

Une cause souvent sous-diagnostiquée

Diarrhée dans le traitement du myélome multiple?

Dr méd. Corina Kaufmann^a, Dr méd. Christoph Knoblauch^a, Dr méd. Kristin Zeidler^{a,b}, Dr méd. Axel Rüfer^b

LUKS Gruppe: ^aKlinik Allgemeine Innere Medizin, Spital Nidwalden, Stans; ^bKlinik für Hämatologie, Luzerner Kantonsspital, Luzern

Description de cas

Une patiente de 79 ans souffrant de dyspnée d'effort croissante et de sueurs nocturnes nous est adressée par son médecin de famille après que des analyses de laboratoires aient mis en évidence la présence d'une paraprotéinémie. Hormis une cardiopathie hypertensive, la patiente ne présentait pas de maladies préexistantes à l'anamnèse.

Question 1: Quels sont les symptômes typiques d'un myélome multiple nécessitant un traitement?

- a) Douleurs osseuses
- b) Baisse des performances physiques
- c) Symptômes B (sueurs nocturnes, fièvre inexpliquée >38 °C, perte de poids involontaire de >10% en l'espace de 6 mois)
- d) Perte de cheveux
- e) a–c

En Suisse, environ 620 personnes déclarent chaque année un myélome multiple (MM), et 50% d'entre elles ont plus de 70 ans au moment du diagnostic. Les hommes sont 1,6 fois plus touchés que les femmes [1]. Le MM désigne une prolifération néoplasique de cellules plasmatisques dans la moelle osseuse avec mise en évidence d'une paraprotéine (immunoglobuline monoclonale) ou de ses fragments (chaînes légères libres monoclonales) dans le sang périphérique et/ou dans l'urine (protéine monoclonale [protéine M]) [2]. En raison de son évolution souvent asymptomatique initialement, le MM est souvent découvert de manière fortuite. La cause des douleurs osseuses, en particulier, est souvent méconnue au stade précoce de la maladie. L'association de symptômes classiques et de valeurs de laboratoire pathognomoniques (hypercalcémie, créatinine accrue, anémie, protéine M à l'électrophorèse des protéines sériques avec immunofixation, chaînes légères libres monoclonales dans le sérum et/ou l'urine) fait suspecter la présence d'un MM. Pour confirmer le diagnostic, une analyse de la moelle osseuse est nécessaire. Le traitement du myélome peut avoir comme effet indésirable la chute de cheveux, ce qui est toutefois peu courant avec les nouvelles substances telles

que les inhibiteurs des protéasomes ou les immunomodulateurs.

L'analyse de la moelle osseuse de notre patiente a mis en évidence 10% de cellules plasmatisques clonales. De plus, le sérum présentait une paraprotéinémie de type IgG kappa de 27,8 g/l et un quotient pathologique de chaînes légères libres kappa/lambda de 80 (norme: 0,26–1,65). La tomographie du corps entier n'a montré aucune ostéolyse. La synthèse de ces résultats a permis de poser le diagnostic de myélome multiple indolent (ou «smoldering multiple myeloma» [SMM]). Une stadification selon Durie et Salmon, correspondant à l'International Staging System (ISS) et sa révision (R-ISS) est établie de façon formelle uniquement pour le MM.

Question 2: Quelle déclaration sur le SMM n'est pas juste?

- a) Il est possible de mettre en évidence ≥ 30 g / l de protéine monoclonale (IgG ou IgA) dans le sérum ou ≥ 500 mg/24 h dans l'urine.
- b) Le pourcentage des cellules plasmatisques clonales dans la moelle osseuse est de 10–60%.
- c) Un traitement est impératif.
- d) Le SMM est un stade précoce du MM qui se distingue de ce dernier par l'absence d'amyloïdose AL, de critères CRAB et/ou SLiM (tab. 1).
- e) La progression à 5 ans se situe, en fonction de la valeur de départ (>10% de cellules plasmatisques dans l'analyse de la moelle osseuse, protéine M >30 g/l, quotient de chaînes légères libres <0,125 ou >8), entre 25 et 76% [5].

Le SMM ne nécessitant pas un traitement se caractérise par une protéine M dans le sérum et/ou l'urine ainsi que par la présence de 10–60% de cellules plasmatisques clonales dans la moelle osseuse, toutefois encore sans atteinte des organes cible au sens des critères CRAB, sans biomarqueurs au sens des critères SLiM, et sans amyloïdose AL (amyloïde des chaînes légères) ([4]; tab. 1). Un contrôle clinique et via des analyses de laboratoire en fonction du profil de risque est indiqué tous les 3–6 mois.

L'apparition des critères CRAB et/ou SLiM constitue en revanche toujours une indication de traitement. En effet, ces critères sont l'expression d'une maladie de stade



Corina Kaufmann

Tableau 1: Les critères CRAB définissant le myélome du «International Myeloma Working Group» (IMWG) ont été actualisés en 2014 et élargis avec les critères SLiM (d'après [4]).

| Critères CRAB | |
|----------------------------------|---|
| C («calcium») | Hypercalcémie: calcium sérique >0,25 mmol/l au-dessus de la norme supérieure ou >2,75 mmol/l |
| R («renal insufficiency») | Insuffisance rénale: créatinine sérique >173 µmol/l ou DFG <40 ml/min |
| A («anemia») | Anémie: concentration d'hémoglobine <100 g/l ou plus de 20 g/l sous la norme inférieure |
| B («bone lesions») | Lésions osseuses: ≥1 lésion ostéolytique (à la TDM ou TEP/TDM) |
| Critères SLiM | |
| S («sixty») | Infiltration de cellules plasmiques dans la moelle osseuse >60% |
| Li («light chain») | Ratio concentration accrue de chaînes légères libres impliquées / concentration de chaînes légères non impliquées ≥100, la concentration de chaînes légères libres impliquées devant être ≥100 mg/l |
| M («MRI») | >1 lésion focale lors de l'IRM du corps entier, la taille doit être ≥5 mm |

TDM: tomodensitométrie; DFG: débit de filtration glomérulaire; IRM: imagerie par résonance magnétique; TEP: tomographie par émission de positons.

déjà avancé. Il convient donc d'établir dès que possible un traitement d'induction. Une présentation détaillée du traitement n'est pas l'objet du présent article.

Mais revenons à notre cas: 6 mois après la pose du diagnostic et une stratégie basée sur la surveillance et l'attente, la fonction rénale de la patiente s'est progressivement dégradée (hausse de la créatinine d'initialement 90 µmol/l [débit de filtration glomérulaire, DFG de 55 ml/min] à 108 µmol/l [DFG 45 ml/min]). Ainsi, il ne s'agissait par définition pas encore d'un MM symptomatique. En raison de la progression de l'insuffisance rénale, et dans l'hypothèse d'une étiologie paraprotéïnémique, un traitement d'induction a toutefois été débuté. Selon le souhait de la patiente et en l'absence d'autres critères SLiM/CRAB, le régime médicamenteux ne comprenait que de la dexaméthasone (20 mg par semaine par voie orale) ainsi que de l'acide acétylsalicylique (AAS; 100 mg par jour par voie orale) en prophylaxie primaire. Ce traitement a permis d'obtenir une rémission partielle de plusieurs mois et une amélioration de la fonction rénale.

A la suite d'une pause thérapeutique de 2 mois, une progression de la maladie avec élévation de la valeur de paraprotéine IgG kappa à 16 g/l et une leucocytopénie ont été enregistrées.

Suite à cela, un traitement par dexaméthasone (20 mg par semaine par voie orale) et lénalidomide à dose réduite (10 mg par jour par voie orale aux jours 1 à 21, puis pause aux jours 22 à 28, en cycles de 28 jours se répétant) a été initié. Après 4 mois, une diarrhée aqueuse non sanglante est apparue. Celle-ci a persisté durant 14 semaines, présentait une fréquence allant jusqu'à 10 fois par jour et survenait principalement après la prise d'aliments. La patiente était toujours afebrile et l'examen clinique de l'abdomen était sans particularité. Les analyses de laboratoire n'ont jamais mis en évidence de paramètres inflammatoires élevés. Outre le traitement du myélome mentionné, la patiente prenait de l'AAS, du pantoprazole et une préparation à base de calcium.

Question 3: Quelles sont les étapes thérapeutiques et diagnostiques judicieuses?

- a) Tentative d'arrêt des médicaments
- b) Clarification d'une cœliaquie
- c) Analyse bactériologique des selles
- d) Coloscopie
- e) Toutes les réponses précédentes

Une tentative d'arrêt du lénalidomide sur 6 semaines ainsi qu'une interruption de tous les autres médicaments n'a entraîné aucune amélioration des symptômes. Il n'y avait aucun signe de cause endocrinologique. Les analyses bactériologiques des selles étaient sans particularité (pas de mise en évidence de *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Yersinia*, *Clostridioides*). La coloscopie a permis des observations normales sur le plan macroscopique et histologique. De plus, les analyses de laboratoire et l'endoscopie n'ont révélé aucun signe de présence d'une cœliaquie.

Question 4: Quelle considération semble le plus plausible en ce qui concerne le diagnostic différentiel?

- a) Malabsorption des acides biliaires
- b) Maladie inflammatoire chronique de l'intestin
- c) Infection bactérienne ou virale
- d) Diarrhée comme manifestation d'une atteinte d'organes cible
- e) Intolérance alimentaire

Au vu des observations sans particularité lors des examens et de l'anamnèse négative en ce qui concerne les pathologies gastro-intestinales et les allergies, la suspicion s'est portée sur un pathomécanisme d'origine médicamenteuse.

La plupart des patientes et patients atteints de MM présentent des signes d'atteinte d'organes cible liée à une paraprotéïnémie et correspondant aux critères CRAB déjà mentionnés. La prolifération de cellules plasmiques néoplasiques peut entraîner un déplacement de

l'hématopoïèse normale dans la moelle osseuse, ce qui peut provoquer une anémie mais aussi d'autres cytopénies avec tendance aux infections et aux hémorragies. La diarrhée comme seule expression d'une lésion d'organe cible en cas de MM n'a, à l'exception d'amyloïde AL dans le tractus gastro-intestinal, pas été décrite jusqu'à présent; celle-ci est généralement mise en lien avec le traitement [6]. Dans l'information professionnelle du lénalidomide, la diarrhée est mentionnée comme effet indésirable potentiel du traitement d'association par dexaméthasone ayant une fréquence de 14,2%.

Le modèle de la malabsorption des acides biliaires (MAB) livre une explication physiopathologique intéressante. Dans une étude de Pawlyn et al. [7], 12 personnes atteintes de MM et souffrant de diarrhées persistantes après avoir commencé le traitement par lénalidomide ont fait l'objet d'examens systématiques entre 2011 et 2013. Chez 9 d'entre elles, une MAB sévère a été mise en évidence. Par conséquent, et conformément aux recommandations du «Institute of Cancer Research» britannique, nous avons établi un traitement empirique par cholestyramine, un chélateur des sels biliaires (4 g, 2-4 fois par jour, 3-4 heures après les repas).

Chez notre patiente, la prise du chélateur des sels biliaires associée à un régime pauvre en graisses a entraîné une réduction de la fréquence des selles à une fois par jour.

Discussion

Malabsorption des acides biliaires

Question 5: Quelle déclaration ne s'applique pas à la MAB?

- a) Chez les patientes et patients souffrant de diarrhée persistante avec le traitement, une MAB devrait être envisagée comme diagnostic différentiel et traitée de façon empirique.
- b) La diarrhée osmotique survient car la perte physiologique journalière d'acides biliaires de 0,5 g est dépassée.
- c) Le diagnostic doit être obtenu par scintigraphie au SeHCAT.
- d) Le chélateur des sels biliaires et un régime pauvre en graisses entraînent généralement une rapide amélioration des troubles.
- e) En principe, on distingue trois types de MAB.

La MAB (également appelée syndrome de perte d'acide biliaire, ou «bile acid malabsorption» [BAM] en anglais) est une cause souvent méconnue et donc sous-diagnostiquée de diarrhée chronique [8]. Il s'agit d'un trouble de la circulation entérohépatique des acides biliaires avec absence d'absorption des acides biliaires en circulation dans l'iléum terminal. La perte physiologique journalière d'acides biliaires est en général de seulement 1-3% (env. 0,5 g). Le dépassement de cette valeur entraîne une diarrhée aqueuse en raison de l'action osmotique.

Dans le cadre d'études cliniques, ce diagnostic est posé par scintigraphie réalisée avec un traceur radioactif (SeHCAT). Ce procédé n'est toutefois pas utilisé de façon routinière; en Suisse, cet examen n'est réalisé qu'au sein de l'hôpital universitaire de Berne. Lors de celui-ci, la personne à examiner ingère un sel biliaire radiomarqué. Au bout d'une semaine, la rétention est mesurée à l'aide d'une gamma-caméra. Une valeur de rétention de <10% indique un problème d'absorption et la présence d'une MAB. Le traitement de la MAB consiste en l'administration de chélateurs des sels biliaires (cholestyramine) et le respect d'un régime pauvre en graisses.

Il existe trois types de MAB: dysfonctionnement iléal et absorption perturbée (par ex. en cas de maladie de Crohn; *type 1*), primaire ou idiopathique (absence de signes de troubles fonctionnels gastro-intestinaux; *type 2*), dans le cadre d'autres affections gastro-intestinales (celiaquie, sur-colonisation bactérienne, pancréatite chronique; *type 3*).

Une composante moléculaire, en plus de mécanique (résection iléale), est discutée en tant que cause de la MAB, en particulier dans le type 2. Le «fibroblast growth factor 19» (FGF-19) est produit dans l'iléum et régule la biosynthèse des acides biliaires via réaction négative (fig. 1). Des valeurs sériques réduites de FGF-19 ont été mises en évidence chez les personnes atteintes de MAB de type 2 [9].

Comme mentionné précédemment, les troubles ont cessé chez notre patiente suite au traitement par chélateurs des sels biliaires et au régime pauvre en graisses. On peut donc supposer qu'une MAB était ici responsable de la diarrhée. Le rôle potentiel du lénalidomide comme déclencheur ne peut être qu'une spéculation. A la différence de la population d'étude de Pawlyn et al. [7], dans laquelle les malades atteints de MM ont développé une diarrhée avec le traitement, les troubles ont dans notre cas persisté encore plusieurs semaines après l'arrêt du traitement. On peut donc émettre des hypothèses quant à l'existence possible d'une influence moléculaire durable de la réponse négative du FGF-19. Cependant, il n'y a jusqu'à présent aucune donnée sur le sujet, et en particulier pas de mesures des taux de FGF-19 sous traitement.

Le lénalidomide est un immunomodulateur qui inhibe la prolifération des cellules hématopoïétiques et l'angiogenèse, et stimule les cellules T ainsi que les cellules tueuses naturelles (NK). Dans les études cliniques, un traitement d'association par dexaméthasone a entraîné un allongement significatif de la survie sans progression et de la survie globale dans tous les stades du MM [10]. Les effets indésirables connus sont la myélosuppression avec cytopénies, les éruptions cutanées et les crampes musculaires ainsi que les troubles gastro-intes-

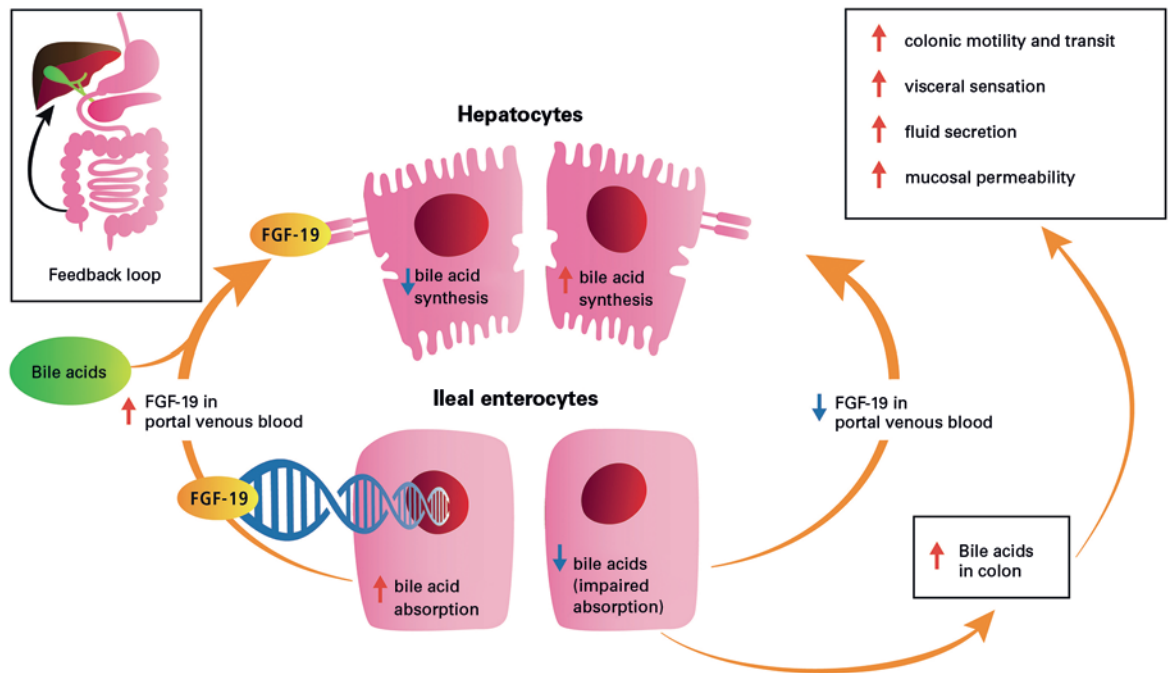


Figure 1: Circulation entéro-hépatique des acides biliaires (modifié d’après [11]: Camilleri M. Physiological underpinnings of irritable bowel syndrome: neurohormonal mechanisms. *J Physiol.* 2014;592(14):2967–80. Copyright © 2019 John Wiley and Sons, modifié par Rahel Meyer; modification et reproduction avec l’aimable autorisation de John Wiley and Sons, transmis par Copyright Clearance Center, Inc. [«CCC»]).

Les entérocytes iléaux absorbent les acides biliaires grâce à des récepteurs spécifiques (non représentés). Au niveau intracellulaire, cela augmente la synthèse du FGF-19. Le FGF-19 dans le système veineux portal freine la synthèse hépatocytaire des acides biliaires. En revanche, une absorption réduite des acides biliaires ou un trouble de la synthèse iléale du FGF-19 entraîne de faibles taux de FGF-19 dans le sang veineux portal, et ainsi une synthèse accrue des acides biliaires. Une concentration élevée d’acides biliaires dans le côlon a pour conséquence une motilité accrue avec accélération du transit dans le côlon, une activation de la sensibilité viscérale et la sécrétion de liquides. FGF-19: «fibroblast growth factor 19».

tinoux. La diarrhée aqueuse en tant que grave réaction médicamenteuse indésirable (un événement indésirable médicamenteux [EIM] de degré 3 d’après «Common Terminology Criteria for Adverse Events» [CTCAE]), comme chez notre patiente, n’a pour le moment pas encore été documentée. Les événements thromboemboliques tels que la thrombose veineuse profonde ou les embolies pulmonaires sont redoutés, en particulier en association avec la dexaméthasone. En fonction des études, leur incidence se situe entre 5% et 15% [10], raison pour laquelle l’administration supplémentaire d’un anticoagulant est recommandée.

tion de la qualité de vie, cela entraîne souvent une réduction ou une interruption de la prise de médicaments, avec pour conséquence une baisse de l’efficacité thérapeutique.

Chez les malades atteints de MM et souffrant de diarrhée persistante avec le traitement, une malabsorption des acides biliaires doit être envisagée comme diagnostic différentiel et traitée de façon empirique. Un chélateur des sels biliaires et un régime pauvre en graisses entraînent généralement une rapide amélioration des troubles.

Take Home Message

Dans le traitement des maladies hémato-oncologiques, la diarrhée est un EIM fréquent. En raison de la limita-

Informed consent

Un consentement éclairé écrit est disponible pour la publication.

Disclosure statement

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d’intérêts potentiels.

Références

La liste complète des références est disponible dans la version en ligne de l’article sur <https://doi.org/10.4414/fms.2022.08914>.

Correspondance:
Dr méd. Corina Kaufmann
Klinik für Innere Medizin
Spital Nidwalden AG
LUKS Gruppe
Ennetmooserstrasse 19
CH-6370 Stans
corina.kaufmann[at]luks.ch

Réponses:

Question 1: e. Question 2: c. Question 3: e. Question 4: a. Question 5: c.