

## MPE – Congrès international – Lisbonne 2026

### Myélome multiple précancéreux

Intervenante : Prof. Monique Minnema, hématologue au Centre Médical Universitaire d'Utrecht.

Le 25 avril 2026, une longue session d'information a eu lieu sur le MGUS (gammopathie monoclonale de signification indéterminée) et le myélome fumant, les stades précancéreux du myélome multiple. La professeure Monique Minnema, hématologue au Centre médical universitaire d'Utrecht, a donné un aperçu clair et instructif de ces affections, avec un accent particulier sur l'évaluation des risques, la progression de la maladie et les développements récents en matière de traitement et de recherche. La présentation a apporté des informations précieuses aux patients atteints de myélome multiple, d'amyloïdose AL et à leurs proches.

#### Qu'est-ce que le MGUS ?

MGUS signifie gammopathie monoclonale de signification inconnue. Dans cette condition, certaines cellules plasmatiques de la moelle osseuse produisent une protéine monoclonale, également appelée protéine M. Cette protéine M est mesurable dans le sang, mais dans la plupart des cas ne provoque aucun symptôme et ne conduit pas à la maladie. Le MGUS est causé par des mutations spontanées dans des cellules B ou plasmocytes individuelles, qui ne sont pas héréditaires mais ne se produisent que dans ces cellules spécifiques.

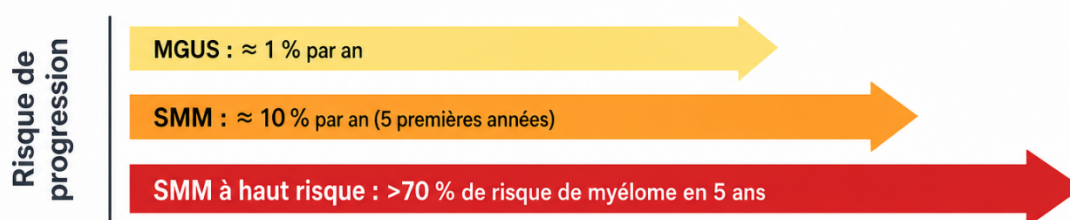
Il est important de comprendre que le MGUS est particulièrement courant, surtout chez les personnes âgées. La grande étude islandaise ISTOP-MM, dans laquelle près de 75 000 personnes de plus de 40 ans ont donné volontairement du sang, a montré qu'environ 5 % de la population possède une protéine M dans le sang. Pour les personnes de 80 ans et plus, ce pourcentage monte même à environ 10 %. Cela signifie que la MGUS survient chez de nombreuses personnes sans qu'elles ne s'en aperçoivent. La grande majorité des personnes atteintes de MGUS ne développeront jamais un myélome multiple ou une autre affection maligne.

#### Risque de progression de l'EMG vers le myélome multiple

Bien que chaque patient atteint de myélome multiple ait eu une MGUS à un moment donné, l'inverse est certainement faux : la plupart des personnes atteintes de MGUS ne développent jamais de myélome multiple. Des recherches à long terme montrent que la plupart des patients atteints de MGUS meurent avec MGUS, et non avec MGUS. Le risque de progression vers une affection maligne telle que le myélome multiple ou la maladie de Waldenström est en moyenne d'environ 1 % par an, mais ce pourcentage diminue avec le temps. Dans les premières années après le diagnostic, le risque est légèrement plus élevé, mais après 10 ans, il descend à environ 0,1 % par an.

# De la MGUS au myélome multiple

|                                                        | MGUS                   | SMM<br>(gammopathie monoclonale<br>de signification indéterminée) | SMM à haut risque<br>(gammopathie monoclonale<br>de signification indéterminée) | Myélome multiple                        |
|--------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Protéine M sérique                                     | < 3 g/dL               | ≥ 3 g/dL                                                          | ≥ 3 g/dL + facteurs<br>de haut risque                                           | Toute valeur                            |
| Plasmocytes<br>monocloniques dans<br>la moelle osseuse | < 10 %                 | ≥ 10 %                                                            | ≥ 10 % + profil<br>à haut risque                                                | ≥ 10 %                                  |
| Symptômes                                              | Absents                | Absents                                                           | Absents, mais<br>risque élevé                                                   | Présents<br>(critères CRAB)             |
| Autres caractéristiques                                | Pas de lésion d'organe | Pas de lésion d'organe                                            | Ex. ratio chaînes<br>légères très élevé                                         | Critères CRAB,<br>≥ 60 % de plasmocytes |



Pour les MGUS non IgM (c'est-à-dire IgG et IgA), la progression la plus courante est le myélome multiple ou l'amyloïdose AL. Pour la MGUS IgM, la progression vers la maladie de Waldenström, d'autres lymphomes non hodgkiniens ou une leucémie lymphocytaire chronique est plus probable.

## Évaluation des risques : le modèle Mayo

Pour mieux évaluer quels patients atteints de MGUS sont à plus grand risque, le modèle de Mayo est souvent utilisé. Ce modèle prend en compte trois facteurs :

- Une concentration de protéine M de 15 grammes par litre ou plus
- Une protéine M de type non-IgG (c'est-à-dire IgA ou IgM)
- Un rapport anormal de chaîne légère libre

Sur la base de ces facteurs, les patients sont classés en groupes à risque : faible, faible-intermédiaire, élevé-intermédiaire et haut risque. La plupart des patients atteints de MGUS appartiennent au groupe à risque faible ou faible-intermédiaire. Même dans le groupe intermédiaire élevé, le risque absolu de progression vers une malignité en 20 ans est d'environ 18 %, ce qui représente moins de 1 % par an. Le risque réel, en tenant compte des décès dus à d'autres causes comme les maladies cardiaques ou le cancer, est encore plus faible.

## Une nouvelle approche : la clinique MGUS à Utrecht

Il y a environ quatre ans, le Professeur Minnema a lancé une clinique ambulatoire spécialisée du MGUS à l'UMC d'Utrecht, qui est désormais également rejointe par d'autres hôpitaux. Cette clinique adopte une approche globale et structurée non seulement pour rechercher les cancers, mais aussi pour détecter les troubles liés à la protéine M tels que l'amyloïdose de la AL à un stade précoce. L'amyloïdose de la AL est souvent diagnostiquée trop tard, ce qui peut fortement limiter les chances de survie.

Lorsqu'ils sont orientés vers la clinique MGUS, les patients sont examinés de manière approfondie avec des questions spécifiques que les hématologues ne posent généralement pas. Parmi les exemples, on trouve des questions sur la montée d'escaliers (pour évaluer l'état cardiaque) et l'urine mousseuse (qui peut indiquer un syndrome néphrotique). De plus, un ECG sera réalisé en standard et des analyses sanguines et urinaires

approfondies seront réalisées, y compris la détermination du NT-proBNP, un marqueur de la charge cardiaque. Un scanner, une biopsie de moelle osseuse ou une biopsie du tissu adipeux suivront si nécessaire.

Cette approche a donné des résultats frappants. À l'UMC Utrecht, une malignité a été détectée chez 8,6 % des patients référés, et chez 8 patients, l'amyloïdose AL a été diagnostiquée à un stade beaucoup plus précoce avec des lésions cardiaques significativement moindres. Chez la majorité des patients (84-89 %), le MGUS a effectivement été diagnostiqué sans autres anomalies.

#### Politique de suivi : moins c'est mieux

Après le premier examen complet, tous les patients seront de nouveau vus pour des contrôles après six mois. Les patients présentant un MGUS à risque faible ou intermédiaire ne recevront plus de contrôles par la suite. À la place, ils reçoivent des informations écrites détaillées sur le MGUS et les symptômes d'alarme à surveiller. L'objectif est d'enseigner aux patients l'autogestion : ils sont informés des signaux pouvant indiquer une progression, afin qu'ils puissent être eux-mêmes vigilants et contacter leur médecin généraliste ou la clinique ambulatoire en cas de plaisance.

Cette approche évite que le système de santé soit submergé par les bilans de patients qui sont effectivement en bonne santé. Les patients atteints de MGUS à haut niveau intermédiaire ou à haut risque sont examinés chaque année. L'expérience montre que de nombreux patients sont soulagés lorsqu'ils apprennent qu'ils n'ont pas de cancer et qu'aucun autre contrôle n'est nécessaire.

#### Myélome fumant : la phase intermédiaire

Le myélome fumant, également appelé myélome dormant, est un cran de plus sur le spectre entre le MGUS et le myélome multiple actif. La principale frontière entre le MGUS et le myélome fumant se situe à 10 % de plasmocytes monoclonaux dans la moelle osseuse. Au-dessus de 10 %, on parle de myélome brûlant, en dessous de 10 % du MGUS. Une autre limite est une concentration de plus de 30 grammes par litre de protéines M, bien qu'en pratique cela se produise rarement chez les patients ayant moins de 10 % de plasmocytes.

Comme pour le MGUS, les patients atteints de myélome fumant ne présentent par définition aucun symptôme. Dès que les symptômes apparaissent, on parle de myélome multiple actif. Les symptômes classiques sont résumés par l'abréviation CRAB : augmentation du calcium dans le sang (C), lésions rénales (Renal), anémie (Anémie) et maladie osseuse (os). De plus, des critères supplémentaires ont été ajoutés il y a quelques années : plus de 60 % de plasmocytes dans la moelle osseuse, un rapport de chaîne lumineuse libre supérieur à 100, et des lésions focales de la moelle osseuse lors d'une IRM.

Le myélome brûlant est aussi plus courant qu'on ne le pense. L'étude islandaise ISTOP-MM a montré qu'environ 0,5 % de la population de plus de 40 ans souffre de myélome fumant, atteignant près de 1 % chez les personnes de 80 ans et plus. Cependant, le myélome latente est effectivement une malignité et nécessite une surveillance, bien que la fréquence varie selon le profil de risque.

#### Risque de progression du myélome fumant

Le risque de progression du myélome brûlant au myélome multiple actif est plus élevé qu'avec le MGUS, avec une moyenne d'environ 10 % par an. Cependant, encore une fois, le risque n'est pas linéaire. Dans les premières années suivant le diagnostic, le risque est le plus élevé, puis il diminue. Après 10 ans, le risque de progression a fortement diminué, et après 15 ans de myélome fumant, la probabilité que la maladie devienne encore active est très faible.

Cette connaissance est importante car elle signifie que le risque est le plus élevé, surtout dans les premières années après le diagnostic. C'est précisément durant cette période que des contrôles fréquents sont utiles afin de détecter à temps les signes de lésions rénales ou de maladies osseuses. Chez les patients ayant un myélome fumant stable depuis de nombreuses années, la fréquence de la surveillance peut être réduite.

#### Modèles de risque pour le myélome fumant

Divers modèles de risque ont été développés pour le myélome fumant. Le modèle le plus couramment utilisé est le modèle 20-20-20, qui examine trois facteurs : une protéine M supérieure à 20 grammes par litre, une

infiltration de la moelle osseuse de plus de 20 % de plasmocytes, et un rapport de chaîne lumineuse libre supérieur à 20. Les patients remplissant les trois critères appartiennent au groupe à haut risque et ont environ 44 % de chances de progresser vers le myélome actif en deux ans.

Récemment, un nouveau modèle dynamique a été développé : le calculateur de myélome fumant PANGEA. Ce modèle ne prend pas seulement en compte les facteurs statiques, mais examine aussi les changements au fil du temps, tels qu'une augmentation de la protéine M, une augmentation du rapport de la chaîne lumineuse libre, une diminution de la fonction rénale ou une diminution des niveaux d'hémoglobine. Cette approche dynamique semble plus précise que le modèle 20-20-20. Le calculateur PANGEA est accessible au public et peut être utilisé en saisissant des valeurs et des dates. Il est important de s'assurer que les bonnes unités sont utilisées, car des unités différentes sont courantes aux Pays-Bas par rapport aux États-Unis.

### Traitement du MGUS et du myélome latent : un dilemme

La question de savoir si et quand les patients atteints de MGUS ou de myélome latente doivent être traités est complexe. Par définition, ces patients ne présentent aucun symptôme, donc tout traitement doit être évalué par rapport aux effets secondaires potentiels. Il existe deux points de vue différents dans le monde médical.

Une école de pensée croit en un traitement précoce et intensif dans le but de guérir. L'idée est que les plasmocytes sont plus fragiles à un stade précoce et répondent mieux à la thérapie, ce qui augmente les chances de guérison. Cette approche implique souvent la greffe de cellules souches autologues et même des traitements expérimentaux tels que la thérapie par cellules CAR T pour le myélome fumant.

L'autre école de pensée préconise une attitude d'attente et de voir dans le but de contrôler la maladie et de ralentir sa progression, sans exposer les patients à des traitements lourds avec des effets secondaires importants. Ce groupe estime que le traitement ne devrait être commencé qu'en cas de maladie active avec plaintes.

### Aucun traitement pour le MGUS

Il n'existe actuellement aucun traitement approuvé pour le MGUS sans symptômes liés à la protéine M. Une étude récente avec le daratumumab, un anticorps monoclonal couramment utilisé dans le myélome multiple, a montré des taux de réponse élevés dans le MGUS à haut risque, mais les résultats ont été décevants et ne modifient pas la politique. Pour le MGUS, la recommandation demeure : pas de traitement, sauf s'il existe un trouble lié à la protéine M tel que l'amyloïdose de la SLA, la neuropathie ou une maladie rénale. Dans ces cas, un traitement est assuré, généralement par des thérapies similaires à celles pour le myélome multiple.

### L'étude AQUILA : Daratumumab pour le myélome fumant à haut risque

Pour le myélome fumant à haut risque, un traitement a été approuvé par la FDA et l'EMA depuis l'année dernière : le daratumumab. Cette approbation est basée sur l'étude AQUILA, un essai randomisé dans lequel plus de 700 patients ont été dépistés, dont 219 étaient finalement éligibles. Ces patients ont été divisés en deux groupes : un groupe a reçu le daratumumab par voie sous-cutanée pendant trois ans, l'autre groupe a été suivi activement sans traitement.

Le suivi en activité était très intense : examens de laboratoire tous les trois mois, IRM de la colonne vertébrale et du bassin tous les six mois, et un PET-CT annuel. Ce programme de suivi intensif a été appliqué durant les trois premières années. La définition de haut risque dans cette étude s'est écartée du modèle courant 20-20-20 et utilisait ses propres critères. Il s'est avéré que seulement 40 % des participants selon le modèle Mayo 20-20-20 présentaient réellement un risque élevé.

L'étude a montré que le daratumumab ralentissait significativement la progression vers le myélome actif. Dans le groupe daratumumab, environ 16 % des patients ont progressé après deux ans, contre 60 % dans le groupe d'observation. Il y avait également une différence de survie globale en faveur du groupe daratumumab. Cela semble être un avantage important, mais il y a des critiques à l'encontre de l'étude.

### Commentaires critiques sur AQUILA

Un point important de critique est que la progression dans le groupe d'observation consistait principalement en des anomalies relativement légères telles qu'une légère augmentation du calcium (sans plaintes préalables),

une anémie (réversible pendant le traitement) et un rapport de chaîne libre légère accru (sans plaintes). Des complications plus graves comme l'insuffisance rénale étaient rarement observées, et les maladies osseuses étaient également fréquentes dans les deux groupes (environ 16 %).

Un second point de critique concerne le traitement de la progression. Seuls 15 % des patients du groupe d'observation ayant progressé ont reçu un traitement contenant du daratumumab. Ce type de daratumumab fait désormais partie intégrante du traitement de première ligne du myélome multiple actif. En ne donnant pas le daratumumab à ces patients à la progression, il n'est pas clair si l'avantage de survie dans le groupe daratumumab est réellement dû à un traitement précoce, ou simplement au fait que le groupe d'observation n'a pas reçu le traitement optimal après la progression.

Les effets secondaires de la monothérapie au daratumumab étaient principalement la fatigue, des infections des voies respiratoires supérieures (mal de gorge, rhume), la diarrhée, les douleurs osseuses et dorsales, ainsi que l'insomnie. Ces effets secondaires sont relativement légers, mais doivent être pris en compte du fait que les patients n'avaient auparavant pas de plaintes.

### Traitement : personnalisation et considération personnelle

Bien que le daratumumab soit approuvé pour le myélome fumant à haut risque, il n'est pas remboursé dans tous les pays. Aux États-Unis et en Allemagne, le remboursement est relativement facile à organiser, mais ce n'est pas (encore) le cas aux Pays-Bas. Le professeur Minnema souligne que le traitement par daratumumab peut être particulièrement adapté aux patients âgés (par exemple 75 ans ou plus) pour qui retarder la maladie active présente une grande valeur ajoutée. Pour les patients plus jeunes, il est discutable que le traitement précoce avec le daratumumab soit judicieux, car le daratumumab peut également être utilisé plus tard en thérapie combinée dans les maladies actives, avec de meilleurs résultats.

La décision de traiter ou non doit donc toujours être prise sur mesure, en tenant compte à la fois du profil de risque de la maladie et des circonstances personnelles du patient.

### Perspectives futures et recherches

Dans les années à venir, il y aura plus de clarté sur les patients atteints de MGUS ou de myélome latent réellement bénéficiant d'un traitement. Un développement important est l'étude « No More MGUS » menée par Bruno Paiva d'Espagne. Cette étude vise dès le départ à déterminer quels patients ont une variante véritablement bénigne du MGUS et lesquels ne l'ont pas, afin que les patients n'aient pas à être suivis inutilement pendant des années.

De plus, des études sont en cours avec d'autres traitements, tels que les anticorps bispécifiques (par exemple le linvoseltamab) et même la thérapie par cellules CAR T pour le MGUS à haut risque et le myélome fumant. Ces traitements sont très puissants et offrent des taux de réponse élevés, mais sont également associés à des effets secondaires importants. La question demeure de savoir s'il est judicieux d'utiliser de telles thérapies chez des patients sans plaintes, ou si une utilisation stratégique est plus efficace plus tard dans le cours de la maladie.

La recherche islandaise ISTOP-MM devrait apporter une contribution importante à la réponse à ces questions. Dans cette étude, les patients porteurs d'une protéine M seront divisés en trois groupes : un groupe qui ne sera pas informé de la protéine M, un groupe qui recevra un suivi hématologique standard, et un groupe qui sera suivi très intensivement par une intervention précoce aux signes de progression. L'objectif est d'étudier si une intervention précoce peut sauver des vies et stopper la progression.

### Messages clés pour les patients et les proches

Le MGUS est un variant bénin chez la plupart des personnes qui ne nécessite pas de traitement et ne conduit pas à la maladie. Il est très important de prêter attention dès le départ aux troubles liés à la protéine M, en particulier l'amyloïdose de la SLA, car ils sont souvent diagnostiqués trop tard.

Le myélome brûlant est une malignité et nécessite un contrôle, mais le risque de progression diminue plus la maladie reste stable longtemps. Après cinq ans, le risque est nettement plus faible, et les patients peuvent se

sentir quelque peu rassurés par cela. Les patients à haut risque peuvent être éligibles à un traitement par daratumumab, mais cela doit être soigneusement pris en compte en fonction de l'âge, de la santé et des préférences personnelles.

Ce qui suit s'applique à tous les patients : en progression vers un myélome multiple actif, des thérapies combinées puissantes sont désormais utilisées avec d'excellents résultats. Pour les patients plus jeunes, la greffe de cellules souches autologues peut faire partie du traitement. Les progrès dans le traitement du myélome multiple sont énormes : il n'y a trente ans qu'il n'y avait que la greffe de cellules souches disponible, on parle même aujourd'hui d'un remède.

#### Aspects psychosociaux et autonomisation du patient

Lors de la ronde de questions, on a également porté attention à l'impact psychologique d'un diagnostic tel que le MGUS ou le myélome brûlant. L'étude islandaise montre que les patients ne se sentent généralement pas plus alourdis par le diagnostic, mais se sentent plutôt rassurés car ils sont désormais en cours de contrôle. Cependant, d'autres études menées dans des populations hospitalières ont montré des niveaux accrus d'anxiété, de dépression et de troubles du sommeil.

Il est donc très important que les patients reçoivent de bonnes informations compréhensibles sur leur état et qu'ils sachent quels signaux d'alarme sont importants. En informant les patients de symptômes tels que des douleurs osseuses persistantes, de l'anémie, des infections récurrentes ou d'autres signes de progression, ils peuvent eux-mêmes rester alertes et demander de l'aide rapidement. Cette forme d'autonomisation des patients peut aider à alléger la charge sur les soins de santé tout en améliorant la qualité des soins.

#### Remarques finales

La présentation du professeur Minnema a offert un portrait clair et nuancé du MGUS et du myélome brûlant. Ces affections sont beaucoup plus fréquentes qu'on ne le pense souvent, mais heureusement, la plupart des cas restent stables sans évolution vers la maladie active. Grâce à une attention soutenue aux troubles liés à la protéine M, à une évaluation des risques bien réfléchie et à une utilisation réfléchie de nouveaux traitements, les patients peuvent être guidés de manière optimale. Dans les années à venir, la recherche apportera plus de clarté sur qui bénéficie ou non du traitement, ainsi que sur la meilleure façon d'informer et de soutenir les patients, sans examens médicaux inutiles ni crainte.

Il est important que les patients, les proches et les autres souffrants sachent que le MGUS et le myélome fumant sont dans la plupart des cas bien gérables et que des traitements efficaces sont disponibles en cas de progression. Restez vigilant face aux symptômes alarmants, posez des questions à vos professionnels de santé et utilisez les informations disponibles pour prendre le contrôle de votre propre santé.

 Jan Walschap