



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 Guide Affection Longue Durée sur le myélome / HAS / 2010- Polycopié national: Myélome multiple des os - 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 γ (IgG) ou β (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 β2-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"> ● 1. Plasmocytose médullaire > 30% ● 2. Tumeur plasmocytaire sur BOM ● 3. Ig monoclonale: IgG > 30g/L ou IgA > 20g/L ou ch. légère > 1g/L 	<ul style="list-style-type: none"> ● 1. Plasmocytose médullaire > 10% ● 2. Ig monoclonale (mais seuil non atteint) ● 3. Lésions osseuses ostéolytiques ● 4. Diminution des autres Ig sériques
<p>Diagnostic de myélome si: [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 Waldenström**
 - 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 +++**

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

!! 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"> ◦ β2-microglobuline < 3.5mg/L ◦ Albuminémie > 35g/L
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
- β 2-microglobuline

2 effets secondaires du thalidomide

- MTEV
- Neuropathie périphérique