale tubulaire (cf [Hypercalcémie](#))
    - Acidose métabolique rénale avec hypokaliémie / glycosurie normoglycémique
  - **Autres:** néphrocalcinose / GNMP sur cryoglobulinémie / NTA sur chimiothérapie..
- **osseuses**
  - **Hypercalcémie +++ :** et ses complications: DEC, troubles neuro..cf [Hypercalcémie](#)
  - **Fractures:** tassements vertébraux et autres fractures pathologiques
    - **!! signes devant faire suspecter une fracture pathologique (≠ ostéoporotique) (7)**
      - Forme asymétrique / hétérogène / « en galette »
      - Ostéolyse: absence de respect des corticales
      - Recul du mur postérieur (complication neurologique)
      - Atteinte des pédicules (arc postérieur): « vertèbre borgne »
      - Topographie: fracture au-dessus de T6 (ou T4 / cervicale)
      - Anomalie des parties molles / présence d'une épiderite en IRM
- **hématologiques**
  - **Anémie multifactorielle ++**
    - insuffisance médullaire sur prolifération plasmocytaire
    - insuffisance rénale (↓ EPO) / inflammatoire (cytokines) / iatrogène
    - activité auto-immune de l'IG monoclonale et AHAI
  - **Insuffisance médullaire:** anémie (précoce) + neutropénie et thrombopénie (tardifs)
  - **Hyperviscosité:** par ↑ de l'Ig monoclonale sécrétée → C° thrombotiques (AVC)
- **neurologiques**
  - **Compression médullaire / radiculaire:** par atteinte lytique rachidienne
  - **Syndrome d'hyperviscosité:** céphalées / confusion / vertiges / BAV / AVC
  - **Neuropathie périphérique:** !! étiologies à évoquer devant une NP sur myélome
    - Auto-immune: activité auto-Ac anti-myéline (anti-MAG) de l'Ig
    - Iatrogène: post-chimiothérapie (vincristine ++)
    - Amylose AL secondaire
    - Insuffisance rénale chronique
- **amylose AL (cf Myélome multiple des os)**
  - Par dépôt tissulaire des chaînes légères: dans 5% des myélomes (à chaîne λ +++)
  - **Atteinte rénale:** NG +/- syndrome néphrotique secondaire et ses C° (MTEV, etc..)
  - **Atteinte cardio:** insuffisance cardiaque à rechercher par ETT (!! si anthracycline)
  - **Atteinte neuro:** neuropathie périphérique / dysautonomie +++ (hypoT orthoS, transit)
  - **Autres atteintes:** ecchymose et purpura / syndrome canal carpien / macroglossie...
  - → Diagnostic par biopsie (glandes salivaires ++) et coloration au rouge congo + IF

**Pronostic**

- **Classification de Salmon et Durie +++**

<b>Stade I (masse faible)</b> →tous les critères	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Biologie:</b> Hb &gt; 10g/dL <b>et</b> Ca &lt; 3 mM</li> <li>○ <b>Radiologie:</b> aucune lésion osseuse</li> <li>○ <b>[Ig] :</b> IgG &lt; 50g/L ou IgA &lt; 30g/L ou BJ &lt; 4g/24h</li> </ul>
<b>Stade II (intermédiaire)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ni l'un ni l'autre: tout ce qui n'est pas I ou III !</li> </ul>
<b>Stade III (masse élevée)</b> → au moins 1 critère	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Biologie:</b> Hb &lt; 8.5g/dL <b>ou</b> Ca &gt; 3mM</li> <li>○ <b>Radiologie:</b> &gt; 3 lésions osseuses</li> <li>○ <b>[Ig]:</b> IgG &gt; 70g/L ou IgA &gt; 50g/L ou BJ &gt; 12g/24h</li> </ul>

!! on ajoute selon la fonction rénale: préservée (A)  
ou IRC (créatinine > 175µM) (B)

- **Survie**
  - Globalement: médiocre: **2-5ans** en moyenne tout stade
  - Mais: certains myélome stade I peuvent rester stables années
- **Facteurs pronostiques (7) +++**
  - **Terrain:** âge élevé / insuffisance rénale avancée / co-morbidités, etc.
  - **Salmon&Durie (5):** [lésions radio / calcémie / Hb / dosage pondéral / créatinine]
  - **Score IPI:** β2-microglobuline / albuminémie (cf infra)
  - **Type d'Ig:** chaînes légères (λ surtout) et lourdes IgA/D de mauvais pronostic
  - **CRP ou LDH élevés:** CRP corrélée au taux d'IL6 (= activité des plasmocytes)
  - **Cytogénétique:** translocation (4-14) / del (17p) / anomalies du χ13
  - **Réponse au traitement:** mauvaise réponse à la chimiothérapie (chimiorésistance)
- **Remarque:** [index pronostique international \(IPI\)](#)

Stade I	<ul style="list-style-type: none"> <li>◦ β2-microglobuline &lt; 3.5mg/L</li> <li>◦ Albuminémie &gt; 35g/L</li> </ul>
Stade II	◦ Si ni l'un ni l'autre
Stade III	◦ β2-microglobuline > 5.5 mg/L

## Traitement

### Prise en charge

- Réunion de concertation pluridisciplinaire (**RCP**) ([A savoir !](#))
- Programme personnalisé de soin / bilan d'extension et du terrain

### Tt curatif

- **Indications**
  - !! On ne traite que les **stades II ou III** (dans Salmon et Durie)
  - Sinon: abstention thérapeutique / Tt symptomatique / surveillance +++
- **Modalités**
  - **Chimiothérapie** (cf [Traitement des cancers : chirurgie, radiothérapie, traitements médicaux des cancers](#)(chimiothérapie, thérapies ciblées, immunothérapie). [La décision thérapeutique pluridisciplinaire et l'information du malade.](#))
    - **si > 70ans:** chimiothérapie séquentielle orale (melphalan-prednisone-thalidomide ou Lenalidomide-dexaméthasone 2014)
    - **si < 70ans:** polychimiothérapie IV :
      - Bortezomid (Inhibiteur du protéasome) + Thalidomide + Dexaméthasone
  - **Autogreffe de cellules souches du sang périphérique**
    - Traitement de référence pour les patients < **60ans**
    - Après conditionnement par intensification de la chimiothérapie (melphalan)
    - Allogreffe si récurrence ou facteur de mauvais pronostic

### Tt des complications +++

- **Tt de l'hypercalcémie**
  - **Bisphosphonates** systématiques: Arédia® (pamidronate) en IV (!! foyer infectieux dentaire)
  - Hyperhydratation + alcalinisation si HyperCa aiguë (cf [Hypercalcémie](#))
- **Tt antalgique**
  - **Antalgiques** palier III morphiniques ++ : titration puis Tt de fond (cf [Thérapeutiques antalgiques, médicamenteuses et non médicamenteuses](#))
  - !! NPO **co-analgésiques:** radiothérapie osseuse / bisphosphonates / corticoïdes
- **Tt des infections**
  - **Vaccination** anti-grippale / anti-pneumocoque +++
  - Hygiène / surveillance / ABT précoce si fièvre
- **Tt de l'insuffisance rénale**
  - CI aux médicaments néphrotoxiques / Eviter IEC-AINS
  - Hyper-hydratation en cas d'examen radiologique avec iode
- **!! Devant une compression médullaire sur myélome**
  - La **chimiothérapie** est une urgence +++ (bolus de corticoïdes en IV)
  - La radiothérapie est à programmer rapidement
- **Autres complications**
  - Transfusion sanguine en cas d'anémie importante

- Décompression chirurgical + corset en cas de fractures du rachis

#### Mesures associées

(cf [item 142](#))

- Prise en charge de la douleur
- Prise en charge psychologique: soutien
- Prise en charge sociale: **100%** (ALD)
- Prise en charge palliative

#### Surveillance

- **Clinique:** douleur / AEG (poids !) / fièvre / fractures
- **Paraclinique:** VS / dosage des Ig / CRP / Calcémie et Créatinémie
  - !! Le critère de surveillance paraclinique est **l'EPP** (intégration du pic)

## Synthèse pour questions fermées

Le type de myélome le plus fréquent ?

- Myélome multiple de type IgG

4 hypothèses devant un tableau de neuropathie périphérique au cours du myélome ?

- Amylose AL secondaire
- latrogénie (vincristine)
- Auto-immune (activité anti MAG rare)
- Insuffisance rénale chronique

2 examens biologiques à demander pour évaluer le pronostic selon IPI

- Albumine
- $\beta$ 2-microglobuline

2 effets secondaires du thalidomide

- MTEV
- Neuropathie périphérique