Recommandations de l'*International Myeloma Working Group* pour le diagnostic, le suivi, et l'évaluation de la réponse dans le myélome multiple

■ Auteur

Margaret MACRO
Hématologue, PH.

Expertise :
Myélome multiple, amylose, recherche clinique consacrée à ces maladies. Membre actif du bureau et du CA de l'IFM. Membre de la SFH, du LYSA, de la SFGM-TC et de la SFR.

Correspondance :
Service d'Hématologie
CHU Côte de Nacre
4e Et. FEH 14033
Caen Cedex 9
Tél. 02 31 27 20 82
macro-m@chu-caen.fr

Nous assistons actuellement à des progrès remarquables dans le domaine du myélome multiple, tant au niveau de la compréhension de la physiopathologie de la maladie, qu'au niveau thérapeutique. En effet, après plusieurs années de stagnation, outre l'approbation du bortézomib, du thalidomide, et du lénalidomide dans le traitement du myélome, il existe à présent de nombreuses molécules qui sont testées dans des protocoles de recherche biomédicale.

Du fait de l'extrême hétérogénéité de la maladie myélomateuse, et afin de mieux définir la place des nouvelles molécules dans cette maladie, il est apparu important pour la communauté de développer des critères uniformes de classification et de suivi de cette maladie. C'est dans cet état d'esprit que les membres de l'*International Myeloma Working Group* (IMWG) ont publié récemment plusieurs articles de consensus faisant la synthèse des recommandations du groupe en matière de diagnostic, de pronostic et de suivi après traitement[2,3,4,5]. Naturellement, ces différents critères doivent être validés prospectivement dans des études à venir. Il est vraisemblable qu'ils vont être affinés au fur et à mesure de leur utilisation. Cependant, il nous a paru très utile, à ce stade, d'en faire un résumé synthétique à l'usage des investigateurs francophones, sous forme de tables concises et pragmatiques. Concernant le suivi, les critères de réponse et de rechutes ainsi que les critères diagnostiques, ils ont été abordés dans le numéro précédent[1].

■ Auteur

Mohamad MOHTY
Hématologue, PU-PH.

Expertise :
Spécialisé dans l'allogreffe adulte et pédiatrique, il est responsable de l'unité stérile CHU Nantes (secteur myéloide et greffe). Il est membre du CA de l'IFM et président du conseil scientifique de la SFGM-TC.

Correspondance :
CHU de Nantes
Hématologie Clinique
Place Ricordeau
44093 Nantes Cedex
mohamad.mohty@univ-nantes.fr

Examens au cours du suivi thérapeutique

- En cas de composant monoclonal mesurable dans le sang ou les urines :
  – Un suivi par électrophorèse et dosages quantitatifs à la fois est indiqué.
  – Un patient doit être suivi autant que possible avec la même technique.
  – La réalisation de ponction-biopsie osseuse n'est indiquée dans le suivi que pour confirmer la réponse complète.
  – La répétition des analyses de cytogénétique conventionnelle, de FISH ou de cytométrie de flux n'est pas indiquée en routine.
  – Les examens d'imagerie ne doivent pas être répétés, sauf sur signes d'appel.
- En cas de MM à chaînes légères, le suivi de la protéinurie des 24 h avec électrophorèse des protides urinaires est indiqué.
- En cas de MM oligo ou non-sécrétant, le suivi des CLL (chaînes légères) sériques est indiqué.

Examens lors de la rechute

- La plupart des examens indiqués pour le bilan initial peuvent être refaits au moment de la rechute.
- La ponction-biopsie médullaire est indiquée dans certaines situations, notamment en cas de suspicion d'évolution vers un MM hypo-sécrétant ou un syndrome myélodysplasique (par exemple, en cas de cytopénies).
- La répétition des analyses de cytogénétique conventionnelle et de FISH n'est indiquée que chez les patients qui ne présentaient pas

Mots clés

Bilan diagnostique, critères de réponse, rechute biologique, IMWG, myélome

Gammapathie monoclonale de signification indéterminée (« MGUS »)	• Protéine monoclonale sérique < 30 g/l et • Plasmocytose médullaire clonale < 10 % et • Absence d'atteinte d'organe (« CRAB ») attribuable à une maladie plasmocytaire
Myélome multiple asymptomatique (« *Smoldering* MM »)	• Protéine monoclonale sérique (IgG ou IgA) ≥ 30 g/l et/ ou Plasmocytose médullaire clonale ≥10 % et • Absence d'atteinte d'organe (« CRAB ») attribuable à une maladie plasmocytaire
Myélome Multiple Symptomatique	• Plasmocytose médullaire clonale ≥10 % et • Présence de protéine monoclonale sérique ou urinaire (excepté en cas de myélome multiple non-sécrétant*) et • Présence d'atteinte d'organe (« CRAB ») attribuable à la maladie plasmocytaire : – Hypercalcémie > 2,65 mmol/l – Insuffisance rénale (créatinine sérique >2 mg/dl ou >177 µmol/l) – Anémie : normochrome, normocytaire avec une hémoglobine inférieure à la norme de plus de 2 g/dl (ou hémoglobine <10 g/dl) – Lésions osseuses: lésions lytiques, ostéopénie sévère ou fractures pathologiques

Tableau 1 : Critères diagnostiques des maladies plasmocytaires

* Une plasmocytose médullaire clonale ≥10 % est requise pour le diagnostic de myélome multiple non-sécrétant

d'anomalies au diagnostic, la mise en évidence de nouvelles anomalies génétiques pouvant influer sur le choix du traitement de rattrapage. Il n'est pas utile de répéter les analyses de cytogénétique chez les patients qui présentaient des anomalies de mauvais pronostic au diagnostic.
• La répétition des examens d'imagerie n'est indiquée que sur signe d'appel.

Commentaires

• Toutes les catégories de réponse (RC, RCs, TBRP, RP et MP) requièrent deux évaluations successives effectuées avant instauration de toute nouvelle thérapie.
• Les catégories RC, RCs, TBRP, RP et MS requièrent l'absence d'apparition ou d'aggravation de lésions osseuses (si des examens radiologiques ont été réalisés).
• Les catégories RC et TBRP requièrent une évaluation du sérum et des urines, même si la maladie était initialement mesurable dans le sérum, les urines, les deux ou aucun des deux.
• Les examens radiologiques ne sont pas requis pour satisfaire ces critères de réponse.
• Les évaluations médullaires ne requièrent pas de confirmation.
• Pour la catégorie MP, une augmentation du composant monoclonal ≥10 g/l est suffisante pour définir la rechute si le composant monoclonal initial était ≥50 g/l.

Critères de récidive

La récidive peut être soit clinique, soit biologique devant une hausse significative de la paraprotéine. Une rechute justifie généralement la mise en place d'un traitement.

Récidive clinique :
Survenue d'un ou de plusieurs critères cliniques parmi les suivants, pouvant être imputables à une aggravation de la maladie et/ou une atteinte d'organe (critères « CRAB ») directement liée à la maladie plasmocytaire :
• Nouveaux plasmocytomes des tissus mous ou nouvelles lésions osseuses en radiographie standard, IRM ou autres techniques d'imagerie.
• Augmentation significative de la taille des plasmocytomes des tissus mous ou des lésions osseuses existentes. Celle-ci est définie par une augmentation d'au moins 50 % (et d'au moins de 1 cm) de la somme des produits des diamètres des lésions mesurables.
• Hypercalcémie (> 11,5 mg/dl / > 2,75 mmol/l).
• Diminution de l'hémoglobine d'au moins 2 g/dl en dessous de la norme (ou < 10 g/dl).
• Augmentation de la créatinine sérique d'au moins 2 mg/dl (177 mmol/l ou plus).
• Syndrome d'hyperviscosité.

Récidive significative de la paraprotéine :
Les critères de « récidive significative de la paraprotéine » représentent les valeurs seuils d'augmentation du composant monoclonal à partir duquel un nouveau traitement est justifié, et ce, même en l'absence de récidive clinique :
• Doublement des taux sériques de la paraprotéine sur deux dosages successifs espacés de 2 mois ou moins
ou
• Augmentation de la valeur absolue de la paraprotéine sérique ≥ 10 g/l, de la paraprotéine urinaire ≥ 500 mg/24 h, ou des CLL sériques affectées ≥200 mg/l (avec ratio des CLL sériques anormal) sur deux dosages successifs espacés de 2 mois ou moins.

Réponse	Critères
RC* (Réponse Complète)	• Immunofixation négative du sérum et des urines et • Disparition de tout plasmocytome des tissus mous et • Plasmocytose médullaire < 5 %
RC Moléculaire	• RC telle que définie ci-dessus, et • ASO-PCR négative (sensibilité 10-5)
RCs (Réponse Complète stringente)	• RC telle que définie ci-dessus, et • Ratio des CLL sériques normal (0,26 -1,65) et • Absence de plasmocytes clonaux en immunohistochimie ou en cytométrie de flux à 2-4 couleurs
RC Immuno-phéno-typique	• RCs telle que définie ci-dessus, et • Absence de plasmocytes médullaires clonaux en cytométrie de flux multiparamétriques (≥ 4 couleurs) avec un minimum d'un million de cellules analysées
TBRP* (Très Bonne Réponse Partielle)	• Détection du composant monoclonal dans le serum et les urines par immunofixation mais non à l'électrophorèse ou • Diminution ≥ 90 % du composant monoclonal sérique avec composant monoclonal dans les urines < 100 mg/24h
RP** (Réponse Partielle)	• Diminution ≥ 50 % du composant monoclonal dans le sérum et diminution ≥ 90 % du composant monoclonal dans les urines (ou diminution à moins de 200 mg/24h) et • Diminution ≥ 50 % de la taille des plasmocytomes des tissus mous si présents initialement
RM (Réponse Minimale) Pour les patients en rechute et/ou réfractaires	• Diminution du composant monoclonal dans le sérum comprise entre 25 et 49 % et diminution du composant monoclonal dans les urines de 24h comprise entre 50 et 89 % (mais qui reste >200 mg/24h) • Diminution de la taille des plasmocytomes des tissus mous si présents initialement comprise entre 25 et 49 % • Absence d'augmentation de la taille des lésions osseuses existantes (le développement de compression sur fracture n'exclut pas une réponse)
MS (Maladie Stable)	Lorsque les critères de RC, TBRP, RP ou MP ne sont pas remplis
MP*** (Maladie Progressive)	• En prenant en compte la plus petite valeur de réponse obtenue, augmentation ≥ 25 % du composant monoclonal sérique (augmentation absolue requise d'au moins 5 g/l), et/ou du composant monoclonal urinaire (augmentation absolue requise d'au moins 200 mg/24 h) • et/ou • Apparition de nouvelles lésions osseuses ou de plasmocytomes des tissus mous ; ou augmentation significative de la taille des plasmocytomes des tissus mous ou des lésions osseuses existantes • et/ou • Apparition d'une hypercalcémie directement imputable à la maladie plasmocytaire (calcémie corrigée >11,5 mg/dl ou > 2,75 mmol/l)

Tableau 2 : Critères de réponse thérapeutique

CLL = Chaînes légères libres sériques. Ratio CLL = CLL kappa / CLL lambda
ASO-PCR = *Allele-Specific Oligonucleotide Polymerase Chain Reaction*

* Chez les patients dont la maladie n'est mesurable que par les taux de CLL, la RC requiert un ratio normal des CLL (0,26-1,65) en plus des critères cités ci-dessus. Et la TBRP requiert en plus une diminution > 90 % de la différence entre les CLL affectées et les CLL non affectées

** Si le composant monoclonal n'est pas mesurable dans le sang ni dans les urines, il est requis une diminution ≥ 50 % de la différence entre les CLL sériques affectées et les CLL sériques non affectées
Si les CLL sériques ne sont pas mesurables non plus, il est requis une diminution ≥ 50 % de la plasmocytose médullaire (sous réserve que cette dernière était initialement ≥ 30 %)

*** Si le composant monoclonal n'est pas mesurable dans le sang ni dans les urines, il est requis une augmentation ≥ 25 % de la différence entre les CLL sériques affectées et les CLL sériques non affectées (sous réserve d'une augmentation absolue d'au moins 100mg/l).
Si les CLL sériques ne sont pas mesurables non plus, il est requis une augmentation ≥ 25 % de la plasmocytose médullaire (sous réserve d'une augmentation absolue de la plasmocytose ≥ 10 %)

Examen	Commentaires
Anamnèse et examen clinique	• Antécédents familiaux d'hémopathies au 1er degré (notamment, lymphome, leucémie lymphoïde chronique, maladies plasmocytaires) • Comorbidités notables pouvant affecter le choix des stratégies thérapeutiques (cœur, rein, foie, poumons…)
Hémogramme avec formule sanguine complète (± frottis sanguin périphérique)	Recherche de phénomènes de « rouleaux » ou de plasmocytes circulants
Chimie complète (notamment, β2-microglobuline et LDH sériques)	• À visée diagnostique, pronostique et préthérapeutique (notamment, albumine, calcium, fonction rénale, enzymes hépatiques, électrolytes…)
Dosage pondéral des Ig sériques	• Quantification de l'Ig affectée • Recherche d'une immunoparésie sur les Ig non affectées
Électrophorèse et immunofixation des protéines urinaires (sur urines des 24 heures)	• L'électrophorèse et l'immunofixation peuvent être effectués sur échantillon urinaire pour un *screening*. Mais en cas de myélome multiple avéré, une analyse sur urines de 24h est nécessaire (avec protéinurie des 24 h) • Devant une suspicion de maladie plasmocytaire, il est nécessaire d'effectuer une immunofixation urinaire même en l'absence de protéinurie mesurable ou de pic identifié à l'électrophorèse des protéines urinaires
Dosage des chaînes légères libres sériques (CLL)	• À visée pronostique chez tous les patients au diagnostic • À visée diagnostique en cas de MM oligo ou non-sécrétant (mais ne remplace pas l'analyse sur urines de 24 heures) • Particulièrement utile pour le suivi en cas de plasmocytome ou de MM asymptomatique
Ponction +/- biopsie de moelle osseuse	• Immunomarquage des plasmocytes par le CD 138 en CMF ou immuno-histochimie • Immunomarquage des Ig cytoplasmiques pour confirmer le caractère monoclonal des plasmocytes médullaires
Cytogénétique conventionnelle et FISH	À visée pronostique +++
Bilan radiologique standard toujours indiqué. CT, IRM ou PET-CT indiqués dans certaines circonstances.	• Bilan standard : radiographies du thorax, du bassin, de l'humérus, du fémur, de la colonne vertébrale et du crâne (de face et profil) • IRM de la colonne vertébrale et du bassin obligatoire en cas de plasmocytome solitaire pour confirmer le caractère unique de la lésion • IRM indiquée en cas de MM non-sécrétant pour le bilan initial et le suivi thérapeutique. • CT ou IRM indiqués dans certaines circonstances (exploration d'une région hyperalgique, recherche de compression spinale ou de fracture…) • PET-CT utile pour la détection des plasmocytomes des tissus mous, ainsi que les lésions osseuses des côtes et des membres

Tableau 3 : Bilan au diagnostic

Le tableau ci-dessus décrit le bilan minimum requis au diagnostic d'un MM. D'autres examens sont possibles en fonction du contexte clinique et de leur disponibilités dans chaque centre

Ig = Immunoglobuline
MM= Myélome Multiple
CLL= Chaînes légères libres
CMF = cytométrie en flux

Ce qu'il faut retenir

Les nouveaux critères diagnostiques, les examens d'évaluation et les critères de réponse ont été publiés par l'IMWG afin d'inclure des groupes homogènes de patients dans les protocoles d'essais thérapeutiques. L'IMW de mai 2011 a permis leur actualisation.

Références

1. Roussel M. Critères diagnostiques et facteurs pronostics. Horizons Hémato, 2011; 1(2) : 57-59.

2. Rajkumar SV et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. Blood 2011(117); 18, 4691-4695.

3. Dimopoulos M et al. Consensus recommendations for standard iinvestigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. Blood 2011(117); 18, 4701-4705.

4. Durie BG et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia 2006; 20(9):1467-73.

5. IMWG. 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.