

GAMMAPATHIE MONOCLONALE DE SIGNIFICATION INDÉTERMINÉE : information destinée aux médecins référents

J. CAERS (1), M. BINSFELD (2), J. MULLER (2), R. HEUSSCHEN (3), Y. BEGUIN (4)

RÉSUMÉ : Les gammopathies monoclonales de signification indéterminée (GMSI) sont fréquentes dans la population générale. Leur potentiel évolutif malin impose une surveillance clinique régulière et prolongée. Cependant, les GMSI forment un groupe très hétérogène et tous les patients n'ont pas le même risque de transformation maligne. Plusieurs critères biologiques simples, disponibles en routine, ont été identifiés comme facteurs prédictifs de la transformation. Les scores prédictifs de transformation maligne combinant plusieurs de ces facteurs permettront probablement la classification des patients en fonction de leur risque évolutif. La prise en charge pourra ainsi être adaptée au risque individuel de chaque patient.

MOTS-CLÉS : *Gammopathie monoclonale - Myélome multiple - Chaînes légères libres*

MONOCLONAL GAMMOPATHIES OF UNDETERMINED SIGNIFICANCE –
UPDATE FOR REFERRING PHYSICIANS

SUMMARY : Monoclonal gammopathies of undetermined significance (MGUS) are frequently diagnosed in the global population. Because of its possible transformation into a hematological malignancy, the identification of a MGUS requires a regular and generally long follow-up. However, this risk of transformation differs between the individuals and different laboratory criteria have been identified as predictive factors for progression and were combined in scoring systems that allow correct classification of individuals. The management of these patients needs to be adapted according to the calculated risk profile.

KEYWORDS : *Monoclonal gammopathy of undetermined significance - Multiple myeloma - Free light chains*

DÉFINITION

Une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI) est définie par 1) la présence d'une immunoglobuline monoclonale (M-protéine ou pic monoclonal) dans le sérum avec un taux maximal de 30 g/l, 2) une infiltration médullaire par des plasmocytes ne dépassant pas les 10% et 3) l'absence de lésions osseuses, d'anémie, d'hypercalcémie ou d'insuffisance rénale attribuée à la présence de la gammopathie (1-3) (tableau I). Une GMSI est une entité pré-maligne qui peut se transformer en myélome multiple ou autres maladies lympho-prolifératives et nécessite, donc, un suivi à long terme.

PRÉVALENCE/ASSOCIATIONS

La fréquence des GMSI dans la population générale est estimée à 3,4 % chez les plus de 50 ans et augmente avec l'âge allant de 1,7 % entre 50 et 59 ans à 6,6 % au-delà de 80 ans (4). L'isotype est le plus souvent de type IgG, moins fréquemment de type IgM ou IgA. Les gamma-

pathies de type IgM sont, elles, associées plus systématiquement à des maladies lympho-prolifératives (maladie de Waldenström, lymphome non-Hodgkinien ou leucémie lymphoïde chronique) (5).

Le principal diagnostic différentiel d'une gammopathie à IgG ou IgA est le myélome multiple. La distinction entre GMSI et myélome est parfois difficile notamment en l'absence de manifestations cliniques. Les GMSI doivent être distinguées du myélome indolent,

TABLEAU I. DÉFINITION DES FORMES DE GAMMAPATHIE MONOCLONALE

GMSI	Absence de symptômes	Immunoglobuline monoclonale détectée mais < 30 g/l si IgG et plasmocytose médullaire < 10%
Myélome multiple asymptomatique	Absence de symptômes	Immunoglobuline monoclonale détectée à des taux > 30 g/l et/ou plasmocytose médullaire ≥ 10 %
Myélome multiple symptomatique	Symptômes	Immunoglobuline monoclonale détectée dans le sérum et/ou les urines et/ou plasmocytose médullaire ≥ 10 %

(1) Chef de Clinique, (4) Chef de Service, Département d'Hématologie, CHU de Liège.

(2) Doctorante, (3) Chercheur PhD, Laboratoire d'Hématologie, GIGA-I³, Université de Liège.

ou «smoldering myeloma» (SMM), qui est associé à un risque d'évolution vers un myélome symptomatique plus important (risque estimé à 20% à 6 ans). La distinction entre un SMM et GMSI est basée sur le taux du composant monoclonal et sur la plasmocytose médullaire. En cas d'atteinte organique, le diagnostic de myélome symptomatique est retenu quels que soient le taux du composant monoclonal et la plasmocytose médullaire (3).

BILAN COMPLÉMENTAIRE INITIAL

Une fois la gammopathie détectée, une série d'examen est demandée en fonction de l'isotype, de l'âge du patient et des résultats du profil sanguin initial. Le bilan sanguin comprendra : hémogramme, calcium, créatinine, protéines sériques et une électrophorèse de protéines avec immunofixations, dosage des IgA, IgG, IgM, dosage des chaînes légères libres kappa et lambda. Le bilan urinaire comprendra: protéines et électrophorèse, immunofixation, dosages des chaînes légères kappa et lambda.

En l'absence de signes cliniques ou biologiques évocateurs d'hémopathie maligne, la ponction médullaire n'est pas réalisée à titre systématique; elle n'entre d'ailleurs pas en ligne de compte dans les recommandations en cas de GMSI. La réalisation d'une biopsie n'est pas indiquée, mais peut fournir des informations sur l'infiltration médullaire et sur la présence et le degré de l'angiogenèse qui est moins présente en cas de GMSI comparativement au cas de MM (6, 7). L'expression protéinique par des plasmocytes purifiés d'aspiration médullaire diffère également entre les deux entités (8). Nous avons démontré que l'expression de thymosine bêta 4 est plus élevée en cas de GMSI et son expression a des valeurs pronostiques en cas de MM (9).

En cas de faible taux de la protéine monoclonale (<15 g/l), d'une biologie sanguine normale (hémogramme, calcémie, créatininémie, immunoglobulines des autres classes), d'absence de protéinurie et de symptômes, le diagnostic de myélome est peu probable. Pour être absolument formel, on peut réaliser une ponction de la moelle osseuse et des radiographies du squelette, notamment en fonction du score pronostique (voir plus loin).

Chez un patient jeune (< 60 ans), ou en cas d'anomalies sanguines (anémie, hypercalcémie, insuffisance rénale, diminution des autres immunoglobulines) ou si le taux de paraprotéine est élevé (> 10 à 20 g/l), le bilan sera

complété, une ponction de moelle, des radiographies du squelette complet ou une résonance magnétique de la colonne vertébrale (5).

Dans le cas d'une paraprotéine de type IgM, un bilan sera généralement réalisé pour exclure une maladie lympho-proliférative sous-jacente.

La recherche de protéine urinaire monoclonale (protéine de Bence-Jones) est généralement réalisée au diagnostic. Dans les GMSI, elles peuvent être faiblement présentes. Dans le suivi des patients, cette recherche n'est plus systématiquement indiquée, sauf si une insuffisance rénale s'installe ou si la paraprotéine progresse manifestement (car cela peut annoncer une transformation vers un MM).

Une perturbation du rapport des chaînes légères kappa et lambda dans le sang a une valeur pronostique importante. Ce dosage des chaînes légères libres sériques n'est cependant pas remboursé dans le diagnostic ou le suivi d'une GMSI (il est à charge du patient et coûte environ 60 euros).

RISQUE DE PROGRESSION

Le risque de progression vers un myélome multiple ou une maladie apparentée est de 1 % par an. Différentes études ont cependant identifié des facteurs prédictifs de progression, afin d'affiner ce pronostic et d'adapter au mieux le suivi des patients. Les paramètres les plus discriminatifs sont le taux du pic monoclonal, le type d'immunoglobuline impliqué et le rapport des chaînes légères K/L sanguins.

TAUX DE COMPOSÉ MONOCLONAL

L'importance du pic monoclonal représente le facteur prédictif le plus discriminant selon une étude menée par R. Kyle et coll., avec un risque de progression à 20 ans estimé à 49% quand le pic initial est supérieur à 25 g/l, comparé à 14% lorsqu'il est inférieur à 5 g/l (6). Ces données ont été confirmées par d'autres études (10). A l'heure actuelle, une concentration supérieure à 15 g/l est reconnue comme étant associée à un risque de progression accru et sert donc de valeur de référence.

ISOTYPE DE LA PARAPROTÉINE

L'isotype de la chaîne lourde d'Ig est aussi un facteur prédictif de progression. Ce risque de progression est estimé à 1,8 pour l'IgA et 1,1 pour l'IgM par rapport à l'IgG (12, 13).

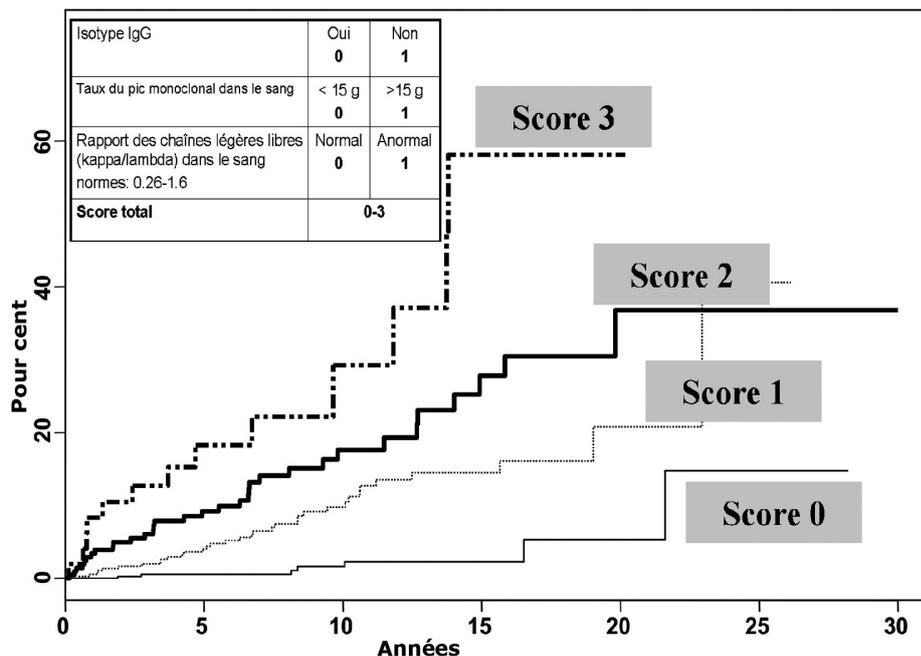


Figure 1. Score prédictif établi par V. Rajkumar. Les patients ayant un rapport kappa-lambda anormal, un isotype non IgG et un pic monoclonal supérieur à 15 g/l ont un risque de progression de 58 % à 20 ans (score 3), comparativement à 37 % lorsque 2 facteurs de risque sont présents (score 2), 21 % avec 1 facteur de risque (score 1) ou 5 % en cas d'absence de facteur de risque (score 0). Ce graphique a été publié initialement dans Blood et est reproduit avec autorisation. (17).

CYTOLOGIE MÉDULLAIRE

En l'absence de signes cliniques ou biologiques évocateurs d'hémopathie maligne, la ponction médullaire n'est pas réalisée à titre systématique. Si elle est effectuée, une plasmocytose médullaire supérieure à 5% représente un risque accru de progression (11, 14).

L'immunophénotypage par cytométrie en flux s'est développé dans l'étude des hémopathies. Le phénotype des plasmocytes médullaires diffère selon qu'ils sont normaux ou malins. Les plasmocytes normaux, polyclonaux, expriment le CD38 et CD19, mais pas le CD56. A l'inverse, les plasmocytes tumoraux expriment le CD56, le CD38 plus faiblement, mais pas le CD19 (15). Le pourcentage de plasmocytes phénotypiquement anormaux est aussi un facteur de progression. Une étude sur 407 cas de GMSI a identifié un pourcentage moyen de plasmocytes anormaux de l'ordre de 72%; un taux seuil de 95% était retrouvé dans 18% des cas, avec un taux de transformation de l'ordre de 25% à 5 ans (16).

TAUX DE CHAÎNES LÉGÈRES

Le taux de chaînes légères sériques contribue aussi à l'évaluation du risque de progression des GMSI (17). Sur une cohorte de 1.148 GMSI, un taux élevé de chaînes légères kappa ou lambda libres, a été retrouvé chez 64% des patients, avec un rapport kappa-lambda anormal chez 33% d'entre eux. Ce rapport kappa-lambda anormal est associé à une augmentation

du risque de progression maligne de 16,7% à 10 ans, 35% à 20 ans, comparé respectivement à 5,3% à 10 ans et 12,6% à 20 ans en cas de rapport kappa-lambda normal. En cas de rapport très anormal (< 0,125 ou > 8), le risque est plus élevé, de l'ordre de 60,5 % à 20 ans (17).

SCORES PRÉDICTIFS

Un des meilleurs scores prédictifs a été proposé par V. Rajkumar et coll. en 2005 (17) et combine 3 facteurs : 1) le taux de la protéine monoclonale, 2) l'isotype (IgG vs non IgG) et 3) le rapport des chaînes légères dans le sang. Ce score définit quatre groupes de patients ayant des risques de transformation maligne très différents (fig. 1); il présente l'avantage de ne pas tenir compte de la plasmocytose médullaire. Récemment, un score prédictif se basant sur le taux de plasmocytes médullaires anormaux (seuil de 95%) et l'aneuploïdie, identifiés par cytométrie en flux, a été proposé par le groupe espagnol PETHEMA (16). Cependant, ce score implique non seulement la réalisation d'une ponction de moelle, mais également une expérience dans la réalisation du cytomètre de flux.

SUIVI DES PATIENTS

Confronté à une gammopathie monoclonale, nous proposons de suivre l'algorithme illustré en figure 2. Un premier suivi est alors recommandé 6 mois après le diagnostic pour s'assurer de la non-évolutivité du pic monoclonal (1, 18).

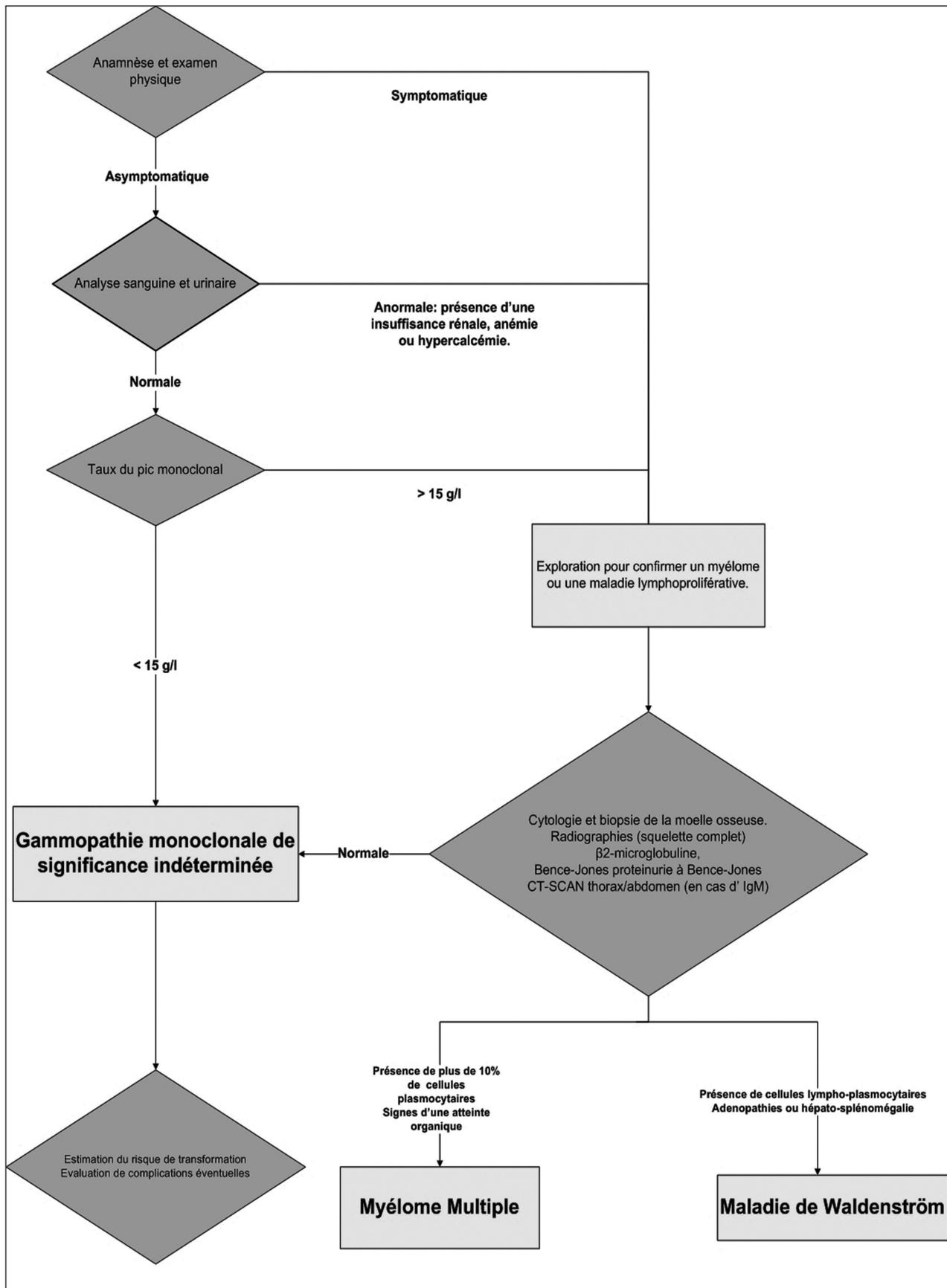


Figure 2. Algorithme pour la prise en charge d'une gammopathie monoclonale retrouvée à la prise de sang.

Dans la cohorte de Rajkumar, 39,1 % des patients appartenaient au groupe à faible risque. Ces patients ont un risque de transformation maligne très faible. Compte tenu de la fréquence des GMSI, leur identification pourrait avoir des conséquences importantes en termes de santé publique : limitation des investigations initiales, surveillance en ambulatoire sans nécessité de consultations spécialisées répétées. Un contrôle biologique (électrophorèse des protides, hémogramme, créatinine, calcémie) annuel paraît suffisant. En cas de score pronostique favorable (score 0-1), le suivi pourra être effectué annuellement par le médecin traitant qui référera le patient en cas d'évolutivité manifeste (1, 18).

En cas de score pronostique défavorable (score 2-3), une surveillance rapprochée est nécessaire. Il nous paraît prudent de prévoir une consultation spécialisée à 6 mois pour s'assurer de la stabilité du taux de composant monoclonal (18). En l'absence d'évolutivité, les explorations biologiques (électrophorèse des protides, hémogramme, créatinine, calcémie) sont répétées tous les 6 mois et une consultation spécialisée annuelle est prévue, de façon à identifier et traiter rapidement une évolution myélomateuse (1).

Le suivi comprend anamnèse, examen clinique et biologie sanguine et urinaire. Le bilan biologique de suivi comprendra : hémogramme, calcium, créatinine, protéines sériques et électrophorèse, IgA-IgG-IgM; protéines urinaires avec dosage des chaînes légères kappa et lambda dans les urines. Il n'est pas nécessaire de répéter les immunofixations sanguine et urinaire, ni le rapport des chaînes légères K/L dans le sang.

CONCLUSION

Lorsqu'un pic monoclonal est détecté, il est important de réaliser un bilan initial pour s'assurer de l'absence de signe de myélome multiple ou d'autre maladie lymphoproliférative. Un score pronostique peut être calculé. Il est alors nécessaire de surveiller l'évolution clinique et biologique du patient et de l'adresser à un hématologue en cas de progression. Un nouveau bilan sera alors réalisé et d'autres recommandations lui seront communiquées.

REMERCIEMENTS

Ce travail est financé par la Fondation Belge contre le Cancer, la FNRS-FRSM, les

Fonds Spéciaux de la Recherche (Université de Liège). M. Binsfeld et J. Muller sont des aspirantes Télévie-FNRS.

BIBLIOGRAPHIE

1. Caers J, Vekemans MC, Bries G, et al.— Diagnosis and follow-up of monoclonal gammopathies of undetermined significance; information for referring physicians. *Ann Med*, 2013, **45**, 413-422.
2. Decaux O, Cuggia M, Ruelland A, et al.— (Monoclonal gammopathies of undetermined significance and their progression over time. Retrospective study of 190 patients). *Presse Med*, 2006, **35**, 1143-1150.
3. Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, et al.— Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia*, 2010, **24**, 1121-1127.
4. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV et al.— Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2006;354:1362-1369.
5. Caers J, Withofs, N, Hillengass J, et al.— The role of positron emission tomography-computed tomography and magnetic resonance imaging in diagnosis and follow up of multiple myeloma. *Haematologica*, 2014, **99**, 629-637.
6. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al.— A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*, 2002, **346**, 564-569.
7. Otjacques E, Binsfeld M, Noel A, et al.— Biological aspects of angiogenesis in multiple myeloma. *Int J Hematol*, 2011, **94**, 505-518.
8. Rajkumar SV, Mesa RA, Fonseca R, et al.— Bone marrow angiogenesis in 400 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance, multiple myeloma, and primary amyloidosis. *Clin Cancer Res*, 2002, **8**, 2210-2216.
9. Zhan F, Hardin J, Kordsmeier B, et al.— Global gene expression profiling of multiple myeloma, monoclonal gammopathy of undetermined significance, and normal bone marrow plasma cells. *Blood*, 2002, **99**, 1745-1757.
10. Caers J, Hose D, Kuipers I, et al.— Thymosin {beta}4 has tumor suppressive effects and its decreased expression results in poor prognosis and decreased survival in multiple myeloma. *Haematologica*, 2010, **95**, 163-167.
11. Cesana C, Klersy C, Barbarano L, et al.— Prognostic factors for malignant transformation in monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 2002, **20**, 1625-1634.
12. Blade J, Lopez-Guillermo A, Rozman C, et al.— Malignant transformation and life expectancy in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol*, 1992, **81**, 391-394.
13. Gregersen H, Mellekjaer L, Ibsen JS, et al.— The impact of M-component type and immunoglobulin concentration on the risk of malignant transformation in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Haematologica*, 2001, **86**, 1172-1179.

14. Rosinol L, Cibeira MT, Montoto S, et al.— Monoclonal gammopathy of undetermined significance : predictors of malignant transformation and recognition of an evolving type characterized by a progressive increase in M protein size. *Mayo Clin Proc*, 2007, **82**, 428-434.
15. Ockuteau MF, Orfao AF, Almeida JF, et al.— Immunophenotypic characterization of plasma cells from monoclonal gammopathy of undetermined significance patients. Implications for the differential diagnosis between MGUS and multiple myeloma. *Am J Pathol*. 1998, **152**, 1655-1665.
16. Perez-Persona E, Vidriales MB, Mateo G, et al.— New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of uncertain significance and smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells. *Blood*, 2007, **110**, 2586-2592.
17. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, et al.— Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*, 2005, **106**, 812-817.
18. Berenson JR, Anderson KC, Audell RA, et al.— Monoclonal gammopathy of undetermined significance: a consensus statement. *Br J Haematol*, 2010, **150**, 28-38.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. J. Caers, Service d'Hématologie, CHU de Liège, Belgique.
Email : jo.caers@chu.ulg.ac.be