

Myélome multiple: diagnostic et perspectives thérapeutiques

Anne Cairoli, Michel André Duchosal

Service et Laboratoire Central d'Hématologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne

Quintessence

- Le myélome multiple est le second cancer hématologique le plus fréquent. La survie des patients a presque doublé depuis la fin des années 1990 grâce à la chimiothérapie intensive avec réinfection de cellules souches hématopoïétiques autologues et à l'utilisation de nouvelles molécules, il reste néanmoins une maladie incurable.
- Le comportement clinique de ce cancer varie énormément d'un malade à l'autre. Ces différences sont en partie expliquées par les anomalies chromosomiques des cellules tumorales mais de nombreuses questions restent inexplicables et notamment les causes de cette maladie.
- En effet, moins de 20% des patients présentant une gammapathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS), développeront un myélome multiple durant leur vie.
- Les critères diagnostiques du myélome multiple se sont beaucoup simplifiés depuis 2003 [1]. La première étape dans la prise en charge thérapeutique consiste à déterminer s'il s'agit d'un myélome asymptomatique ou symptomatique.
- Un traitement est introduit si le myélome multiple est symptomatique ou s'il démontre des critères de progression rapide. Le type de traitement est stratifié en fonction de l'âge du patient et de ses comorbidités.

Epidémiologie

Le myélome multiple (MM) est le second cancer hématologique le plus fréquent. Il représente environ 1% de tous les cancers. L'incidence annuelle moyenne du MM en Europe est de 6/100 000/an. L'âge moyen des patients au diagnostic se situe aux environs de 65–70 ans. L'incidence du MM augmente en fonction de l'âge, elle atteint jusqu'à 46/100 000/an chez les patients ≥ 75 ans, et seuls 37% des patients ont moins de 65 ans au diagnostic. Ce cancer est plus fréquent chez l'homme que chez la femme (1,4:1) et touche aux Etats-Unis deux fois plus la population afro-américaine.

En dehors d'une exposition à de fortes doses de radiations ionisantes, aucun facteur prédisposant n'a été clairement identifié. Il existe des cas familiaux mais ces derniers sont exceptionnels.

Le MM est invariablement précédé par une gammapathie monoclonale, or cette anomalie biologique n'est que rarement détectée préalablement au diagnostic [2]. En revanche, la présence d'une gammapathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS), présente chez 3–4% de la population générale, ne suffit pas à elle seule à déclencher un myélome multiple. En effet, la progression

en MM ne survient qu'à une fréquence moyenne de 1% par an. Les critères de diagnostic de la MGUS sont illustrés dans le tableau 1 [↔](#).

Pathogénèse

Les cellules cancéreuses dans le MM sont des plasmocytes monoclonaux qui se trouvent dans la moelle osseuse. Il s'agit de cellules de la lignée B au stade post-germinatif qui ont franchi les étapes de recombinaison des gènes codants pour les immunoglobulines, de «class switching» et d'hypermutation somatique, et qui sécrètent une immunoglobuline monoclonale appelée paraprotéine ou M-protéine. Le plus souvent, ces cellules ont un faible indice de prolifération, typiquement on détecte <1% de cellules tumorales synthétisant activement du DNA. Cette particularité cellulaire ajoutée à une importante et complexe interaction avec le microenvironnement de la moelle osseuse constitué par les cellules stromales normales, confère à ce type de cancer une sensibilité particulière à des traitements qui ne sont pas des cytostatiques conventionnels mais qui agissent en tant qu'immuno-modulateurs, sur l'angiogenèse ou les mécanismes de l'apoptose.

L'origine du MM reste indéterminée. Néanmoins, toujours plus d'évidences suggèrent que le développement d'un MM découle de plusieurs étapes incluant l'acquisition de plusieurs modifications structurales chromosomiques. Ces modifications chromosomiques comprennent des chromosomes surnuméraires (hyperdiploïdies), des amplifications ou délétions, ou des translocations souvent non balancées impliquant les gènes codant pour la chaîne lourde des immunoglobulines (particulièrement IGH). Chaque anomalie chromosomique confère une présentation clinique et un pronostic particulier. Ces anomalies cytogénétiques sont systématiquement recherchées sur le prélèvement médullaire au diagnostic et permettent de mieux stratifier les traitements des patients [3].

Clinique

La plupart des patients sont asymptomatiques à un stade précoce de la maladie. Dans ces cas, la découverte d'un MM fait suite à un bilan biologique de routine avec par exemple une vitesse de sédimentation élevée ou directement de la mise en évidence d'un pic dans la fraction gamma à l'électrophorèse des protéines.

La symptomatologie d'un MM découle directement de l'atteinte d'un organe «cible». Le plus fréquemment, le

Tableau 1

Critères diagnostiques du MGUS.

M-protéine sérique <30 g/l
Plasmocytes monoclonaux dans la moelle <10%
Absence de lésions lytiques osseuses
Absence d'atteinte d'organes cibles (CRAB)
Absence d'évidence pour un autre syndrome lymphoprolifératif B

Tableau 2

*CRAB.

*C – Calcium: taux sérique >0,25 mmol/l de la limite supérieure de l'intervalle de référence ou >2,75 mmol/l
*R – Insuffisance rénale: créatinine sérique >177 µmol/l
*A – Anémie: hémoglobine <100 g/l ou 20 g/l en dessous de la limite inférieure de l'intervalle de référence
*B – (Bone lesions): lésions osseuses lytiques ou ostéoporose avec fractures et compression
Autre – Infections bactériennes récurrentes (>2 épisodes en 2 mois), amyloïdose, hyperviscosité symptomatique

Classiquement également, les patients peuvent présenter une infection bactérienne au diagnostic. Une immunoparésie avec un effondrement des taux d'immunoglobulines fonctionnelles est fréquemment observée, prédisposant aux infections souvent sous forme de pneumonie ou d'infection des voies urinaires.

Beaucoup plus rarement, le MM se présente par un syndrome d'hyperviscosité avec une augmentation très importante du taux de protéines totales sériques et des symptômes de troubles visuels, de vertiges, de céphalées ou encore des saignements muqueux, etc.

Diagnostic

Les critères diagnostiques du MM ont été actualisés en 2003 par le «International Myeloma Working Group» ce qui a permis une simplification et beaucoup plus de clarté dans ce domaine [1].

Pour poser le diagnostic de MM, il est nécessaire et suffisant d'objectiver *une infiltration médullaire plasmocytaire monoclonale ≥10% et/ou une paraprotéine sérique ≥30 g/l*.

Par la suite, l'essentiel du diagnostic consiste à déterminer s'il s'agit d'un MM symptomatique ou asymptomatique. Est considéré comme MM symptomatique, un myélome présentant une atteinte d'organe cible abrégé selon l'acronyme «CRAB» (calcium, renal insufficiency, anemia or bone lesions). Les critères d'atteintes des systèmes précités sont précisés dans le tableau 2 ↩.

D'autres atteintes «d'organe cible», plus rares, constituent également un critère diagnostique de myélome symptomatique:

- des infections bactériennes récurrentes (>2 épisodes en 12 mois)
- un syndrome d'hyperviscosité.

Une infiltration plasmocytaire peut être associée à une amyloïdose primaire (AL), ce qui constitue également un critère de traitement. Dans ce cas, le terme de MM associé est souvent abandonné.

Le MM est caractérisé au moment du diagnostic par un stade tumoral. Le stade ISS (International Staging System) est universellement utilisé depuis 2005 et permet de stratifier simplement le pronostic de survie des patients (tab. 3 ↩) [4]. La classification selon ISS détermine 3 stades en tenant compte de deux variables, l'albumine et la beta-2-microglobuline, et est illustrée dans le tableau 3. La classification anciennement utilisée selon Durie & Salmon décrite en 1975 reste souvent utilisée en parallèle car elle donne une bonne évaluation de l'étendue de la maladie (tab. 4 ↩).

Prélèvements au diagnostic et histologie/cytologie

Prélèvements de sang et urine

Le bilan biologique initial des patients chez qui l'on suspecte un MM [5] comprend une analyse de la formule sanguine complète avec un examen du frottis sanguin périphérique (observation de rouleaux érythrocytaires,

patient présente des douleurs osseuses, typiquement du rachis ou du gril costal. Le MM se présente souvent également avec une atteinte rénale liée à la déposition de paraprotéines ou secondaire à une hypercalcémie. Les symptômes peuvent alors se traduire par une inappétence et des nausées, une fatigue ou une faiblesse musculaire. L'anémie caractérise le diagnostic de MM dans environ 70% des cas.

Tableau 3

Classification ISS (International Staging System).

Stade I	Albumine ≥35 g/l beta-2-microglobuline ≤3,5 mg/l	Survie médiane: 62 mois
Stade II	Albumine <35 g/l et Albumine ≥35 g/l et beta-2-microglobuline ≤3,5 mg/l ou beta-2-microglobuline 3,5–5,5 mg/l	Survie médiane: 44 mois
Stade III	beta-2-microglobuline ≥5,5 mg/l	Survie médiane: 29 mois

Tableau 4

Stade selon Durie & Salmon.

Stade I	Absence d'anémie significative (Hb ≥100 g/l) Absence d'hypercalcémie (Ca++ ≤3 mmol/l) Radiographies normales ou ne montrant qu'un plasmocytome unique M-protéine: IgA ≤30 g/l, IgG ≤50 g/l, Bence-Jones ≤4 g/24h
Stade II	Stade intermédiaire entre I et II
Stade III	Anémie ≤85 g/l Hypercalcémie ≥3 mmol/l Radiographies montrant de multiples lésions lytiques osseuses M-protéine: IgA >50 g/l, IgG >70 g/l, Bence-Jones >12 g/24h

Le stade selon Durie & Salmon est libellé A ou B (B si créatinine sérique >177 µmol/l).

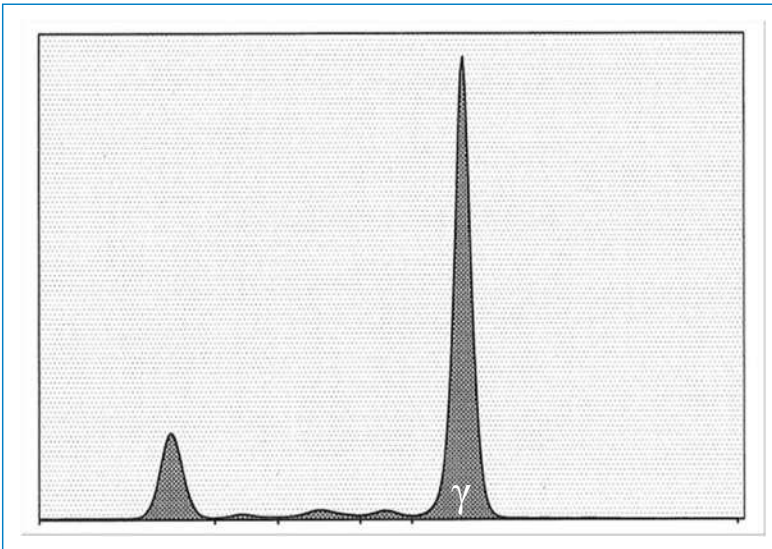


Figure 1
Electrophorèse des protéines: présence d'un pic Ig-monoclonal dans la fraction γ et importante baisse des autres protéines sériques.

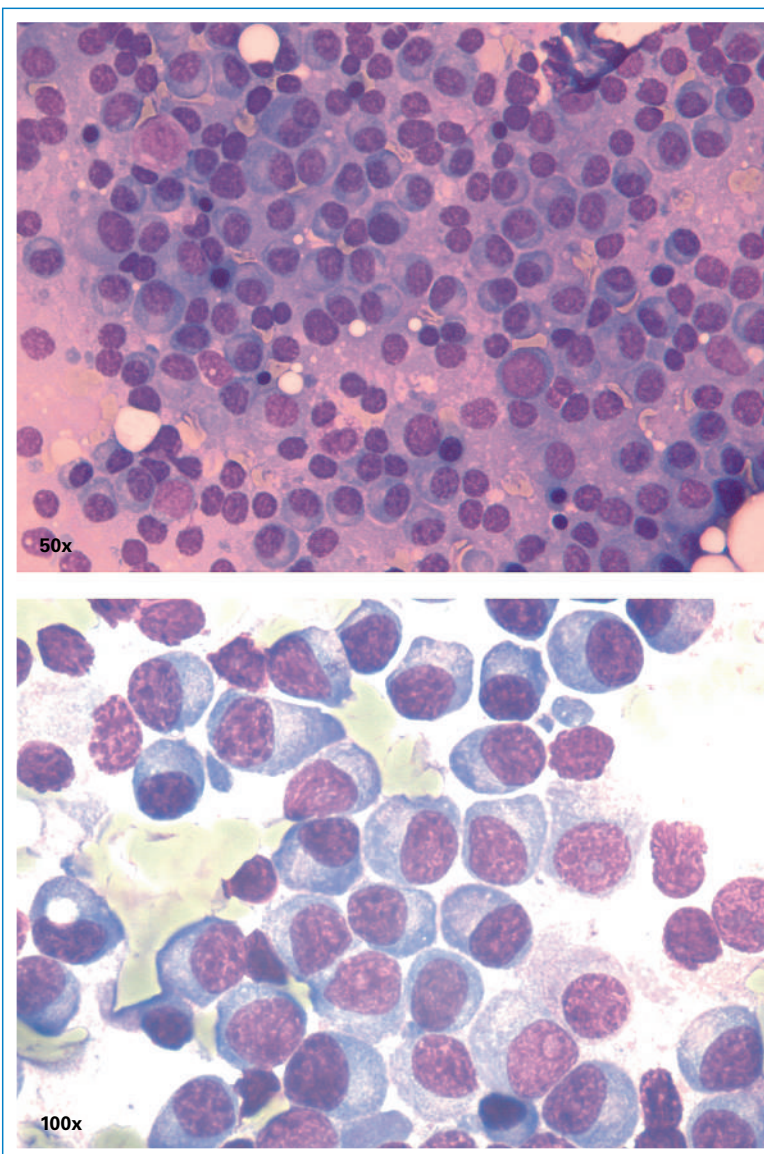





Figure 2
Examen cytotologique de moelle montrant une infiltration plasmocytaire.

recherche de plasmocytes circulants) ainsi qu'un examen de chimie complet comprenant les électrolytes et le calcium en particulier, l'albumine ainsi que les protéines totales, l'évaluation de la fonction rénale et les tests hépatiques complets.

Le bilan d'une gammopathie monoclonale comprend une analyse sérique et urinaire au diagnostic. Une électrophorèse conventionnelle peut être utile dans le dépistage (fig. 1 ) , toutefois afin de quantifier les immunoglobulines sériques, une analyse par néphélométrie quantitative ou par densitométrie est nécessaire. La confirmation de la présence d'une gammopathie monoclonale doit être faite par immunofixation ou immunosustraction sérique. Le dosage des chaînes légères libres sériques est également requis, cet examen s'est révélé très important dans les cas de MM à chaîne légère et dans les formes dites non sécrétantes ou oligo-sécrétantes. Cette analyse permet également de déterminer le risque de progression d'une MGUS ou d'un MM asymptomatique par le calcul du «Free light chain ratio» [6]. En effet, plus la différence entre les chaînes légères libres kappa et lambda est grande, plus la probabilité d'évolution en MM est haute. L'analyse des urines doit être faite sur une récolte de 24h pour la détermination des protéines de Bence-Jones, une détermination de la protéinurie totale est également recommandée.

Ponction de moelle

Le diagnostic de MM nécessite une ponction de moelle unilatérale avec une analyse cytologique et histologique. Ce diagnostic est retenu avec la présence de plus de 10% de plasmocytes monoclonaux (fig. 2 ) . Une analyse immunophénotypique par cytométrie de flux peut être effectuée dans les centres qui bénéficient d'un laboratoire spécialisé mais n'est pas indispensable au diagnostic. En revanche, il est fortement recommandé d'effectuer sur le prélèvement médullaire une analyse cytogénétique, par technique conventionnelle bien que le rendement dans le MM soit bas ($\leq 20\%$) qui permet de différencier les formes hyperdiploïdes des formes non hyperdiploïdes, et surtout par technique d'hybridation in situ en fluorescence (FISH, fig. 3 ) avec les sondes permettant de détecter les anomalies les plus fréquentes avec un impact pronostic déterminé (13q14, 17p13, t[11;14], t[4;14], t[14;16]).

Imagerie

Les radiographies conventionnelles restent la méthode standard dans l'investigation de lésions osseuses avec des radiographies du crâne de profil, du rachis face et profil, du thorax, des fémurs et humérus et pour terminer du bassin.

Toutefois dans la pratique quotidienne et en particulier chez le patient de moins de 65 ans, des techniques radiologiques plus élaborées comme l'IRM et le PET-CT sont utilisées. Plus spécifiquement, la résonance magnétique avec des IRM rachis-pelvienne ou la technique «IRM du corps entier», qui permettent d'évaluer l'atteinte de la moelle osseuse, d'observer des plasmocytomes asymptomatiques mais également le pattern d'atteinte (focale ou largement diffuse), avec une meilleure résolution. Une IRM est implicite en cas de lésion symp-

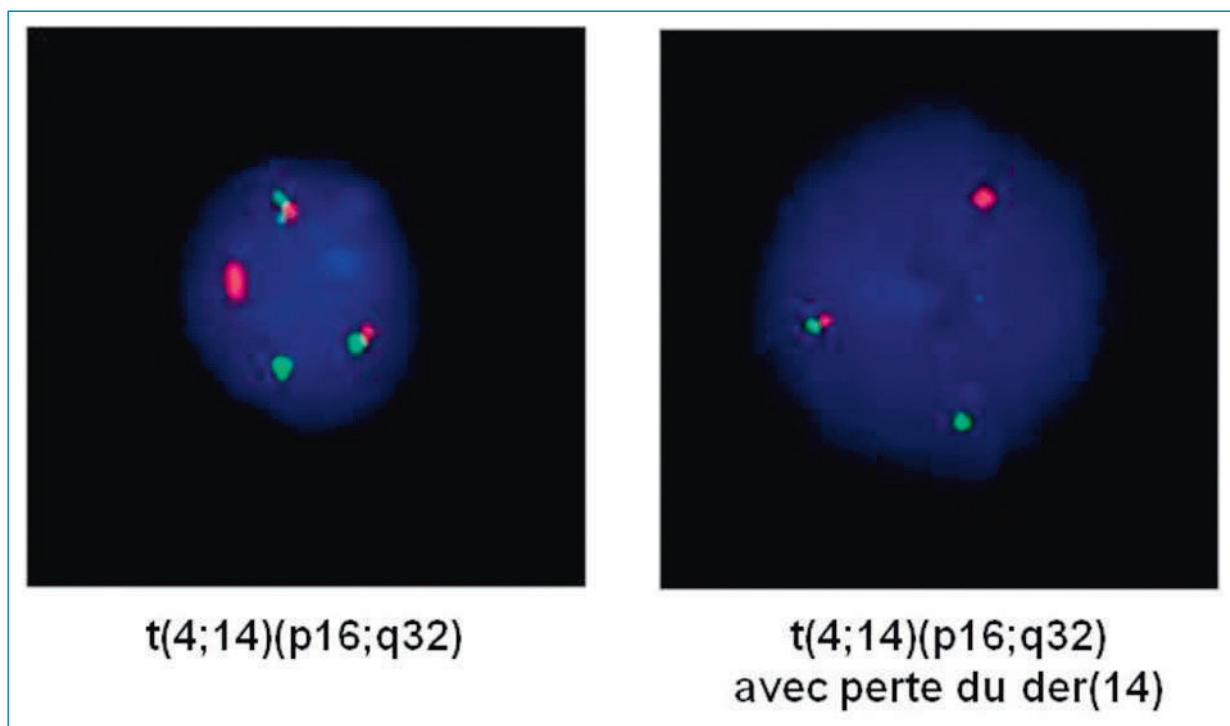


Figure 3
Exemples de FISH (hybridation in situ en fluorescence).

tomatique, en particulier vertébrale, afin de déterminer le degré d'instabilité de la fracture et de compression de la moelle épinière. Le PET-CT au 18-fluorodeoxyglucose peut être utile dans certains cas, notamment les atteintes extra-osseuses et spécialement dans les maladies rapidement progressives avec un taux de LDH élevé.

Suivi et évaluation de la réponse au traitement

Concernant les patients présentant une paraprotéine sérique mesurable, un suivi quantitatif et électrophorétique est recommandé. Chez les patients présentant un myélome oligo-sécrétant ou non sécrétant, le suivi des chaînes légères libres sériques est nécessaire. Il est également recommandé de suivre quantitativement les protéines de Bence-Jones dans les urines de 24h si elles sont présentes au diagnostic.

Les critères de réponse au traitement ont été uniformisés dès 2006 et permettent de distinguer une sCR (stringent Complete Remission), CR (Complete Remission), VGPR (Very Good Partial Remission) ou PR (Partial Remission) (tab. 5 [7]). La qualité de la réponse au traitement est un facteur clef ayant démontré un impact pronostique sur la survie sans maladie et la survie globale.

Il n'est pas recommandé de répéter l'analyse cytogénétique ou l'analyse de l'immunophénotype en cytométrie de flux dans le suivi de routine. Une surveillance radiologique n'est pas indiquée chez les patients répondant au traitement à l'exception de nouvelle symptomatologie osseuse.

Les critères de progression du MM sont également clairement établis par le groupe de travail international du

MM [7] et définis en fonction des différents paramètres de suivi possibles.

Traitement

Le MM est un cancer incurable, néanmoins la survie médiane dans la population globale excède 5 ans avec les thérapies actuelles. Sachant qu'un MM asymptomatique qui représente environ 20% des cas peut rester stable une longue période sans traitement, il n'y a pas actuellement d'indication à introduire un traitement jusqu'à progression. Les facteurs de risques de progression mis en évidence dans les études menées dès la fin des années 80 permettent d'identifier plusieurs paramètres (4) dont 2 particulièrement importants [8]:

1. Les indicateurs de masse plasmocytaire: concentration de paraprotéine, proportion d'infiltration médullaire.
2. Le ratio des chaînes légères libres sériques.

Un traitement est donc introduit dans le MM symptomatique. Deux différentes stratégies thérapeutiques s'offrent aux patients: s'agit-il d'un patient éligible pour une chimiothérapie intensive (HDT) et autogreffe de cellules souches hématopoïétiques périphériques (ASCT) ou s'agit-il d'un patient non éligible pour une thérapie intensive? Cette distinction est essentiellement liée à l'âge; les patients de ≤ 65 ans sont habituellement considérés comme éligibles pour HDT et ASCT. Toutefois, en raison d'importantes comorbidités chez le patient jeune ou au

Tableau 5

Critères de réponse au traitement selon IMWG.

Réponse	Critères IMWG
sCR	CR comme défini ci-dessous + ratio chaînes légères libres (FLC) sérique normal et absence de cellules clonales en immunohistochimie ou immunofluorescence
CR	Immunofixation négative dans le sérum et les urines, disparition des plasmocytomes et <5% de plasmocytes dans la moelle
VGPR	M-protéine dans l'urine ou le sérum détectable par immunofixation mais pas par électrophorèse ou ≥90% réduction de la M-protéine + taux de M-protéine dans les urines <100 mg/24h
PR	≥50% réduction de la M-protéine sérique mesurable et réduction de ≥90% de la M-protéine urinaire ou taux <200 mg/24h Si la M-protéine sérique et urinaire ne sont pas mesurables, une diminution de ≥50% du ratio FLC est requise. Si le ratio FLC n'est pas mesurable, ≥50% de diminution des cellules plasmiques dans la moelle est requise (≥30% infiltration plasmocytaire au diagnostic nécessaire pour ce critère) En plus des critères susmentionnés, si présence au diagnostic d'un plasmocytome, nécessité d'une diminution de ≥50% de sa taille

contraire d'un excellent état général chez le patient de plus de 65 ans, cette distinction peut être modulée.

Substances utilisées (très souvent en association)

Agents alkylants et corticostéroïdes

Le melphalan reste une molécule essentielle dans la prise en charge du MM que ce soit à dose intensive chez le sujet jeune ou à faibles doses et en association chez le sujet âgé. Les corticostéroïdes sont partie intégrante de tous les traitements dans le MM, le plus souvent sous forme de Dexaméthasone ou chez les patients âgés de Prednisone. Le cyclophosphamide est également utilisé en association en traitement d'induction ou en progression.

Les inhibiteurs du protéasome

Le bortezomib et le carfilzomib (pas encore enregistré en Suisse). L'inhibition du protéasome conduit à une accumulation intracellulaire de protéines résistantes à la dégradation, à une inhibition du facteur transcriptionnel NF-kappaB et à un arrêt du cycle cellulaire puis à l'apoptose des cellules myélomateuses.

Les «imides»

Thalidomide, lenalidomide et pomalidomide (pas encore enregistrée en Suisse) sont des agents antiangiogéniques très efficaces dans le MM. Ces agents agissent de façon complexe au niveau des interactions des cellules myélomateuses et du microenvironnement de la moelle osseuse.

Les anthracyclines

La doxorubicine reste utilisée en association dans certains régimes de rattrapage.

Les bisphosphonates

Les bisphosphonates réduisent les complications osseuses dans le MM et diminuent en particulier les fractures vertébrales. Un effet antitumoral est également attribué aux bisphosphonates par le biais de différents mécanismes: induction de l'apoptose, modulation de molécules d'adhésion et expansion de lymphocytes T cytotoxiques. Leur utilité en parallèle au traitement est indiscutable et la récente large revue Cochrane de 2012 n'a pas montré de supériorité des non-aminobisphosphonates mais probablement une supériorité du zoledronate [10].

Options et perspectives thérapeutiques

Le traitement du MM a beaucoup évolué cette dernière décennie notamment grâce à l'avènement des nouveaux agents thérapeutiques: thalidomide puis bortezomib et lenalidomide ce qui a permis d'améliorer la survie des patients. Toutefois, les vastes possibilités d'associations de ces molécules et de chronologie de leur administration ont créé des différences dans l'approche du traitement du MM que ce soit en Europe ou aux Etats-Unis.

Traitement du patient éligible pour une autogreffe

Le traitement du patient jeune (≤65 ans) répond à une logique qui vise à obtenir la meilleure réponse possible après un court traitement «d'induction» pour pouvoir ensuite procéder à un traitement intensif «de consolidation» afin de prolonger le plus longtemps possible la survie sans progression. En effet, il a été démontré, chez le sujet jeune autogreffé, une meilleure évolution globale chez les patients en rémission complète [11]. Il est intéressant de noter que cette approche s'accompagne d'une survie globale à 5 ans bien plus élevée (52%) lorsque comparée aux traitements «conventionnels» utilisés dans le début des années 90 (12%) [12]. Actuellement, l'arrivée des nouveaux agents thérapeutiques resserre cette différence de survie entre l'alternative «intensive» versus celle n'incluant pas d'autogreffe.

Les associations de trois molécules en induction ont montré d'excellent taux de VGPR/CR dans les différentes études de phase III, toutefois ces études montrent un impact sur la survie sans progression après traitement de première ligne mais aucun résultat significatif en termes de survie globale. Pour cette raison et dans le traitement d'un MM de risque standard, une induction à deux molécules reste une approche acceptée.

Les traitements d'induction, de deux ou trois molécules, comportent habituellement du bortezomib et de la Dexaméthasone (VD) [13]. On associe le plus souvent au VD de la thalidomide (VTD) [14], de la lenalidomide (VRD) [15] ou encore du cyclophosphamide (VCD) [16] habituellement pour 3 à 4 cycles. Aucune étude de phase III ne compare ces trois régimes d'induction. Il est important néanmoins de souligner le caractère onéreux de ce type d'association et en particulier du VRD, et qu'il faut tou-

jours s'assurer au préalable la prise en charge asséculo-logique des médicaments choisis.

La suite du traitement standard implique une chimiothérapie intensive de melphalan à haute dose et autogreffe de cellules souche hématopoïétiques périphériques autologues. La chronologie du traitement intensif reste sujette à débat, en effet une autogreffe retardée reste également une option thérapeutique.

Afin de maximaliser la durée de survie sans progression, certaines études de phase III ont démontré le bénéfice d'un traitement de maintenance de lenalidomide [17, 18]. Certains groupes recommandent également un bref traitement de «consolidation» après autogreffe comportant du bortezomib et/ou un «imide» afin d'augmenter le nombre de patients en CR/VGPR, toutefois les résultats des études manquent et il s'agit de recommandations d'experts.

La greffe allogénique à conditionnement réduit (RIC-allo) a été étudiée dans plusieurs études prospectives, comparant notamment la double autogreffe à une autogreffe suivie de RIC-allo si un donneur était disponible; en raison du risque de mortalité lié à la greffe allogénique, les résultats sont plus fréquemment négatifs. Cette option thérapeutique reste discutée «au cas par cas» chez le jeune patient présentant des facteurs de mauvais pronostic cytogénétiques [19–21].

Traitement du patient non éligible pour une autogreffe

Le standard de traitement pour le patient non éligible pour un traitement intensif suivi d'une autogreffe (≥ 65 ans) est l'association de melphalan-prednisone per os avec du bortezomib selon un schéma décrit dans l'étude VISTA [22] ou avec une dose hebdomadaire de bortezomib [23]. L'association melphalan-prednisone et thalidomide est également considéré comme un traitement standard et a fait récemment l'objet d'une méta-analyse des 6 études randomisées publiées [24]. L'association lenalidomide Dexaméthasone est également une option thérapeutique chez le sujet âgé en première ligne ou en progression [25]. Des adaptations de doses sont proposées par différents experts dans la littérature en fonction de l'âge avancé et des comorbidités [26].

Traitement à la rechute

Tous les patients présentant un MM sont amenés à rechuter. La durée de rémission subséquente diminue avec chaque nouvelle ligne de traitement et est d'autant plus courte si le patient devient réfractaire au bortezomib ou «aux imides». Des schémas de traitement associant bortezomib et lenalidomide sont habituellement utilisés. D'autres agents comme la doxorubicine liposomale ou la ribomustine peuvent être efficaces dans le MM en progression ou réfractaire. A l'avenir, les dernières générations d'imides comme la pomalidomide ou d'inhibiteur du proteasome comme le carfilzomib, qui ne sont pas encore enregistrés en Suisse mais qui font l'objet des derniers essais cliniques, feront partie de l'assortiment thérapeutique pour traiter le MM.

Remerciements

Les auteurs remercient S. Quarroz et le Dr Muehlemaier pour les photomicrographies des figures 2 et 3, et le Prof. P. Vollenweider pour une relecture attentive du texte.

Correspondance:

Prof. Michel A. Duchosal
Service et Laboratoire Central d'Hématologie
CHUV
CH-1011 Lausanne
[Michel.Duchosal\[at\]chuv.ch](mailto:Michel.Duchosal[at]chuv.ch)

Références recommandées

- International Myeloma Working G. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol.* 2003;121:749–57.
- Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2005;23:3412–20.
- Dimopoulos M, Kyle R, Fermand JP, Rajkumar SV, San Miguel J, Chanan-Khan A, et al. Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. *Blood.* 2011;117:4701–5.
- Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia.* 2006;20:1467–73.
- Blade J, Dimopoulos M, Rosinol L, Rajkumar SV, Kyle RA. Smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: current diagnostic criteria, new predictors of outcome, and follow-up recommendations. *J Clin Oncol.* 2010;28:690–7.

La liste complète des références numérotées se trouve sous www.medicalforum.ch.