

GAMMAPATHIE MONOCLONALE D'ORIGINE INDÉTERMINÉE ET MYÉLOME

J. BURY⁽¹⁾, J. SALMON⁽²⁾, G. FILLET⁽³⁾

Résumé

La découverte d'une gammopathie monoclonale n'implique pas nécessairement le diagnostic de myélome multiple. Le myélome est une prolifération maligne d'un clone plasmocytaire dont l'évolution sans traitement est toujours fatale. Les traitements chimiothérapeutiques instaurés actuellement, tout en prolongeant la survie des patients, améliorent de façon nette la qualité de vie. En dehors de la greffe de moelle osseuse allogénique, la rémission complète n'est jamais synonyme de guérison. Récemment, l'interféron alpha 2 recombinant a complété positivement l'arsenal thérapeutique utilisé chez les malades souffrant de myélome, de même que certains nouveaux protocoles chimiothérapeutiques.

La découverte d'un pic monoclonal à l'électrophorèse des protéines sériques n'implique pas nécessairement le diagnostic de maladie hématologique maligne. On a donné le nom de gammopathie monoclonale bénigne à un état caractérisé par la présence dans le sérum d'une immunoglobuline monoclonale sans autre évidence d'affection maligne telle que myélome multiple, maladie de Waldenström, amyloïdose primaire, ou maladie lymphoproliférative. Le terme de gammopathie monoclonale bénigne est cependant criticable car au moment du diagnostic, il n'est pas possible de prévoir si la gammopathie monoclonale restera stable et bénigne ou conduira à une affection symptomatique telle que le myélome par exemple. Aussi, préfère-t-on actuellement le terme de gammopathie monoclonale d'origine indéterminée.

Gammopathie monoclonale d'origine indéterminée

On parle donc d'une gammopathie monoclonale d'origine indéterminée (GMOI) (Kyle, 1987) lorsqu'il y a, dans le sérum, une immunoglobuline monoclonale sans autre démonstration d'affection maligne. La GMOI est le désordre le plus commun des immunoglobulines. Elle est 200 fois plus fréquente que le myélome. Elle s'observe chez environ 1 % des individus normaux de plus de 40 ans et sa fréquence augmente avec l'âge. C'est ainsi que 3 % des sujets de plus de 70 ans, et pratiquement 10 % des personnes âgées de 80 ans, présentent une GMOI. Chaque praticien peut donc être confronté à ce problème.

On considère que la GMOI est liée à l'expansion d'un clone de lymphocytes B ou de plasmocytes conduisant à une population cellulaire qui atteint un état de « steady state » de moins de 10^{11} cellules. Ce clone ne cause jamais d'ostéolyse, d'inhibition de la différenciation des lymphocytes B normaux en plasmocytes suffisante pour conduire à un déficit de la réponse immunitaire à un antigène et, donc, à une augmentation de la fréquence des infections. Les cellules de ce clone bénin sont qualitativement différentes des cellules myélomateuses et n'élaborent pas de facteur stimulant l'activité des ostéoclastes responsables de la lyse osseuse.

Dans la GMOI, la concentration de l'immunoglobuline monoclonale est habituellement inférieure à 3 g % pour les gammopathies de type IgG et inférieure à 1,5 g % pour les gammopathies de type IgA ou IgM. La protéinurie de Bence Jones est rare. La protéine monoclonale est de type IgG chez 85 % des sujets, IgA ou IgM chez les autres.

Tous les patients atteints de myélome ou de macroglobulinémie de Waldenström présentent une diminution importante des autres immunoglobulines. Par exemple, un IgG myélome s'accompagne habituellement d'une réduction marquée des IgA et des IgM. Les GMOI ont d'habitude un taux normal des autres immunoglobulines, une diminution ne s'observant que dans un tiers des cas. Cette diminution, si elle existe, est cependant moins importante que celle du myélome.

(¹) Spécialiste des Hôpitaux, (²) Professeur associé, Secteur d'Immunologie, (³) Chargé de Cours associé, Service d'Hématologie, Département de Médecine, CHU, Sart Tilman.

Des gammopathies monoclonales peuvent s'observer dans les cancers du côlon, du poumon, de la vessie, de la prostate ou d'autres sites, dans l'anémie de Biermer, la myélofibrose, les collagénoses, l'hépatite, certaines infections virales, l'anémie hémolytique chronique ou d'autres maladies. En raison de la fréquence des gammopathies monoclonales d'origine indéterminée dans la population générale, l'association d'une GMOI et d'une tumeur solide n'est pas prouvée.

Quatre-vingts pour cent des patients présentant une GMOI garderont une concentration stable de l'immunoglobuline monoclonale au fil du temps et ne développeront aucun signe de myélome, de lymphome ou d'amyloïdose. Toute chimiothérapie est évidemment contre-indiquée. Certains pics monoclonaux seront transitoires, comme ceux associés à une hépatite ou à une autre infection virale (cytomégalovirus par exemple). Dans une faible proportion de sujets (environ 10 %), un myélome peut se développer après un temps variable qui peut être parfois aussi long que 20 ans. Il est impossible de prévoir au départ si le patient évoluera ou non vers la malignité. Ceci souligne l'aspect relatif des critères (tableau I) et l'importance de l'évolution comme élément déterminant dans le diagnostic final. Après la découverte de l'anomalie protéique, il est donc nécessaire de réexaminer le sujet 3 mois plus tard, puis 6 mois, puis ensuite environ tous les ans. Si la composante monoclonale reste stable pendant des années, les autres signes de malignité resteront inapparents. La dégénérescence maligne se distingue principalement par une augmentation brutale de la composante monoclonale ainsi que par l'écllosion de symptômes témoignant de la prolifération de cellules plasmocytaires.

TABLEAU I. *GMOI versus myélome*

GMOI		Myélome
Plasmocytome médullaire	< 10 %	> 10 %
Concentration Ig monoclonale	Faible	Elevée
Concentration Ig normale	Souvent	Abaissée
Protéinurie de Bence Jones	Non modifiée	
Lyse osseuse	Rare et faible	Fréquente et importante
	Nulle	Fréquente

Le myélome multiple

Le myélome multiple ou maladie de Kahler, est caractérisé par la prolifération anarchique d'un clone plasmocytaire qui est à l'origine de la production d'immunoglobulines monoclonales. Le myélome multiple a une fréquence d'environ 1 % parmi les maladies cancéreuses et représente 10 % des hémoproliférations malignes.

On doit distinguer le myélome localisé et le myélome multiple. Le *myélome localisé*, affection rare, se subdivise en myélome localisé au niveau de la moelle hématopoïétique et myélome localisé extramédullaire. Le myélome localisé répond à des critères précis tels que : tumeur isolée au niveau des tissus intra- ou extramédullaires, absence de cellule myélomateuse au niveau de la moelle hématopoïétique, absence de signes généraux tels que anémie, hypercalcémie, insuffisance rénale, absence de gammopathie monoclonale ou présence d'une gammopathie monoclonale à un taux sérique faible disparaissant après le traitement chirurgical et/ou radiothérapique (Bataille et Salmon, 1982). Le *myélome multiple* est une maladie universelle qui touche toutes les races ainsi que toutes les régions du monde. Cependant, cette affection est plus fréquente dans la race noire que dans la race blanche ainsi que chez les hommes (M/F : 1,35). C'est une maladie de la personne âgée avec un pic d'incidence durant la 7^e décennie. Cette affection est très rare en dessous de 40 ans.

1. *Symptomatologie clinique*

La symptomatologie clinique la plus fréquente est la douleur osseuse qui est généralement induite par le mouvement et n'apparaît que rarement la nuit. On constate souvent au moment du diagnostic, des symptômes liés aux complications du myélome, comme l'anémie, les infections, les hémorragies, l'hypercalcémie, l'amyloïdose ou l'insuffisance rénale.

Lorsque l'anémie est présente, elle est de type normochrome normocytaire. On constate souvent une petite leucopénie. La dissociation classique VS/fibrinogène ne se voit que chez les patients qui ne sont pas infectés. La présence de plasmocytes pathologiques dans le sang périphérique se rencontre dans 15 % des cas. Dans plus de 90 % des cas, on met en évidence dans le sérum une paraprotéine monoclonale de type IgG, IgA ou bien uniquement une chaîne légère lambda ou kappa.

Les IgD et E myélomes sont exceptionnels (2 % des cas). La paraprotéine monoclonale se retrouve dans 80 % des cas lorsqu'elle est recherchée correctement. Le diagnostic différentiel doit bien sûr se faire avec les GMOI ou encore avec les autres maladies prolifératives hématologiques qui s'accompagnent de gammopathie comme la maladie de Waldenström ou macroglobulinémie à IgM ainsi que les lymphomes non hodgkiniens.

Les critères de diagnostic de myélome multiple sont principalement l'infiltration plasmocytaire (présence de plasmocytes pathologiques médullaires > 10-15 %), la preuve histologique d'un plasmocytome extramédullaire, la présence de lésions ostéolytiques ou d'une ostéoporose diffuse importante ainsi que l'atteinte d'organes nobles comme les racines nerveuses (polyneuropathies sensitivo-motrices périphériques ou compression radiculaire liée à une atteinte cérébrale). Le myélome multiple étant une maladie générale, l'ensemble des autres organes peuvent être atteints au cours de l'évolution.

Les différents stades du myélome ont été définis par Durie et Salmon en 1975. Ces différents stades correspondent assez bien à une masse myélomateuse exprimée en nombre de cellules.

Les critères définissant le *stade 1* (nombre de cellules tumorales < $0.6 \cdot 10^{12}/m^2$) sont les suivants :

- a) hémoglobine > 10 g %; Ca^{++} sérique < 12 mg/100 ml;
- b) aucune lésion radiologique ou une seule lésion solitaire compatible avec un plasmocytome isolé;
- c) paraprotéine basse dans le sang circulant (IgG < 5 mg/100 ml; IgA < 3 mg/100 ml); chaîne légère dans l'urine < 4 g/24 h.

Le *stade 2* ($0.6-1,2 \cdot 10^{12}$ cellules/ m^2) se définit par la non-appartenance au stade 1 ou au stade 3.

Le *stade 3* (nombre de cellules tumorales > $1,2 \cdot 10^{12}/m^2$) se définit par un ou plusieurs critères mentionnés ci-dessous :

- a) hémoglobine < 8.5 g %, Ca^{++} sérique > 12 mg/100 ml;
- b) lésions lytiques avancées au niveau osseux;
- c) paraprotéine élevée avec IgG > 7 g %; IgA > 5 g % et chaîne légère > 12 g/24 h.

La stratification complémentaire en A ou B dépend de la fonction rénale : lorsque la fonction rénale est satisfaisante (créatinémie < 2 mg/100 ml), on parle de stade clinique A; lorsque la créatinine est > 2 mg/100 ml, on parle de stade clinique B.

En plus de ces facteurs pronostiques définissant les stades cliniques, deux facteurs supplémentaires sont apparus récemment comme étant d'une signification pronostique importante. Il s'agit du taux de bêta-microglobuline sérique ainsi que de l'indice mitotique évalué par la thymidine tritiée. A une bêta-2-microglobuline > 6 mg/l (Cuzik et coll., 1985) ou à un index de marquage > 3 % (Durie et coll., 1980; Durie, 1986), correspond un mauvais pronostic de survie.

La survie médiane de tous les myélomes confondus est de 2,5 ans. La survie médiane pour les stades 1 peut aller jusqu'à 60 mois. Les stades 3 ont des survies médianes de 14 à 30 mois selon les séries.

2. Traitement du myélome

Stade 1. — Le patient, au stade 1, n'est généralement pas traité. Il est surveillé régulièrement afin de déterminer l'opportunité d'instaurer le traitement.

Stades 2 et 3. — Les stades 2 et 3 sont généralement traités par chimiothérapie.

Au cours des 15 dernières années, des efforts nombreux ont été accomplis afin d'améliorer la survie en modifiant les combinaisons des agents chimiothérapeutiques. Les différentes combinaisons appliquées en première intention comportent les drogues suivantes : la vincristine (Oncovin®), le melphalan (Alkeran®), la cyclophosphamide (Endoxan®, Cycloblastine®), le BCNU (Nutrison®), la doxorubicine (Adriblastine®) et la méthylprednisolone (Medrol®). Les principales combinaisons utilisées sont :

a) l'association de melphalan à la dose de 0,2 mg/kg + méthylprednisolone, 2 mg/kg pendant 4 jours toutes les 6 semaines ou le melphalan (0,15 mg/kg par jour) et la méthylprednisolone (60 mg par jour en 3 prises pendant 7 jours toutes les 6 semaines);

b) VMCP (vincristine 1 mg dose totale jour 1, melphalan 5 mg/m², cyclophosphamide 100 mg/m² et prednisone 60 mg/m² *per os*, jour 2 à jour 5). Cette chimiothérapie est répétée toutes les 3 semaines;

c) VBAP (vincristine 1 mg iv dose totale, BCNU 30 mg/m² jour 1, doxorubicine 25 mg/m² jour 1 et méthylprednisolone 60 mg/m² *per os* pendant 4 jours), cure répétée également toutes les 3 semaines;

d) le schéma M2 comportant vincristine 0,03 mg/kg jour 1, melphalan 1 mg/kg du jour 7 au jour 10, cyclophosphamide 10 mg/kg jour 1, BCNU 0,5 mg/kg jour 1 et méthylprednisolone 1 mg/kg *per os* du jour 1 au jour 14.

Suivant les auteurs, la chimiothérapie est arrêtée généralement 3 à 6 cures après le nombre de cures qui a permis d'obtenir la rémission complète de la maladie. Celle-ci se définit, dans le cas particulier du myélome, par la diminution de la paraprotéine à 25 % de sa valeur initiale avec correction des symptômes subjectifs ainsi que des symptômes aggravant la maladie comme l'insuffisance rénale et l'hypercalcémie. Il n'y a pas de traitement de maintenance à part l'administration de cures de consolidation après la rémission complète. Généralement, le traitement dure de 9 à 12 mois.

Si le patient présente une récurrence, diverses possibilités thérapeutiques sont encore envisageables. La plus couramment utilisée est l'administration de la combinaison chimiothérapeutique VAD : vincristine 0,4 mg dose totale + doxorubicine 9 mg/m² en perfusion continue pendant 4 jours associées à la dexaméthasone (Decadron®, 40 mg dose totale iv) du jour 1 au jour 4, puis *per os* du jour 9 au jour 13 et du jour 17 au jour 21 (Barlogie et coll., 1984). D'autres médicaments comme l'interféron alpha 2 recombinant (Intron-A®) sont utilisés également. Chez les patients initialement réfractaires au traitement chimiothérapeutique ou chez les patients rechutant après chimiothérapie, le taux de réponse partielle obtenu par l'interféron est de l'ordre de 20 % (on appelle « réponse partielle » une diminution d'au moins 50 % de la valeur initiale de la paraprotéine). La dose administrée va de 2.10⁶ UI/m² en sous-cutané à 100.10⁶ UI/m² iv 3 fois par semaine (Costanzi et Pollard, 1987). Les différents effets secondaires de l'interféron sont : syndrome grippal, fatigue, confusion, anorexie, diarrhée, somnolence, sécheresse de la bouche, état dépressif, hypotension, leucopénie, thrombopénie et hépatotoxicité. Chez les patients qui rechutent après un traitement chimiothérapeutique initial, un traitement séquentiel par interféron suivi de chimiothérapie permet de récupérer une chimiosensibilité aux antimétabolites. Cette constatation a conduit à tester en première intention l'association séquentielle interféron recombinant et melphalan + méthylprednisolone chez des patients souffrant de myélome multiple. La première étude de ce type chez 30 patients donne un taux de réponse partielle de 75 % d'une durée médiane de 10 mois (Cooper et coll., 1986). Il est à noter que dans cette série, aucune réponse complète n'a été obtenue et que la dose optimale d'Intron-A® (bon rapport efficacité/tolérance) qui a pu être utilisée est de 5.10⁶ UI/m² par dose. La place de l'interféron dans le traitement du myélome doit également être envisagée pour maintenir la rémission complète ou partielle induite par la chimiothérapie comme semble le montrer l'étude multicentrique de Tribalto et coll. en 1987. Dans cette étude randomisée, après un follow up de 2 ans, 19 % des patients traités en maintenance jusqu'à la rechute par l'interféron alpha 2 recombinant ont récidivé alors que, parmi les patients ne recevant pas d'interféron, 45 % ont présenté une rechute. Le

melphalan à hautes doses (120 à 140 mg/m² en une seule dose) semble prometteur aussi bien chez les patients non traités que les patients en rechute (Selby et coll., 1985).

Les thérapeutiques adjuvantes à la chimiothérapie sont bien sûr l'irradiation locale qui est surtout utilisée à titre antalgique, ou bien la chirurgie radicale dans le cadre du myélome extramédullaire isolé. Le taux de rémission obtenu par les différentes associations chimiothérapeutiques sont de l'ordre de 50 à 78 % suivant les séries. La survie médiane obtenue avec les agents chimiothérapeutiques est de l'ordre de 30 à 40 mois. Chez les sujets jeunes (âge < 45 ans), la greffe de moelle osseuse allogénique à partir d'un donneur familial HLA histocompatible peut être envisagée et donne des taux de rémission complète prolongés de l'ordre de 40 %. Par contre, quoique plus facile compte tenu de l'absence de maladie du greffon contre l'hôte ou du rejet de la greffe, l'autogreffe de moelle osseuse est très peu développée dans le myélome car elle se heurte à deux difficultés majeures : l'impossibilité d'éradiquer totalement la maladie de la moelle hématopoïétique et l'impossibilité d'éliminer, *ex vivo*, les cellules myélomateuses du prélèvement médullaire destiné à l'autogreffe. Le traitement du myélome doit bien sûr être complété par le traitement des complications dont la principale est l'hypercalcémie qui apparaît chez 1/3 des patients. L'hypercalcémie doit être suspectée lorsque le patient est anorexique, nauséux, polyurique, constipé, confus ou comateux. Il s'agit d'une urgence hématologique, car il faut éviter l'insuffisance rénale aiguë qui se développe très rapidement. Son traitement comporte l'hyperhydratation sodée, les corticostéroïdes à la dose de 60 mg/m²/jour de méthylprednisolone, les diurétiques de type furosémide, ainsi que la calcitonine ou le diphosphonate maintenant disponibles en iv. L'échec de ce traitement combiné est exceptionnel. Dans ces cas rares, la mithramycine doit être donnée en iv à la dose de 25 µg/kg, à répéter éventuellement. L'hyperuricémie doit être traitée par l'allopurinol (Zyloric®). En cas d'insuffisance rénale importante, l'hémodialyse doit être utilisée rapidement.

Les complications infectieuses nécessitent également un traitement rapide et drastique. Il n'y a pas de preuve à l'heure actuelle que l'on peut prévenir les infections par des injections de gammaglobulines iv.

En cas de plasmocytome isolé médullaire ou extramédullaire, le traitement comporte en général un traitement local approprié, accompagné d'une chimiothérapie adjuvante s'il existe des signes dans le sang périphérique d'une dissémination subclinique comme, par exemple, la persistance de la protéine monoclonale après le traitement local approprié.

Bibliographie

1. BARLOGIE, B., SMITH, L., ALEXANIAN, R. — Effective treatment of advanced multiple myeloma refractory to alkylating agents. *New Engl. J. Med.*, 1984, 310, 1353-1356.
2. BATAILLE, B., SALMON, S. — Localized plasmocytomas. *Clin. Haemat.*, 1982, 11, 113-122.
3. COOPER, M. R., FEFER, A., THOMPSON, J., CASE, D. C., KEMPF, R., SACHER, R., NEEFE, J., BICKERS, J., SCARFFE, J. H., SPIEGEL, R., BONNEM, E. — Alpha-2-interferon, Melphalan, Prednisone in previously untreated patients with multiple myeloma : A phase I-II trial. *Cancer Treat. Rep.*, 1986, 70, 473-476.
4. COSTANZI, J., POLLARD, R. — The use of Interferon in the treatment of multiple myeloma. *Semin. Oncol.*, 1987, 14, suppl. 2, 24-28.
5. CUZICK, J., COOPER, E. A., MAC LENNEN, I. — The prognostic value of serum Beta-2-microglobulin compared with other presentation feature in myelomatosis (A report to the medical research Council's working Party on Leukemia in Adults). *Brit. J. Cancer*, 1985, 52, 1-6.
6. DURIE, B., SALMON, S. — A clinical staging system for multiple myeloma. *Cancer*, 1975, 36, 842-854.
7. DURIE, B., SALMON, S., MOON, T. — Pretreatment tumor mass, cell kinetics and prognosis in multiple myeloma. *Blood*, 1980, 55, 364-372.
8. DURIE, B. — Staging and kinetics of multiple myeloma. *Semin. Oncol.*, 1986, 13, 300-309.
9. KYLE, R. A. — Monoclonal gammopathy and multiple myeloma in the elderly. *Baillière's Clin. Hemat.*, 1987, 1, 533-557.
10. SELBY, P., AYLIFFE, M., BEHRENS, J., MCCLWAIN, T. — High dose treatment with melphalan and methylprednisolone for multiple myeloma, in *Abstracts of the proceedings of the symposium on monoclonal gammopathies : clinical significance and basic mechanisms*, 1985, 19-20 september, Brussels.
11. TRIBALTO, M., MANDELLI, F., CANTONETTI, F., PETRUCCI, M., MARMONT, F., BOCCASORO, M., LANTA, V., DAMMACCO, F. — Recombinant alpha-2B-interferon as post maintenance therapy for responding multiple myeloma, in *Clinical results of a multicentric trial, Alpha 2 interferon in Oncobematology n° 2*, 1987, Proc. Sem. June 26, Pavia, 61-68.

* *

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au D^r J. Bury, Service d'Hématologie, Médecine, CHU, Sart Tilman, 4000 Liège.