

Myélome multiple révélé par deux infections invasives à *Streptococcus pneumoniae* : à propos d'un cas

A case of multiple myeloma revealed by two invasive Streptococcus pneumoniae infections

M. Vandeputte¹, G. Bentea¹, M. Tole², L. Mekkaoui³, Y. Miendje³, C. Jacquy⁴ et N. Dauby⁵

¹Service de Médecine interne, ²Service des Urgences, ³Service de Microbiologie, Laboratoire hospitalier universitaire de Bruxelles (LHUB-ULB), ⁴Service d'Hématologie,

⁵Service des Maladies infectieuses, CHU Saint-Pierre, Université libre de Bruxelles (ULB)

RESUME

Nous rapportons ici le cas d'un patient de 45 ans ayant présenté 2 infections invasives à Streptococcus pneumoniae en 9 mois (deux bactériémies, associées à une pneumonie puis une méningite). Après le 2^{ème} épisode, le bilan à la recherche d'un éventuel déficit immunitaire a mené au diagnostic d'un myélome multiple, pathologie inhabituelle à cet âge. Bien que les infections à S. pneumoniae soient une complication fréquente du myélome multiple, il est inhabituel qu'elles mènent au diagnostic. Les mécanismes de cette plus grande susceptibilité aux germes encapsulés tels que S. pneumoniae lors du myélome multiple sont discutés. En pratique clinique, ce cas nous permet de rappeler que la survenue d'au moins deux infections bactériennes sévères est un critère de réalisation d'un bilan à la recherche d'un déficit immunitaire.

Rev Med Brux 2018 ; 39 : 454-7

Doi : 10.30637/2018.17-105

ABSTRACT

We here report the case of a 45-year-old patient who presented 2 invasive infections with Streptococcus Pneumoniae in 9 months period (two bacteriemias, associated with pneumonia then meningitis), in which the workup of a possible immunodeficiency led to the diagnosis of multiple myeloma, an usual pathology at this age. Although S. Pneumoniae infections are a frequent complication of multiple myeloma, they do not usually lead to its diagnosis. The mechanisms of this greater susceptibility to encapsulated germs as S. pneumoniae in multiple myeloma are discussed. In clinical practice, this case reminds us that the occurrence of at least two severe bacterial infections is a criterion to perform a search for immunodeficiency.

Rev Med Brux 2018 ; 39 : 454-7

Doi : 10.30637/2018.17-105

Key words : multiple myeloma, Streptococcus pneumoniae, immunodeficiency, meningitis, pneumonia

INTRODUCTION

Streptococcus pneumoniae possède de nombreux facteurs de virulence, dont certains lui confèrent une résistance à l'opsonisation et à la phagocytose^{1,2}. L'immunité humorale est donc primordiale dans le contrôle des infections ou de la colonisation par ce microorganisme. Le myélome

multiple (MM), hémopathie maligne consistant en une prolifération de plasmacytes sécrétant une immunoglobuline monoclonale, provoque une altération de cette immunité par divers mécanismes. Les patients souffrant d'un myélome multiple présentent donc plus d'infections bactériennes à germes encapsulés, dont *S. Pneumoniae*^{3,4}. Parfois, l'infection peut même révéler le diagnostic de MM⁵. Nous rapportons ici le cas d'un

jeune patient ayant présenté 2 infections à *S. pneumoniae* en 9 mois, chez qui le bilan mènera au diagnostic de MM.

CAS CLINIQUE

Il s'agissait d'un patient de 45 ans, d'origine nigériane et vivant en Belgique depuis 10 ans. Il consultait aux urgences pour toux avec expectorations verdâtres depuis 10 jours, dyspnée de stade III et douleurs latérothoraciques gauches. Il présentait comme antécédent principal une hépatite B chronique active (Ag HBs+) non suivie. Il ne prenait aucun traitement. L'auscultation pulmonaire révélait des râles crépitants en base gauche. Une biologie (comprenant la numération et formule sanguine, la fonction rénale, un ionogramme et les enzymes hépatiques) montrait un syndrome inflammatoire (CRP à 91,4 mg/L (N < 10)), sans autre anomalie notable. Une radiographie du thorax mettait en évidence un foyer de condensation pulmonaire au niveau du lobe inférieur gauche. Un traitement par Amoxicilline-Clavulanate intraveineux (IV) était initié, avec une bonne évolution. Un *S. pneumoniae* (sérotipe 33) sensible à la pénicilline était isolé des hémocultures et de la culture des expectorations. Le vaccin conjugué anti pneumococcique (Prevenar13®) était prescrit, mais non effectué par le patient.

Neuf mois plus tard, le patient était amené à l'hôpital par le SMUR pour un tableau de diminution de l'état de conscience en aggravation depuis 2 jours, avec pyrexie objectivée jusqu'à 38°C. A l'examen physique, on retrouvait un patient stuporeux et pyrétique. A la prise de sang, on notait un important syndrome inflammatoire (CRP à 174,7 mg/l) et une insuffisance rénale aiguë de stade I. Une heure après son arrivée, le patient a présenté une crise tonicoclonique avec état de mal persistant. Aucune lésion aiguë n'était retrouvée au scanner cérébral. Une ponction lombaire ramenait un liquide trouble comportant 300 éléments nucléés/ μ l (213 polynucléaires neutrophiles (N < 2)) avec hypoglycorachie (0,2 mg/dl, N 45-80) et hyperprotéinorachie (6,80 g/l, N 0,15-0,45). Un traitement empirique IV par Ceftriaxone 2 g 2x/j, Ampicilline 2 g

6x/j et Dexaméthasone 10 mg 4x/j était initié. Un *S. pneumoniae* multisensible (sérotipe 24) était isolé à la culture du liquide céphalorachidien et des hémocultures. L'évolution du patient était satisfaisante, avec une récupération neurologique quasi complète.

Vu la survenue de 2 infections invasives à *S. pneumoniae* dans un court laps de temps, un trouble immunitaire était recherché après résolution de l'épisode infectieux aigu. Une anamnèse à la recherche d'infections à répétition dans l'enfance ou au sein de la famille se révélait peu concluante. La biologie ne montrait pas de cytopénie ni de déficit des fonctions hépatique ou rénale. La sérologie VIH était négative. Un immunophénotypage sanguin ne démontrait aucune cytopénie ou population clonale. Un dosage des immunoglobulines montrait une hypogammaglobulinémie à IgA (0,3 g/l (N0,7-4,0)) et IgM (0,14 g/l (0,4-2,3)) avec une hypergammaglobulinémie majeure à IgG (45,44 g/l (N7,00-16,00)). L'électrophorèse des protéines sériques détectait un pic dans la zone gamma mesuré à 36,9 g/l. L'immunofixation identifiait une IgG Kappa monoclonale et des chaînes kappa libres. Un myélogramme réalisé sur une biopsie de moelle osseuse montrait 45,9 % de plasmocytes dont l'immunophénotypage confirmait la monoclonalité kappa. Un PET-CT ne montrait pas de lésion osseuse, mais une IRM rachidienne révélait une lésion d'allure myélomateuse en L2. L'association de > 10 % de plasmocytes monoclonaux dans la moelle osseuse (CD45+, CD38+, CD138+, CD56+, CD117+ mais CD19 et CD22 -), d'une anémie normocytaire arégénérative et d'une lésion osseuse nous a permis d'établir le diagnostic de myélome multiple à IgG kappa (tableau 1).

DISCUSSION

Les infections bactériennes sont une complication fréquente du MM et/ou de ses traitements. Néanmoins, elles ne constituent le premier élément menant à son diagnostic que dans 13 à 15 % des cas⁵⁻⁷. Une revue de la littérature de 2009 avait identifié et analysé 17 cas d'infections menant au diagnostic de MM⁵. Les infections les plus fréquentes étaient musculo-

Tableau 1 : Critères diagnostiques du myélome multiple, révisés en 2014 par l'International Myeloma Working Group.

Critère obligatoire +	> 10 % de plasmocytes dans la moelle osseuse
SOIT \geq 1 des suivants (CRAB)	<ul style="list-style-type: none"> - HyperCalcémie > 2,75 mmol/l ou à > 0,25 mmol/l de la limite haute des valeurs de références - Insuffisance Rénale DFG < 40 ml/min ou créatinine sérique > 2 mg/dl - Anémie < 10,0 g/dl d'Hb ou à > 2 g/dl de la limite basse des valeurs de références - Lésions osseuses (Bone) \geq 1 Lésion ostéolytique/tassement vertébral pathologique observé au CT/IRM/PET-CT
SOIT \geq 1 des suivants (biomarqueurs de malignité)	<ul style="list-style-type: none"> - > 1 lésion osseuse focale à l'IRM - Plasmocytose médullaire > 60 % - Ratio chaînes légères libres impliquées (= monoclonales) / non impliquées \geq 100

Source : Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV *et al.* International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):e538-48.
DFG = débit de filtration glomérulaire ; Hb = hémoglobine

squelettiques (47 % - 35 % d'arthrites, principalement du genou) puis pulmonaires (29 %), suivies des méningites (12 %). Le germe le plus fréquemment isolé était le *S. pneumoniae* (65 % des cas) avec présence d'une bactériémie dans 80 % des cas. A noter que les bactéries les plus fréquemment rencontrées sont des coques Gram positif, contrairement aux contextes d'immunodépression provoquée par une chimiothérapie où on retrouve plus fréquemment des infections à bacilles Gram négatif⁵.

L'association du *S. pneumoniae* avec le MM est la conséquence d'un échappement aux systèmes immunitaires inné et acquis par le germe lui-même, lié à sa virulence^{1,2}. Celle-ci résulte de sa capsule polysaccharidique (favorisant la pénétration dans le mucus et lui permettant d'échapper à l'opsonisation par le complément (C3b) ou la partie Fc des IgG), de différentes molécules d'adhésion (permettant l'adhérence sur de nombreux supports et l'échappement à la réponse immunitaire innée), de la pneumolysine (inhibant l'action des phagocytes, des cils bronchiques et la synthèse des CD4) ou encore de l'autolysine (action " autocrine " clivante permettant la libération de divers composants pro-inflammatoires de la paroi). Un déficit immunitaire augmente donc, avec d'autres facteurs (sexe, maladies chroniques (insuffisance rénale/hépatique/cardiaque), âge, splénectomie, consommation d'alcool/tabac/cocaïne), la fréquence et la gravité des infections à *S. pneumoniae*⁸.

D'autre part, les cellules myélomateuses, par le climat cytokinique qu'elles provoquent et leurs interactions avec les autres éléments de la moelle osseuse, favorisent cette immunodéficience. Ceci concerne principalement l'immunité humorale et innée, en entraînant une diminution du nombre et de l'activation de plasmocytes sains, une diminution de la production, de l'activation et de la migration des polynucléaires neutrophiles ainsi qu'une diminution de

l'activité des cellules présentatrices d'antigène^{3,4}.

Notre cas permet d'illustrer cette association en exposant la survenue de deux infections à germe encapsulé dans un laps de temps réduit chez un patient sans facteur de risque associé (tel que décrit plus haut). L'absence de symptômes évocateurs de myélome (tableau 1) à la lumière du lien précédemment démontré entre ces 2 pathologies, nous permet de rappeler au lecteur que la survenue d'au moins deux infections bactériennes sévères (ostéite/arthritis/méningite/cellulite/septicémie) est un des critères imposant la réalisation d'un bilan à la recherche d'une immunodéficience (primaire ou secondaire, voir tableau 2) et ce sans notion de temps⁹. La fréquence des infections chez les patients atteints de MM est telle qu'elle avait d'ailleurs été jadis proposée comme critère diagnostique¹⁰, mais fut finalement abandonnée car trop peu spécifique.

Notons que les sérotypes présentés par le patient ne sont pas inclus dans le vaccin Prevenar[®] (qui ne couvre que 13 sérotypes) et que seul le sérotype 33 est couvert par le vaccin Pneumo23[®]. Il nous semble toutefois important de rappeler au clinicien que ceci est une exception : l'association du Prevenar13 et Pneumo23 couvre en effet les sérotypes responsables de plus de 90 % des infections à *S. pneumoniae* et est donc systématiquement indiqué chez les patients souffrant d'un myélome multiple. De manière générale, le Conseil supérieur de la Santé belge recommande la vaccination antipneumococcique en cas de risque accru d'infection pneumococcique (trouble immunitaire, asplénie, drépanocytose), de comorbidité chronique (cardiaque, pulmonaire, hépatique ou rénale) ou systématiquement au-delà de 65 ans.

CONCLUSION

Notre objectif en exposant l'interconnexion entre

Tableau 2 : Bilan à réaliser en cas de suspicion d'immunodéficience secondaire (par exemple dans le contexte d'infections répétées).	
Anamnèse	Antécédents Caractéristiques des infections (type, site, sévérité) Exposition à des agents extérieurs Autres symptômes
Examen physique	Recherche attentive de foyers infectieux, adénopathies, séquelles d'infections, signes de cytopénie...
Biologie usuelle	Hémato (cytopénie ?) Chimie (dysfonction rénale/hépatique ?) Sérologies (HIV) Dosage immunoglobuline Typage lymphocytaire sanguin Electrophorèse des protéines Bilan auto-immun
Biologie spécifique/analyses avancées	Fonction des anticorps/compléments Fonction lymphocytaire Dosage des cytokines Détermination HLA Analyses de la fonction immunitaire <i>in vitro</i> Cytotoxicité (T, NK)
Ponction ou biopsie de moelle osseuse	Myélogramme, immunophénotypage, caryotype

l'infection à *S. pneumoniae* et le MM, est de rappeler que sa survenue doit faire suspecter la présence de ce dernier. Plus globalement et pratiquement, la survenue d'infections répétées exige un bilan d'immunodéficience tel que décrit dans le tableau 2.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kadioglu A, Weiser JN, Paton JC, Andrew PW. The role of *Streptococcus pneumoniae* virulence factors in host respiratory colonization and disease. *Nat Rev Microbiol.* 2008;6(4):288-301.
2. Tuomanen EI, Austrian R, Masure HR. Pathogenesis of Pneumococcal Infection. *N Engl J Med.* 1995;332(19):1280-4.
3. Pratt G, Goodyear O, Moss P. Immunodeficiency and immunotherapy in multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2007;138(5):563-79.
4. Tete SM, Bijl M, Sahota SS, Bos NA. (Consulté le 18/05/17). Immune Defects in the Risk of Infection and Response to Vaccination in Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance and Multiple Myeloma. *Front Immunol.* 2014;5: 257. doi: 10.3389/fimmu.2014.00257
5. Kalambokis GN, Christou L, Tsianos EV. Multiple myeloma presenting with an acute bacterial infection. *Int J Lab Hematol.* 2009;31(4):375-83.
6. Blimark C, Holmberg E, Mellqvist UH, Landgren O, Björkholm M, Hultcrantz M *et al.* Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. *Haematologica.* 2015 Jan;100(1):107-13.

7. Savage DG, Lindenbaum J, Garrett TJ. Biphasic pattern of bacterial infection in multiple myeloma. *Ann Intern Med.* 1982;96(1):47-50.
8. Lipsky BA, Boyko EJ, Inui TS, Koepsell TD. Risk factors for acquiring pneumococcal infections. *Arch Intern Med.* 1986;146(11):2179-85.
9. ESID - European Society for Immunodeficiencies. (Consulté le 19/06/17). The 6 ESID warning signs for ADULT primary immunodeficiency diseases. [Internet]. <https://esid.org/Education/6-Warning-Signs-for-PID-in-Adults>
10. The International Myeloma Working Group*. 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.

Correspondance :

M. VANDEPUTTE
CHU Saint-Pierre
Service de Médecine interne
Rue Haute, 322
1000 Bruxelles
E-mail : Martin.vandeputte@ulb.ac.be

Travail reçu le 7 novembre 2017 ; accepté dans sa version définitive le 6 février 2018.