

Le myélome multiple asymptomatique: le paysage thérapeutique change

Jo Caërs^{1,2}, Yves Beguin^{1,2}

1. Département d'Hématologie, CHU de Liège, ULg

2. Laboratoire d'Hématologie, GIGA-I3, ULg

Le myélome multiple est le deuxième cancer hématologique en termes de fréquence avec plus de 700 nouveaux cas chaque année en Belgique. Le myélome asymptomatique, ou *smoldering myeloma*, est un stade précurseur du myélome multiple. En moyenne, les patients présentant un myélome asymptomatique ont un risque annuel de progression en myélome déclaré de 10%. Différents facteurs ont été combinés dans des modélisations pronostiques: le rapport des chaînes légères, les anomalies radiologiques, la présence d'une gammopathie évolutive et l'infiltration médullaire > 60% ont récemment été identifiés comme facteurs prédictifs d'une progression précoce pour lesquels certains auteurs évoquent la mise en route d'un traitement anti-myélome. Cette stratégie thérapeutique précoce a démontré son efficacité dans une étude randomisée qui comparait un traitement par lénalidomide et dexaméthasone avec une approche attentive chez des patients à risque.

Introduction

Le myélome multiple (MM) se caractérise par l'accumulation de plasmocytes monoclonaux au sein de la moelle osseuse. Cette prolifération s'accompagne en général de la sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale, véritable marqueur tumoral décelé dans le sang et/ou les urines. En 2003, l'*International Myeloma Working Group* a revu les critères de diagnostic du MM symptomatique, du MM asymptomatique (MMA) et de la gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI) (1). Ils sont basés sur une procédure diagnostique et axés sur l'importance clinique des symptômes. Dans le MM, ces critères associent la présence d'une protéine monoclonale dans le sang ou les urines, une infiltration plasmocytaire de la moelle osseuse (ou plasmocytome) et la présence d'une complication comme une hypercalcémie, des lésions osseuses radiologiques, de l'anémie, une insuffisance rénale ou des infections bactériennes récurrentes. À l'inverse, les GMSI sont définies par un taux de paraprotéine < 3g/L,

une infiltration plasmocytaire médullaire < 10% et l'absence de complications. Le myélome indolent correspond aux situations cliniques dans lesquelles le taux de paraprotéine est \geq 3g/L ou l'infiltration plasmocytaire médullaire est \geq 10%, mais toujours en l'absence de complications.

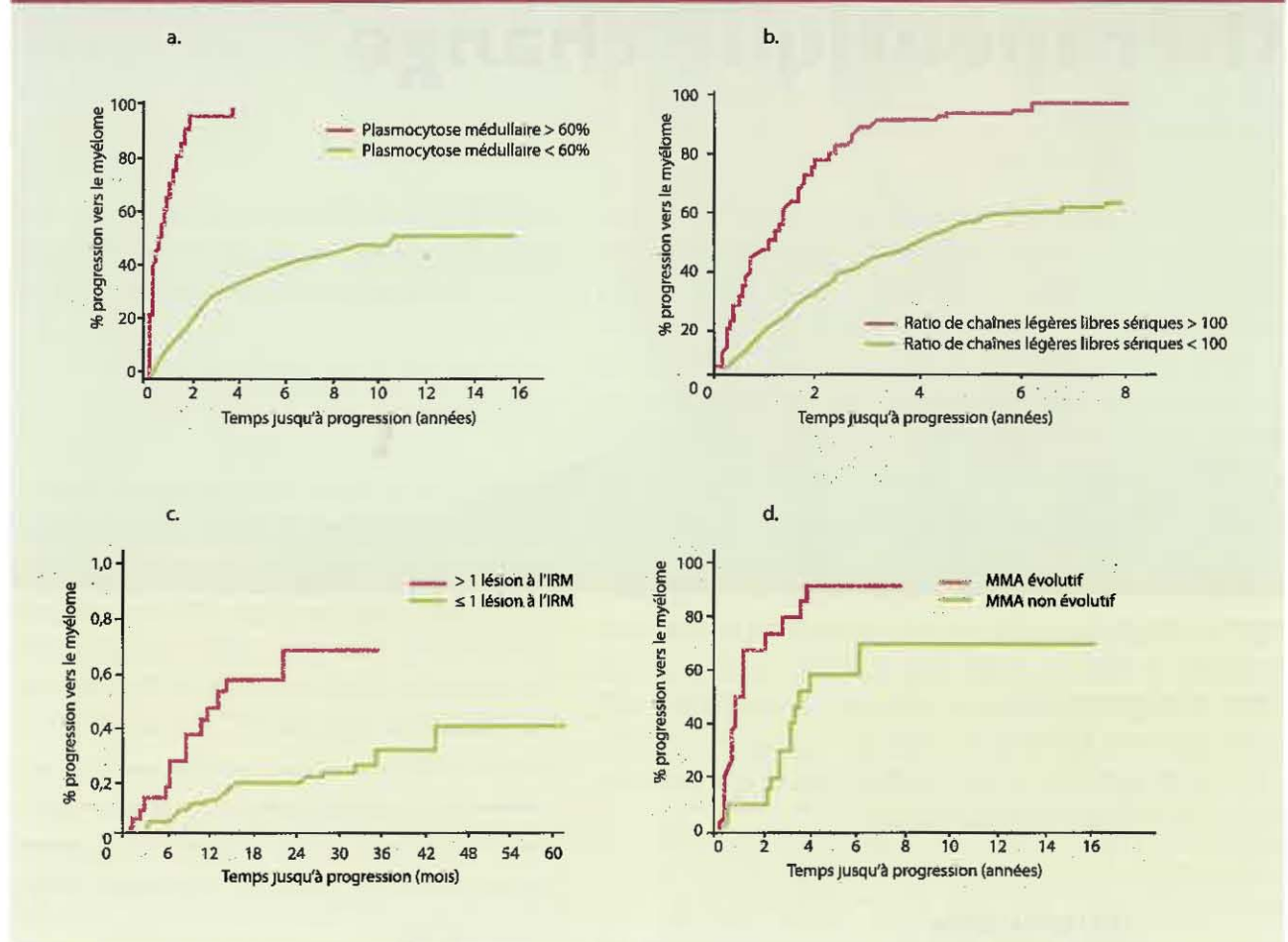
En 1980, Kyle et Greipp ont été les premiers à décrire cette entité de MMA comme une maladie remplissant les critères diagnostiques du myélome multiple mais sans en avoir l'évolution clinique (2). Ils ont basé cette observation sur 6 patients qui avaient tous plus de 10% de plasmocytes médullaires et plus de 30g/L de protéine monoclonale, mais qui n'ont pas présenté de progression vers un myélome multiple symptomatique en 5 ans. Jusqu'à présent, l'attitude communément admise était de ne proposer un traitement qu'aux patients qui présentent un myélome multiple symptomatique.

Progression en maladie symptomatique

La grande majorité des patients atteints de MM asymptomatique finit par évoluer en MM symptomatique et nécessite alors un traitement (3). Le temps médian jusqu'à cette progression varie entre 2 et 3 ans (4-7).

Un travail rétrospectif de Kyle a repris 276 cas de myélome indolent sur une période de 26 ans à la Mayo Clinic, soit une prévalence de 8% (sur 3.549 cas de myélomes diagnostiqués) (7). Le délai médian jusqu'à progression était de 4,8 années. L'objectif principal de cette étude était de déterminer le taux de progression vers le myélome symptomatique ou l'amyloïdose. Contrairement à la situation des GMSI, la majorité des MMA va évoluer en maladie symptomatique, mais le risque de progression des myélomes indolents n'est pas constant au cours du temps: maximal les premières

Figure 1a: Risque de progression d'un MMA vers un myélome multiple pour des patients avec une plasmocytose médullaire supérieure à 60%;
b: risque de progression pour des patients présentant un rapport de chaînes légères très perturbé;
c: incidence de progression des patients souffrant de MMA selon le nombre de lésions focales à l'IRM;
d: temps jusqu'à progression en fonction du pic monoclonal évolutif.



années, il décroît ensuite. Le risque de progression a été estimé à 10% par an les 5 premières années, 3% pour les 5 années suivantes et 1% ensuite. Le taux cumulé de progression est de 51% à 5 ans, 66% à 10 ans et 73% à 15 ans. Récemment, le groupe de Heidelberg a étudié de manière prospective 248 cas de myélome asymptomatique (sur 2.085 cas de MM) (8). 83 patients ont finalement progressé en myélome actif et 5 patients en amyloïdose à chaînes légères. Leur temps de progression moyen a été calculé à 5,6 ans avec un taux cumulatif de progression à 46% sur 5 ans (8).

L'enjeu principal des différentes études était d'identifier les patients à haut risque évolutif qui pourraient bénéficier d'une stratégie thérapeutique précoce.

Facteurs pronostiques

Dans cette optique, de nombreux facteurs prédictifs de progression en myélome multiple ont été proposés depuis la première définition du MMA. La problématique principale de

l'étude de ces facteurs a été de permettre l'identification précoce des MMA à haut risque grâce aux tests effectuables en routine et reproductibles. En effet, ce sous-groupe de patients va, dans sa grande majorité (> 80%), évoluer dans les 2 ans en myélome multiple. Une prise en charge spécifique pourrait permettre d'éviter une complication grave survenant au moment de la progression, voire de modifier l'évolution naturelle du myélome multiple dans ce sous-groupe. La **figure 1** résume les facteurs pronostiques associés à un risque très élevé de transformation: la plasmocytose médullaire, le rapport des chaînes légères, le nombre des lésions sur IRM et un pic monoclonal évolutif. 70% des patients qui présentent un de ces 4 facteurs vont évoluer vers un myélome symptomatique dans les 2 ans après le diagnostic.

Volume tumoral

Le volume tumoral évalué par la plasmocytose médullaire ou la taille du composant monoclonal est un facteur de risque signi-

ficatif dans la plupart des séries rapportées. Kyle et al. ont pu démontrer que la combinaison de ces deux facteurs permettait de distinguer plusieurs groupes de risque (7). Ainsi, le groupe 1 (haut risque) est défini par la présence d'une plasmocytose médullaire $\geq 10\%$ et d'une protéine monoclonale $\geq 30\text{g/L}$, les autres groupes étant définis par la présence d'un seul de ces deux critères. Le groupe 2 est défini par une plasmocytose médullaire $\geq 10\%$ avec une protéine monoclonale $< 30\text{g/L}$, et le groupe 3 par une protéine monoclonale $\geq 30\text{g/L}$ avec une plasmocytose médullaire $< 10\%$. La probabilité cumulée de progression était respectivement de 87%, 70% et 39% dans les groupes 1, 2 et 3 ($p < 0,001$).

L'équipe de la Mayo Clinic a récemment identifié un groupe de patients à très haut risque de progression en plaçant le seuil d'infiltration plasmocytaire à 60%. Le MMA devenait symptomatique dans les 2 ans après le diagnostic chez 95% des patients avec une infiltration $> 60\%$ (9). Le temps médian avant progression était de 7 mois. Les auteurs suggèrent de considérer ces patients comme des candidats à un traitement au moment du diagnostic et de ne pas attendre l'évolution (9).

Imagerie par résonance magnétique

Il est important de rappeler que la mise en évidence de lésions osseuses du squelette axial sur les radiographies standard entraîne un diagnostic de myélome symptomatique et non de MMA. Molopoulos et al. ont réalisé des imageries par résonance magnétique (IRM) de la colonne dorso-lombaire chez 38 patients ayant un MMA et ils ont rapporté des résultats anormaux chez 50% d'entre eux (10). Le temps médian jusqu'à progression en MM symptomatique était de 29 mois pour tous les patients, mais cette évolution était retardée chez les patients ayant une IRM normale par rapport à l'IRM anormale (43 versus 16 mois) (10). Plus récemment, ce groupe a décrit la valeur pronostique de différents examens biologiques et radiologiques tels que la plasmocytose médullaire, le taux de paraprotéine sérique, le rapport des chaînes légères libres et l'infiltration médullaire décrite sur l'IRM. Dans leur étude, le *hazard ratio* estimant le risque de progression chez les patients présentant une IRM anormale a été calculé à 5,8 (1,84 à 18,35), comparativement aux patients dont l'IRM était normale. 5 des 8 patients ayant présenté des anomalies à l'IRM ont progressé dans les 18 mois. En analyse multivariée, les seuls facteurs de risque indépendants étaient un rapport des chaînes légères libres fortement perturbé (> 100) et la présence d'une infiltration plasmocytaire $> 60\%$. Dans une autre série de 149 patients porteurs d'un MMA, Hillengass et al. ont également montré que la présence d'au moins 2 lésions focales à l'IRM

était un facteur pronostique significatif d'une évolution vers un myélome multiple (11). Le temps médian avant progression n'était pas atteint chez les patients présentant 0 ou 1 lésion osseuse focale, contre 13 mois chez ceux qui présentaient au moins 2 lésions (11).

Bien que les lésions décrites à l'IRM aient une valeur pronostique, il n'y a actuellement aucune preuve que ces patients nécessitent un traitement urgent. Ces lésions reflètent la présence d'infiltrations tumorales mais pas nécessairement une menace d'ostéolyse. Il n'existe aucune indication de traitement pour les patients présentant uniquement des lésions à l'IRM. Un suivi plus étroit peut être proposé aux patients présentant un risque accru de progression afin d'éviter des complications majeures.

Ratio de chaînes légères libres sériques (κ/λ)

Le risque de progression d'une gammopathie monoclonale de type GMSI est significativement plus élevé chez les patients ayant un ratio de chaînes légères libres sériques (κ/λ) anormal au diagnostic (12). Dispenzieri et al. ont pu confirmer cette observation dans le MMA (13): sur une série de 273 patients porteurs d'un MMA, ils ont constaté que les cas présentant un ratio de chaînes légères libres sériques normal (0,26 à 1,65) ou proche de la normale (0,25 à 4) avaient un taux de progression de 5 % par an, contre 8,1% par an chez les patients ayant un ratio très anormal ($< 0,031$ ou > 32). En analyse multivariée, le seuil le plus significatif pour un ratio anormal était $< 0,125$ ou > 8 . Chez ces patients, le risque relatif de progression en myélome multiple était de 2,3 (IC95 %: 1,6-3,2; $p < 0,001$) (13). Une deuxième étude portant sur la contribution pronostique du rapport κ/λ a démontré que le taux de progression augmentait de façon linéaire avec ce rapport (14). Le pourcentage de patients évolutifs ayant un rapport > 100 était estimé à 43% après un an, 72% après 2 ans et 87% après 3 ans (14). L'importance du rapport perturbé a été confirmée par une étude grecque qui s'est basée sur différents paramètres biologiques et radiologiques (15). Une analyse univariée reconnaît l'infiltration médullaire, le taux de la paraprotéine, le rapport des chaînes légères et les anomalies radiologiques sur l'IRM comme des facteurs de risque. L'analyse multivariée, quant à elle, ne retenait que le rapport des chaînes légères libres > 100 et l'infiltration médullaire $> 60\%$ comme facteurs pronostiques, avec des *hazard ratio* respectivement de 9 (95% CI: 2,15-39) et 13 (95%CI: 4,42-42,2) (15).

Immunophénotypage des plasmocytes

L'immunophénotypage par cytométrie de flux s'est développé grâce à l'étude des hémopathies. Les plasmocytes normaux polyclonaux expriment le CD38 et le CD19, mais n'expriment

pas le CD56. À l'inverse, les plasmocytes malins monoclonaux expriment plus faiblement le CD38, n'expriment pas le CD19 mais expriment le CD56. Ocqueteau et al. ont démontré que la proportion de plasmocytes phénotypiquement anormaux était l'un des critères les plus importants du diagnostic différentiel entre GMSI et myélome (16). En effet, chez ce dernier, la majorité des plasmocytes (> 95%) est anormale. Perez-Persona et al. ont démontré que cette proportion pouvait avoir un impact sur le risque de progression d'une GMSI ou d'un MMA (17). Les plasmocytes normaux expriment le CD138 et le CD38 de façon intense. Ils ont rapporté, sur une série de 407 patients porteurs d'un GMSI et 93 patients présentant un MMA, un impact important de la prépondérance des plasmocytes aberrants médullaires sur le risque de progression. Le seuil le plus significatif était à 95%. En effet, les patients ayant une proportion de $\geq 95\%$ de plasmocytes aberrants médullaires avaient un temps médian avant progression de 34 mois versus un temps de progression non atteint dans le cas de MMA ($p < 0,001$) (17).

Évolution de la paraprotéine

L'évolution dans le temps de ces différents facteurs pronostiques pourrait être l'élément le plus important dans l'estimation du risque de progression des MMA. Rosinol et al. ont suivi 53 patients ayant un MMA et ont défini deux sous-populations: d'un côté, 22 patients porteurs d'un MMA évolutif et caractérisé par une augmentation progressive de la paraprotéine jusqu'à l'évolution; de l'autre, 26 patients chez qui la paraprotéine restait stable mais augmentait brusquement lors de la progression en myélome symptomatique. Le temps médian avant progression était plus court chez les patients ayant un MMA évolutif (1,3 vs 3,9 ans; $p = 0,007$). De la même manière, Landgren et al. avaient retrouvé chez 71 patients ayant développé un myélome multiple une augmentation de la chaîne légère libre impliquée et de la taille du pic monoclonal dans les années précédant le diagnostic de myélome multiple (18).

Anomalies en cytogénétique

Afin d'identifier les patients ayant un risque très élevé de progression (c'est-à-dire qui évoluent dans les 2 ans après le diagnostic), l'équipe de la Mayo Clinic a étudié l'apport de la cytogénétique (19). Parmi 351 patients avec un MMA, 154 (soit 43,9%) présentaient des trisomies, 127 (soit 36,2%) montraient des translocations impliquant les chaînes lourdes des immunoglobulines, 14 (soit 4%) rapportaient des trisomies avec translocations IgH, 53 (soit 15,1%) présentaient une anomalie qui n'a pu être identifiée et une monosomie 13/del(13q) a été retrouvée chez 3 patients

(soit 0,9%) (19). Les translocations associées à l'IgH correspondaient à la translocation t(11;14) chez 57 patients, et la translocation t(4;14) dans 36 cas. Les translocations impliquant le gène du *MusculoAponeurotic Fibrosarcoma* (MAF) ont été retrouvées chez 11 patients. 23 cas n'ont pas présenté de translocation associée. Le temps médian avant progression était de 28 mois pour les patients présentant une translocation t(4;14), 34 chez les patients porteurs de trisomies et 55 pour les autres anomalies retrouvées. Le temps de progression des patients ayant une délétion 17p a été calculé à 24 mois. Les anomalies en cytogénétique déterminent également la survie globale des patients. En effet, la survie au diagnostic d'un MMA était de 105 mois pour les translocations t(4;14) et de 147 mois pour les translocations t(11;14) (19).

Le groupe de Heidelberg a également constaté que les gains au niveau du chromosome 1q21 étaient un facteur de risque chez les patients porteurs d'un MMA (8). Il a comparé les anomalies retrouvées en FISH [t(4;14), del17p et +1q21] avec les autres facteurs de risque et a finalement constaté que la valeur prédictive des anomalies en FISH était indépendante de la charge tumorale en analyse multivariée. Les auteurs ont proposé un modèle de pronostic basé sur la masse tumorale (taux de paraprotéine) et les anomalies génétiques associées à un risque défavorable. Ils ont ainsi identifié 4 groupes ayant une évolution différente (8).

Modélisation pronostique

Partant des observations de Kyle et Dispenzieri, l'équipe de la Mayo Clinic a proposé un modèle de classification des risques basé sur les facteurs suivants: plasmocytose médullaire $\geq 10\%$, protéine monoclonale $\geq 30\text{g/L}$ et ratio anormal des chaînes légères libres sériques $< 0,125$ ou > 8 . Ce modèle est illustré en **figure 2**. En analyse multivariée, chacun de ces facteurs était corrélé à une augmentation du risque de progression. La probabilité cumulée de progression à 10 ans était de 50%, 65% et 84% selon que les patients présentaient 1, 2 ou 3 facteurs de risque ($p < 0,001$). Le temps médian avant progression était respectivement de 10 ans, 5,1 ans et 1,9 ans (22).

Un deuxième modèle de classification (**Figure 2**) a été proposé par le groupe espagnol du PETHEMA, reprenant les anomalies en cytométrie de flux et la présence d'une hypogammaglobulinémie (diminution de plus de 25% du taux de l'une des deux immunoglobulines non impliquées). Selon que les patients présentaient 0, 1 ou 2 facteurs de risque, la progression à 5 ans était de 4%, 46% et 72% dans les MMA. Le temps médian avant progression était respectivement non atteint, 73 mois et 23 mois (17).

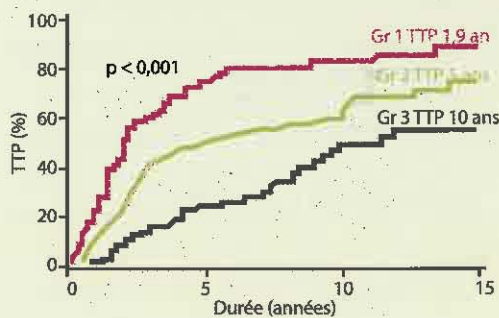
L'équipe de O. Landgren a comparé les deux modèles dans sa population de patients et n'a retrouvé qu'une concordance dans 28,6% des cas (20), indiquant ainsi le besoin d'améliorer les critères de diagnostic et de classification pronostique.

paramètres biologiques ou cliniques. Cette recommandation devrait surtout être appliquée aux MMA à haut risque évolutif car plus de 80% d'entre eux vont évoluer en myélome multiple et nécessiteront alors un traitement.

Figure 2a: Risque de progression d'un MMA vers un myélome multiple ou autre hémopathie maligne selon le modèle de la Mayo Clinic; b: temps avant progression selon le modèle de stratification espagnol (PETHEMA) pour les MMA.

a. Mayo Clinic (n = 273)

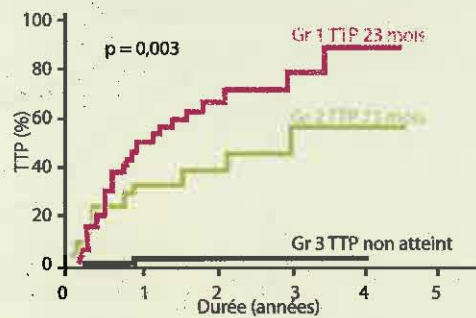
Nombre de facteurs de risque	Nombre de patients	Progression à 5 ans
1	76 (28%)	25%
2	115 (42%)	51%
3	82 (30%)	76%



TTP = Time To Progression (délai jusqu'à progression)

b. PETHEMA (n = 89)

Nombre de facteurs de risque	Nombre de patients	Progression à 5 ans
0	28 (31%)	4%
1	22 (25%)	46%
2	39 (44%)	72%



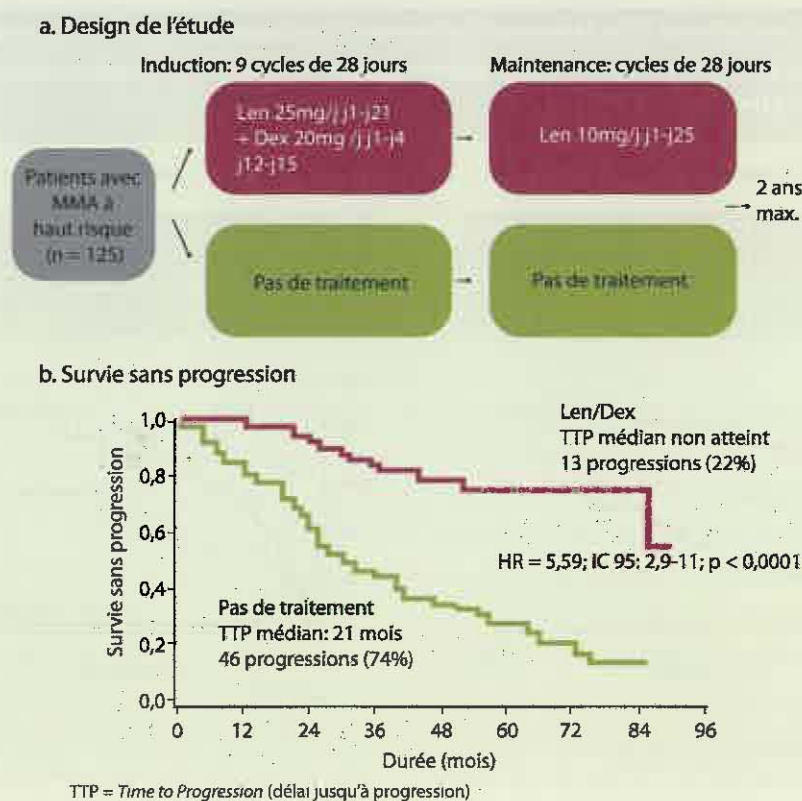
Réalisation du bilan

Devant une suspicion de MMA, un bilan biologique standard recherchant l'atteinte d'organes cibles devrait être réalisé. Il comprend la numération formule sanguine, la fonction rénale avec urée et créatininémie, la calcémie, l'électrophorèse des protéines sériques (avec immunofixation si celle-ci n'a pas encore été réalisée) ainsi que la protéinurie de 24 heures avec recherche de la protéine de Bence Jones si elle est significative (> 300mg/24h). En complément de ce bilan, l'IMWG recommande la réalisation d'un dosage des chaînes légères libres sériques, d'un bilan médullaire avec myélogramme et d'une biopsie médullaire ainsi qu'un bilan osseux par radiographies standard du squelette complet (21). Une IRM du rachis et du bassin est également recommandée afin de déterminer le type d'infiltration médullaire car celle-ci fait partie des facteurs de risque de progression (le PET/CT ou l'IRM corps entier n'étant pas préconisé dans les myélomes asymptomatiques). Il est recommandé que l'ensemble du bilan biologique soit répété une première fois à 2-3 mois du diagnostic, puis tous les 4 à 6 mois pendant un an, et enfin tous les 6 à 12 mois si la situation reste stable. Le bilan osseux peut être répété en cas d'évolution des

Stratégies thérapeutiques

Plusieurs études se sont déjà intéressées au traitement des MMA. Parmi elles, deux ont analysé l'initiation précoce d'un traitement conventionnel par melphalan et prednisone dans les MMA afin de déterminer s'il permettait d'obtenir un bénéfice par rapport au même traitement initié au moment de l'évolution (22, 23). Aucun bénéfice n'a été démontré en termes de taux de réponse, de survie sans progression ou de survie globale. La thalidomide a ensuite été proposée. Elle a ainsi été administrée à la dose de 200mg/jour jusqu'à progression sur une série de 31 patients porteurs d'un MMA (24). On observait un taux de réponse au moins partiel dans seulement 34% des cas avec, par ailleurs, une toxicité importante puisque 55% des patients présentaient un effet indésirable non hématologique de grade 3 ou 4. 14% rapportaient même des complications neuropathiques graves, rendant ce traitement inadapté à la situation. Barlogie et al. ont également retrouvé une toxicité significative de la thalidomide, entraînant de nombreuses interruptions de traitement et l'absence de bénéfice en termes de survie globale (25). Un traitement par biphosphonates a alors été évalué chez 177 patients porteurs d'un MMA. Les auteurs

Figure 3a: Design de l'étude espagnole qui compare un traitement par Len/Dex avec une abstention thérapeutique chez des patients ayant un risque élevé de progression;
b: la survie sans progression des patients atteints de MMA et traités par légalidomide et dexaméthasone versus abstention thérapeutique.



ont rapporté une incidence plus faible au niveau osseux, mais sans apport de bénéfice en termes de taux de réponse, de survie sans progression ou de survie globale (26). Cependant, toutes ces études analysaient l'ensemble des patients porteurs d'un MMA et pas uniquement les patients à haut risque, qui représentent un sous-groupe plus spécifique.

Le groupe espagnol du PETHEMA a récemment publié les résultats d'une étude randomisée qui comparait un traitement par légalidomide et dexaméthasone (Len/Dex) et l'abstention thérapeutique chez des patients porteurs d'un MMA à haut risque de progression (27). Ces derniers étaient définis par la présence d'une plasmocytose $\geq 10\%$ associée à une protéine monoclonale élevée (IgG $\geq 30\text{g/L}$, IgA $\geq 20\text{g/L}$ ou protéinurie de Bence Jones $> 1\text{g}/24\text{h}$) ou par la présence d'un pourcentage de plasmocytes médullaires aberrants $> 95\%$ et d'une hypogammaglobulinémie. 125 patients y ont été inclus. Dans le bras Len/Dex, les patients ont reçu 9 cycles de 25mg de légalidomide associés à 20mg de dexaméthasone (J1-J4 et J12-J15), suivis d'une maintenance par légalidomide à la dose de 10mg par jour, 21 jours sur 28, pendant 2 ans (**Figure 3**).

Le suivi médian était de 40 mois. À la fin de la phase d'induction, 79% des patients ont présenté une réponse partielle ou mieux et 28% une très bonne réponse partielle ou mieux. Après une médiane de 15 cycles de maintenance, les taux de réponse étaient respectivement de 90% dans le bras Len/Dex et 31% dans le bras abstention thérapeutique. Le bras Len/Dex présentait un avantage significatif en termes de survie sans progression avec une médiane de temps avant progression non atteinte, versus 21 mois dans le bras abstention thérapeutique ($p < 0,0001$). 13 patients (soit 23%) ont progressé dans le bras Len/Dex contre 47 (soit 76%) dans le bras abstention. Il semble également exister un bénéfice en termes de survie globale qui était, à 5 ans, de 94% dans le bras Len/Dex et de 78% dans le bras abstention. Cette association semble donc être une option prometteuse, d'autant que son profil de toxicité est acceptable. Les effets secondaires dans le groupe traitement étaient principalement marqués par des cytopénies et des complications infectieuses de grade 1 ou 2 durant l'induction. Trois patients ont présenté une complication thrombo-embolique (soit 5%). Cette étude est la première à démontrer qu'une intervention thérapeutique retarde la progression d'un

myélome asymptomatique. Cependant, certaines remarques pourraient être émises: le nombre de patients inclus dans les deux bras est limité, les différences en termes de survie globale sont peu prononcées et les critères d'inclusion ainsi que la définition du groupe de patients ayant un risque accru pourraient être mieux définis et plus probants. Enfin, l'apport de la dexaméthasone associée au traitement par lénalidomide est difficilement identifiable dans les traitements anti-myélome. En Belgique et en Europe, le lénalidomide n'est d'ailleurs pas remboursé dans cette indication. Avant l'introduction de cette approche dans nos pratiques cliniques, il nécessitera une validation par d'autres études et nous attendons les résultats de celle du SWOG, qui compare un traitement par lénalidomide en monothérapie avec un placebo.

Conclusion

L'introduction de nouveaux agents thérapeutiques et l'identification de patients atteints de MMA à haut risque de progression sont une grande avancée dans la prise en charge de maladies précurseurs du myélome. Actuellement, les agents utilisés dans les essais cliniques ne correspondent pas aux schémas les plus efficaces disponibles dans le traitement du myélome symptomatique. Un jeune patient sans comorbidités importantes bénéficiera probablement d'un traitement de première ligne qui combine 3 médicaments différents, dont le bortézomib et la thalidomide, dans le traitement d'induction, suivis d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Les patients atteints de MMA sont, par définition, asymptomatiques et leur maladie est faiblement présente. Par conséquent, la notion de traitement du clone malin par des agents thérapeutiques plus puissants (tout en conservant une toxicité acceptable) devrait être prise en considération dans les protocoles futurs.

Remerciements

Les auteurs remercient Alice Detournay pour ses corrections constructives. Ce travail est soutenu par des bourses de la FNRS-FRSM, l'Université de Liège et la Fondation belge contre le Cancer.

Références

1. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003;121(5):749-57.
2. Kyle RA, Greipp PR. Smoldering Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 1980;302(24):1347-9.
3. Bladé J, Dimopoulos M, Rosiñol L, Rajkumar SV, Kyle RA. Smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: current diagnostic criteria, new predictors of outcome and follow-up recommendations. *J Clin Oncol* 2010;28(4):690-7.
4. Cesana C, Klersy C, Barbarano L, et al. Prognostic factors for malignant transformation in monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002;20(6):1625-34.
5. Dimopoulos MA, Moullopoulos A, Smith T, Delasalle KB, Alexanian R. Risk of disease progression in asymptomatic multiple myeloma. *Am J Med* 1993;94(1):57-61.
6. Facon T, Menard JF, Michaux JL, et al. Prognostic factors in low tumour mass asymptomatic multiple myeloma: A report on 91 patients. *Am J Hematol* 1995;48(2):71-5.
7. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007;356(25):2582-90.
8. Neben K, Jauch A, Hielscher T, et al. Progression in smoldering myeloma is independently determined by the chromosomal abnormalities del(17p), t(4;14), gain 1q, hyperdiploidy, and tumor load. *J Clin Oncol* 2013.
9. Rajkumar SV, Larson D, Kyle RA. Diagnosis of smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med* 2011;365(5):474-5.

10. Moullopoulos LA, Dimopoulos MA, Smith TL, et al. Prognostic significance of magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *J Clin Oncol* 1995;13(1):251-6.
11. Hillengass J, Fechtner K, Weber MA, et al. Prognostic significance of focal lesions in whole-body magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2010;28(9):1606-10.
12. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2005;106(3):812-7.
13. Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, et al. Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *Blood* 2008;111(2):785-9.
14. Larsen JT, Kumar SK, Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, Rajkumar SV. Serum free light chain ratio as a biomarker for high-risk smoldering multiple myeloma. *Leukemia* 2013;27(4):941-6.
15. Kastritis E, Terpos E, Moullopoulos L, et al. Extensive bone marrow infiltration and abnormal free light chain ratio identifies patients with asymptomatic myeloma at high risk for progression to symptomatic disease. *Leukemia* 2012;6(10):309.
16. Ocqueteau M, Orfao A, Almeida J, et al. Immunophenotypic characterization of plasma cells from monoclonal gammopathy of undetermined significance patients. Implications for the differential diagnosis between MGUS and multiple myeloma. *Am J Pathol* 1998;152(6):1655-65.
17. Pérez-Persona E, Vidriales M-B, Mateo G, et al. New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of uncertain significance and smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells. *Blood* 2007;110(7):2586-92.
18. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood* 2009;113(22):5412-7.
19. Rajkumar SV, Gupta V, Fonseca R, et al. Impact of primary molecular cytogenetic abnormalities and risk of progression in smoldering multiple myeloma. *Leukemia* 2013;27(8):1738-44.
20. Cherry BM, Korde N, Kwok M, et al. Modeling progression risk for smoldering multiple myeloma: results from a prospective clinical study. *Leuk Lymphoma* 2013;54(10):2215-8.
21. Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia* 2010;24(6):1121-7.
22. Hjorth M, Hellquist L, Holmberg E, Magnusson B, Rodjer S, Westin J. Initial versus deferred melphalan-prednisone therapy for asymptomatic multiple myeloma stage I - A randomized study. *Eur J Haematol* 1993;50(2):95-102.
23. Riccardi A, Mora O, Tinelli C, et al. Long-term survival of stage I multiple myeloma given chemotherapy just after diagnosis or at progression of the disease: A multicentre randomized study. *Br J Cancer* 2000;82(7):1254-60.
24. Detweiler-Short K, Hayman S, Gertz MA, et al. Long-term results of single-agent thalidomide as initial therapy for asymptomatic (smoldering or indolent) myeloma. *Am J Hematol* 2010;85(10):737-40.
25. Barlogie B, van Rhee F, Shaughnessy JD, et al. Seven-year median time to progression with thalidomide for smoldering myeloma: partial response identifies subset requiring earlier salvage therapy for symptomatic disease. *Blood* 2008;112(8):3122-5.
26. D'arena G, Gobbi PG, Brogna C, et al. Pamidronate versus observation in asymptomatic myeloma: final results with long-term follow-up of a randomized study. *Leuk Lymphoma* 2011;52(5):771-5.
27. Mateos M-V, Hernández M-T, Giraldo P, et al. Lenalidomide plus Dexamethasone for High-Risk Smoldering Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2013;369(5):438-47.

Reçu: 26/12/2013 – Accepté: 14/01/2014