

MYÉLOME MULTIPLE ET INFECTION À VIH/SIDA : À PROPOS DE TROIS OBSERVATIONS

A. ELIRA DOKEKIAS (1), M.MOUTSCHEN (2), M.F. PURHUENCE (3), F. MALANDA (1), A. MOYIKOUA (4)

RÉSUMÉ : L'infection à VIH sévit à l'état endémique en Afrique noire et, particulièrement, au Congo Brazzaville. Nous rapportons ici trois observations de patientes infectées par le VIH et atteintes de myélome multiple. Elles sont hospitalisées entre 2000 et 2002 dans le service d'Hématologie du CHU de Brazzaville. Le myélome multiple est découvert après le dépistage du VIH dans deux cas alors que, dans l'autre, le diagnostic de l'infection à VIH est posé après celui de myélome multiple. L'infection à VIH est symptomatique dans deux cas qui sont placés sous traitement antiviral. Le myélome multiple est diagnostiqué à un stade avancé dans les trois cas. Il s'agit de myélome à IgG dans deux cas et de myélome à IgA dans l'autre. Les lymphocytes T CD4 sont proches de 200/mm³ dans deux cas et normaux dans le troisième. La charge virale n'est pas mesurée. La polychimiothérapie de type VMCP et VAMCP est conduite sans complications majeures et sous prophylaxie anti-infectieuse. Le recul est encore insuffisant pour affirmer l'évolution à moyen terme et déterminer le pronostic de l'hémopathie maligne. La description de ces trois observations souligne la possible implication du VIH dans la genèse des proliférations monoclonales des lymphocytes B.

MULTIPLES'S MYELOMA AND HIV INFECTION : REPORT OF 3 CASES SUMMARY : HIV infection rages at the endemic state in Sub Saharan African and especially in Congo Brazzaville. We report the observation of three female patients infected with HIV and developing multiple myeloma. The three patients were treated at the University hospital of Brazzaville between 2000 and 2002. In two cases multiple myeloma was discovered after the diagnosis of HIV infection. In the other case, the diagnosis of HIV infection was posterior to the occurrence of multiple myeloma. HIV infection was symptomatic in two cases who received consequently antiviral treatment. Multiple myeloma was diagnosed at an advanced stage in the three cases. The paraprotein was an IgG in two cases and an IgA in the other one. The CD4 counts before treatment were around 200/mm³ in two cases and within normal limits in the third case. Viral load was not measured. VMCP and VAMCP regimens were administered without major complications and under anti-infectious prophylaxis. The follow-up is still insufficient to assess the medium-term evolution and to determine the prognosis of multiple myeloma. The description of these three cases confirms the involvement of HIV in B cell lymphoma genesis.

KEYWORDS : *Myeloma - Infection - HIV - AIDS*

INTRODUCTION

Le myélome multiple est une prolifération plasmocytaire maligne monoclonale B fréquente chez le sujet de race noire (1). Le myélome multiple est une pathologie fréquente chez le sujet de race noire aux Etats Unis (2). Au Congo, cette hémopathie maligne touche l'adulte jeune et les sujets du 3^{ème} âge. Son pronostic reste redoutable.

L'infection à VIH au Congo et en Afrique noire constitue une véritable préoccupation quotidienne des cliniciens. Nous rapportons ici trois observations de patientes atteintes de myélome multiple associé à une infection à VIH évolutive.

CAS CLINIQUES

Cas 1 : Mme TUA., 63 ans, enseignante, est hospitalisée dans le service le 8 mars 2000 pour douleurs osseuses et dyspnée. Il n'y a pas d'antécédents particuliers. Le diagnostic de myélome multiple à IgG est découvert en France au Centre Hospitalier Général d'Evreux. A l'époque, la patiente se plaint de violentes douleurs osseuses et d'amaigrissement.

Elle reçoit un protocole de chimiothérapie de type Alexanian (6 cures) qui entraîne une légère amélioration. Elle rentre au Congo en 1997 où

son suivi est interrompu par la guerre civile. A son admission, la patiente est très amaigrie et pâle. Elle présente des œdèmes aux membres inférieurs et une candidose bucco-pharyngée.

L'examen clinique révèle des douleurs osseuses provoquées généralisées. On ausculte des râles crépitants aux deux bases pulmonaires. A la radiographie, on confirme des lésions lytiques au niveau des ailes iliaques, du fémur droit, des côtes et du crâne. La radiographie thoracique montre une cardiomégalie modérée et une image de bronchopneumonie droite.

Bilan sanguin : hémoglobine : 5 g/dl; hémocrite : 16,5 %; VGM: 73,5fl; globules blancs : 4.10⁹/l; plaquettes 81.10⁹/l; VS : 140 mm 1^{ère} heure); taux de CD4 : 204/mm³. Sérologie VIH 1/2 positive (Genscreen version 2) + confirmation par Immuno blot assay. Créatininémie 12 mg/l; calcémie : 3,02 mmol/l; LDH 382 UI/l. Protéinurie négative. Electrophorèse des protéines : Hypergammaglobulinémie monoclonale. IgG : 41,26 g/l; IgA : 1,016 g/l; IgM : 0,352 g/l. Moëlle osseuse : infiltration médullaire par des plasmocytes malins : 42,5%.

La patiente reçoit trois cures de VMPCP (Vincristine, Melphalan, Prednisone, Cyclophosphamide) à 25-28 j d'intervalle. Une prophylaxie par Acyclovir, Cotrimoxazole et Fluconazole per os est instaurée. L'évolution immédiate est très bonne et la chimiothérapie est bien tolérée. La patiente reprend du poids et

(1) Service Hématologie - CHU Brazzaville-Congo (2) Programme national de lutte contre le SIDA (3) Service orthopédie et Traumatologie - CHU Brazzaville.

la surcharge volémique régresse. La patiente quitte le service et est perdue de vue.

Cas 2 : Mme ITO âgée de 42 ans est transférée par le Centre de traitement ambulatoire où elle est suivie pour découverte de tassements de vertèbres et d'une hyperbêtoglobulinémie monoclonale. A l'admission dans le service d'hématologie en janvier 2001, elle se plaint de douleurs aiguës au niveau du rachis lombaire avec impotence fonctionnelle du membre inférieur gauche.

Antécédents : Elle est veuve suite au décès de son époux de SIDA. Elle est suivie au centre du traitement ambulatoire depuis mars 2000. Le début de la symptomatologie actuelle remonte à août 2000 et se manifeste initialement par des douleurs attribuées à des sciatalgies. Aucun bilan approfondi n'est réalisé à l'époque.

Examen : La patiente est en assez bon état général. Il n'y a pas de muguet. Les radiographies osseuses montrent des lésions lytiques au niveau de l'aile iliaque gauche et des deux dernières vertèbres lombaires ainsi que des tassements des corps vertébraux de L₃ à L₅.

La biologie sanguine montre une anémie normocytaire (Hb : 9,5 g/dl; Ht : 29,8 %; VGM : 84 fl). Les globules blancs sont à 5,8 10⁹/l et les plaquettes à 105.10⁹/l. Les lymphocytes CD4 sont à 486/mm³. La VS est fortement accrue à 130 mm (1^{ère} heure). A l'électrophorèse des protéines, on note une hyperbêtoglobulinémie monoclonale à 28,5 g/l (notons qu'une électrophorèse des protéines s'était révélée normale en août 2000); IgG: 1,12 g/l; IgA 32,04 g/l; IgM : 0,326 g/l. Protéinurie négative. La sérologie VIH est positive (Genscreen VIH 1/2 Ag-Ab et immunoCoomb VIH 1/2) L'examen de la moelle osseuse montre une infiltration par des plasmocytes malins (30 %).

La patiente reçoit trois cures de VMCP sous le couvert d'une prophylaxie anti-infectieuse (cotrimoxazole, Acyclovir et Fluconazole). L'évolution immédiate est très bonne avec régression nette des douleurs et amélioration de l'état général. La chimiothérapie est poursuivie (trois cures de VMCP supplémentaires) et on instaure un traitement antiviral par Combivir (association de zidovudine et de lamivudine) et Crixivan (Indinavir). La patiente est actuellement suivie au Centre de traitement ambulatoire et en assez bon état général.

Cas 3 : Mme MEN., 50 ans, enseignante est admise dans le service d'orthopédie le 26 juin 2002 pour fractures spontanées des deux fémurs droit.

Antécédents : Les antécédents révèlent un fibrome utérin opéré en 1982 et une infection à

VIH révélée en 1996 à la suite d'un zona intercostal. A l'admission, la patiente est traitée par Trizivir® (association de zidovudine, de lamivudine et d'abacavir). L'électrophorèse des protéines était normale au moment du diagnostic de l'infection à VIH.

Histoire actuelle Les premiers symptômes remontent à avril 2002 et sont dus à une fracture de l'humérus faisant suite à un traumatisme mineur. La survenue en juin 2002 d'autres fractures spontanées au niveau des deux os du fémur amène à une hospitalisation et à un bilan approfondi. On constate à la radio des images d'ostéolyse avec multiples géodes au niveau des os du crâne et du bassin. On note aussi des images de géodes multiples au niveau des os longs avec fractures multiples (fémurs, humérus) et au niveau des côtes.

Bilan sanguin : On note une anémie normocytaire (Hb : 8,5 g/dl; Ht : 27,2 %; VGM : 91,3 fl). Les globules blancs sont à 4,1.10⁹/l et les plaquettes à 251.10⁹/l. Les lymphocytes CD4 sont nettement abaissés à 190/mm³. La VS est accrue à 125 mm (1^{ère} heure). Les protéines totales sont fortement accrues à 101 g/l, avec hypergammaglobulinémie monoclonale à 57,7 g/l. Le dosage des immunoglobulines confirme un accroissement marqué des IgG à 52,3 g/l avec des IgA et des IgM abaissées à 0,93 g/l et 0,422 g/l, respectivement. A posteriori, on constate que l'électrophorèse des protéines réalisée en 1998 démontrait l'existence d'un pic polyclonal peu important avec des gammaglobulines à 19,8 g/l. La moelle est infiltrée à près de 38 % par des plasmocytes tumoraux.

Traitement prescrit : La patiente reçoit des antalgiques morphiniques, une contention orthopédique et des cures de chimiothérapie de type VAMCP (Vincristine IV 1 mg DT J₁ et J₅; Adriamycine IV 30 mg DT J₁ Melphalan 8 mg DT per os J₂ à J₅ Cyclophosphamide 250 mg p.os J₂ à J₅ Prednisone 80 mg DT p.os J₂ à J₅). Un traitement par pamidronate de calcium est administré pendant cinq jours et est bien toléré en dehors d'une hypocalcémie. Une prophylaxie anti-infectieuse (acyclovir + cotrimoxazole + Fluconazole) est administrée pendant et après la chimiothérapie.

L'évolution immédiate est marquée par une consolidation des zones de fractures et le maintien d'un bon état clinique en dehors de quelques complications infectieuses (candidose oropharyngée, infection urinaire ascendante liée au port prolongé de la sonde urovésicale). Après quatre cures de chimiothérapie, le taux de gammaglobulines est réduit à 23 g/l et celui des IgG à 24,6 g/l. Le taux des lymphocytes CD4 est à

290/mm³. Après la 4^{ème} cure, l'évolution est marquée par la persistance d'une neutropénie nécessitant l'apport de Neupogen® (G-CSF) en vue de programmer la 5^{ème} cure.

DISCUSSION

Nous rapportons ici trois cas de myélome multiple se développant chez des individus infectés par le VIH. Dans le deuxième cas, il n'y a pas d'immunodéficience comme l'indique la valeur presque normale des lymphocytes CD4. Dans le premier et le troisième cas, les lymphocytes CD4 sont nettement abaissés, proches de 200 par mm³. Ces observations soulèvent trois questions.

S'agit-il d'une association fortuite ou l'infection par le VIH constitue-t-elle un facteur favorisant le développement du myélome ?

Plusieurs études épidémiologiques menées aux Etats-Unis, en Italie et en Australie ont démontré un risque de 2 à 5 fois plus élevé de développer un myélome chez les patients infectés par le VIH (3). Dans une étude menée en Afrique du Sud, sur 5000 patients, aucune association significative entre infection à VIH et myélome multiple n'avait cependant été mise en évidence (4). Plusieurs études confirment que les risques relatifs de développer des cancers liés au VIH tels que lymphomes non Hodgkiniens ou sarcomes de Kaposi sont plus faibles en Afrique, probablement à cause de l'évolution plus rapidement fatale de l'infection à VIH.

Quels sont les mécanismes potentiels ? L'infection à VIH est typiquement associée à une hypergammaglobulinémie polyclonale et à une activation chronique des lymphocytes B. Ceci peut certainement constituer un facteur favorisant le développement du myélome. La réplication non contrôlée d'autres virus opportunistes tels que le HHV-8 est également souvent évoqué. Ainsi plusieurs auteurs ont décrits la présence du HHV-8 chez une proportion importante de patients atteints de myélome (5). Signalons toutefois que dans un article récent, Brander et coll. (6) n'ont pu détecter de transcrit de HHV-8 dans des cultures de cellules stromales isolées de biopsies osseuses de 23 patients atteints de myélome ce qui semble infirmer l'implication directe du HHV-8.

La troisième question est relative au pronostic de ces patients et au type de chimiothérapie à leur administrer. Il est important de souligner que dans les trois cas présentés ici, la tolérance à la chimiothérapie s'est révélée excellente et qu'aucune infection opportuniste ne s'est déclenchée à la faveur du traitement. Pour autant

que des prophylaxies adéquates soient mises en place, il n'y donc pas de raison d'adapter les schémas thérapeutiques habituellement recommandés dans le myélome multiple en fonction de la présence d'une infection par le VIH.

En conclusion, quels que soient les mécanismes en cause le lien entre infection à VIH et prolifération maligne des cellules de la lignée B est bien établi. La disponibilité croissante des antiviraux en Afrique pourraient paradoxalement accroître l'incidence de ces pathologies en réduisant la mortalité liée aux infections opportunistes.

RÉFÉRENCES

1. Facon T.— Traitement conventionnel du myélome multiple. *Hématologie*, 1997, **3**, 3245-55.
2. Alexanian R.— Dimopoulos M. The treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*, 1994, **330**, 484-489.
3. Dal Maso L, Franceschi S.— Epidemiology of non-Hodgkin lymphomas and other haemolymphopoietic neoplasms in people with AIDS. *Lancet Oncol*, 2003, **4**, 110-119.
4. Sitas F, Pacella-Norman R, Carrara H, et al.— The spectrum of HIV-1 related cancers in South Africa. *Int J Cancer*, 2000, **88**, 489-92.
5. Sjak-Shie NN, Vescio RA, Berenson JR.— The role of human herpesvirus-8 in the pathogenesis of multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am*, 1999, **13**, 1159-1167.
6. Brander C, Raje N, O'Connor PG, et al.— Absence of biologically important Kaposi sarcoma-associated herpesvirus gene products and virus-specific cellular immune responses in multiple myeloma. *Blood*, 2002, **100**, 698-700.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr A. Elira Dokekias, BP13027, RP Brazzaville, Congo