

GAMMAPATHIE MONOCLONALE DE SIGNIFICATION INDÉTERMINÉE

UN PIC PAS SI INSIGNIFIANT !

M. Cyr, 54 ans, qui n'a pas d'antécédents médicaux, revient vous voir après une pneumonie pour laquelle il a dû être hospitalisé récemment. Dans le bilan sanguin effectué alors, une électrophorèse des protéines sériques (EPS) montre un état inflammatoire et un pic monoclonal d'IgG kappa de 3,5 g/l. Est-ce un myélome multiple ou une gammopathie monoclonale de signification indéterminée ? Avant de rédiger la demande de consultation en hématologie, quelle approche diagnostique initiale pourriez-vous adopter ?

Émilie Lemieux-Blanchard

PREMIÈREMENT, LA GAMMAPATHIE EST-ELLE UNE MALADIE ?

La gammopathie monoclonale de signification indéterminée fait référence à une sécrétion clonale des chaînes lourdes d'immunoglobulines de types IgM et non IgM ou des chaînes légères. Il s'agit d'un état précurseur de maladies plus graves, dont le myélome multiple ou les syndromes lymphoprolifératifs.

La gammopathie monoclonale de signification indéterminée touche 3 % des gens de plus de 50 ans¹. Elle est asymptomatique. À l'inverse, le myélome multiple provoque une atteinte de différents organes et représente 1,3 % des cancers au Canada². À ce jour, ce dernier est considéré comme incurable chez la quasi-totalité des personnes atteintes et exige des traitements spécifiques. La gammopathie monoclonale de signification indéterminée ne se transforme pas systématiquement en un myélome multiple ni en un syndrome lymphoprolifératif. En fait, le taux de progression vers l'un ou l'autre est généralement d'environ 1 % par année¹. Il convient donc de bien distinguer ces deux entités pour assurer une prise en charge adéquate.

Les gammopathies monoclonales de signification indéterminée font partie du même continuum physiopathologique que le myélome multiple et les syndromes lymphoprolifératifs, puisqu'il s'agit d'une prolifération clonale d'un plasmocyte mature anormal ou d'un lymphocyte B dans le cas des syndromes lymphoprolifératifs. Bien que l'ensemble soit loin d'être élucidé, il faut une série d'événements au niveau cellulaire pour que la gammopathie évolue. L'accumulation d'anomalies cytogénétiques ou moléculaires,

la dérégulation du cycle cellulaire et la modification du microenvironnement dans la moelle osseuse finissent par mener à un état pathologique³.

LES MODES DE PRÉSENTATION

Dans notre cabinet, seul le pic monoclonal trahira cette complexité cellulaire, soit celui des chaînes lourdes d'immunoglobulines (IgG, IgA, IgD, IgE ou IgM), qu'on voit apparaître dans la région gamma de l'électrophorèse des protéines et qui est par la suite quantifié. Le type de chaînes légères est par ailleurs caractérisé par immunofixation à l'aide d'anticorps spécifiques, puis quantifié par la mesure du pic. Il ne faut pas négliger non plus le fait que près de 20 % des myélomes multiples n'exprimeront que des chaînes légères. Ces dernières sont mesurées dans les urines selon des techniques semblables à celles qui sont utilisées pour le pic sanguin, mais aussi grâce au dosage direct des chaînes kappa (κ) et lambda (λ) libres dans le sérum. Dans 3 % des cas, le myélome multiple est dit non sécrétant. Par conséquent, seules les manifestations cliniques par atteinte des organes cibles évoqueront la maladie⁴. L'examen de la moelle osseuse à la suite d'une aspiration et d'une biopsie permettra de poser le diagnostic définitif.

LES CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DU MYÉLOME MULTIPLE

Avec les années, les critères diagnostiques du myélome multiple ont changé. Même s'ils sont proches de l'ancienne classification Durie-Salmon, ils insistent davantage sur une maladie symptomatique ou indolente que sur la taille du pic monoclonal ou le nombre de lésions osseuses décelées (tableau I^{4,5}). Ce sont les fameux critères CRAB : calcémie anormale, insuffisance rénale, anémie et lésions osseuses (bone). Les traitements sont réservés uniquement

La D^{re} Émilie Lemieux-Blanchard, hématologue-oncologue, exerce au sein du service d'hématologie de l'Hôpital Notre-Dame du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM).

La gammopathie monoclonale de signification indéterminée touche 3 % des gens de plus de 50 ans.

TABLEAU I

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DU MYÉLOME MULTIPLE, DU MYÉLOME INDOLENT ET DE LA GMSI* DE L'INTERNATIONAL MYELOMA WORKING GROUP (IMWG)^{1,4,5}

Myélome symptomatique	Myélome indolent	GMSI
Plasmocytose médullaire monoclonale $\geq 10\%$ Protéine monoclonale sérique ou urinaire clonale [†]	Plasmocytose médullaire monoclonale $\geq 10\%$ ou protéine monoclonale ≥ 30 g/l	Plasmocytose médullaire monoclonale $< 10\%$, protéine monoclonale < 30 g/l
Atteinte d'organe cible : <ul style="list-style-type: none"> ▶ C : hypercalcémie : calcémie dépassant la limite supérieure de la normale de 0,25 mmol/l ou $\geq 2,75$ mmol/l ▶ R : insuffisance rénale : créatininémie > 173 μmol/l ▶ A : anémie : taux d'hémoglobine < 100 g/l ou chute de 20 g/l par rapport à la limite inférieure de la normale ▶ B : atteintes osseuses[‡] : lésions lytiques, ostéopénie importante, fracture pathologique 	Pas d'atteinte d'organe cible attribuable au myélome multiple	Pas d'atteinte d'organe cible attribuable au myélome multiple

* GMSI : gammopathie monoclonale de signification indéterminée. † Si aucune protéine monoclonale n'est détectée, une plasmocytose médullaire $\geq 30\%$ est nécessaire au diagnostic. ‡ Si la biopsie ne révèle qu'un plasmocytome solitaire ou qu'une ostéoporose non fracturaire comme critère, une plasmocytose médullaire $\geq 30\%$ est nécessaire au diagnostic.

TABLEAU II

BILAN D'ÉVALUATION DE BASE D'UN GMSI¹

- ▶ Électrophorèse des protéines sériques et immunofixation
- ▶ Calcium total et albumine
- ▶ Créatinine
- ▶ Formule sanguine avec frottis
- ▶ Dosage des chaînes légères libres
- ▶ Recherche de protéines de Bence-Jones dans l'urine
- ▶ Dosage des IgG, des IgA et des IgM
- ▶ NT-proBNP*
- ▶ En cas de douleur osseuse : radiographie du squelette (crâne, colonne cervicale, thoracique et lombaire, thorax, pelvis, humérus et fémurs)
- ▶ En présence de symptômes malgré un résultat négatif à la série d'examen des os : tomodensitométrie, IRM ou TEP[†]
- ▶ En cas d'anémie, d'hypercalcémie, d'insuffisance rénale et de lésion osseuse : aspiration et biopsie de moelle osseuse

* NT-proBNP (fraction N-terminale du précurseur du peptide natriurétique de type B) : dosage suggéré surtout si le rapport de chaînes légères est anormal et en cas de présomption d'amyloïdose à chaînes légères.
† Tomographie à émission de positons

aux patients présentant des symptômes, en fonction principalement de leur âge et de leurs autres maladies. Les personnes atteintes d'une gammopathie monoclonale de signification indéterminée ou d'un myélome indolent sont, quant à elles, placées en observation.

LE PIC D'IGM

Après les IgG, les IgM constituent le deuxième type d'immunoglobulines monoclonales le plus détecté. Elles sont

présentes dans environ 15 % des gammopathies monoclonales de signification indéterminée⁶. Le pic d'IgM est plutôt associé à l'apparition d'un syndrome lymphoprolifératif, comme le lymphome lymphoplasmocytaire (macroglobulinémie de Waldenström), etc. Le myélome à IgM est quant à lui une entité très rare. Ici encore, la gammopathie monoclonale de signification indéterminée correspond à un état asymptomatique sans atteinte d'organes cibles ni infiltration médullaire importante.

À CHACUN SON RISQUE, SON BILAN ET SON SUIVI LE PREMIER BILAN

L'évaluation d'une gammopathie monoclonale de signification indéterminée commence sans surprise par une bonne anamnèse et par un examen physique. Le médecin doit porter attention entre autres aux douleurs osseuses, surtout celles qui sont nouvelles ou disproportionnées, à la présence de symptômes B et aux infections à répétition, signe d'un dysfonctionnement immunitaire. Il cherche également des tumeurs de plasmocytes, nommées plasmocytomes, principalement au niveau des os, des adénopathies ainsi que des stigmates d'amyloïdose à chaînes légères, comme une macroglossie, une neuropathie, une cardiopathie restrictive, un syndrome néphrotique, etc. Les analyses de laboratoire et les examens radiologiques dépendront par la suite des résultats.

À la base, le bilan de toutes les gammopathies monoclonales de signification indéterminée doit comprendre une formule sanguine avec frottis, un dosage des immunoglobulines, de la créatinine, du calcium et de l'albumine pour évaluer la calcémie corrigée ainsi qu'une analyse d'urine à la recherche d'une protéinurie de Bence-Jones par élec-



TABLEAU III | RISQUE D'ÉVOLUTION SUR 20 ANS VERS LE MYÉLOME MULTIPLE OU UN CANCER ASSOCIÉ

Groupe de risque	Risque relatif	Risque absolu d'évolution après 20 ans (%)	Risque d'évolution sur 20 ans en tenant compte des décès, toutes causes confondues (%)
Faible risque (IgG ou pic < 15 g/l ou rapport κ/λ normal)	1	5	2
Risque intermédiaire faible (un facteur anormal)	5,4	21	10
Risque intermédiaire élevé (deux facteurs anormaux)	10,1	37	18
Risque élevé (trois facteurs anormaux)	20,8	58	27

Source : Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV et coll. 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 (6) : 1121-7. Adaptation autorisée.

trophorèse et immunofixation (tableau II¹). On peut décider d'emblée de faire une collecte des urines de 24 heures ou de la faire uniquement si le résultat du prélèvement d'urine ponctuel est positif. L'analyse d'urine simple révélera une protéinurie à base d'albumine en cas d'amyloïdose rénale. Le dosage des chaînes légères libres κ/λ sériques est inclus dans le bilan, un rapport anormal étant le signe d'un déséquilibre de production et un marqueur indirect de l'expansion clonale. Ce rapport est utilisé dans un but de dépistage, de diagnostic, de pronostic et de suivi. Bien qu'il ne s'agisse pas d'une recommandation officielle, certains ajoutent le dosage de la fraction N-terminale du précurseur du peptide natriurétique de type B (NT-proBNP), surtout quand le rapport κ/λ est anormal. En effet, une concentration supérieure à 332 ng/l s'avère presque sensible à 100 % pour prédire une atteinte cardiaque à long terme chez les patients présentant une amyloïdose à chaînes légères même encore asymptomatique et sans signe échographique⁷.

Il va sans dire qu'un résultat anormal sans autre explication demandera des examens supplémentaires, notamment une aspiration et une biopsie de la moelle osseuse et une évaluation radiologique des os, cette dernière étant toujours l'examen de base recommandé dans les guides de pratique. Cependant, la lésion lytique ne devient visible sur une radiographie simple uniquement lorsque la destruction de l'os trabéculaire dépasse 30 %. De 10 % à 20 % des patients obtiendront ainsi un résultat normal⁸. Un patient éprouvant une douleur aux os ou ayant des symptômes neurologiques inexplicables et dont la radiographie du squelette est normale doit subir un examen radiologique plus poussé. Une scintigraphie osseuse n'est pas pertinente puisque les lésions myélomateuses sont lytiques, mais la tomographie par émission de positons, l'examen par résonance magnétique (IRM) et la tomographie par émission de positons se sont révélés utiles dans la détection de lésions occultes. L'IRM est particulièrement indiquée dans les cas d'infiltration médullaire du squelette axial et en cas de présomption d'une compression de la moelle osseuse. La tomodensité-

tométrie est également un bon examen pour trouver les petites lésions lytiques, mais attention aux reins avec le produit de contraste ! Enfin, la tomographie par émission de positons est spécifique aux lésions lytiques et aux plasmocytomes, mais peut donner des faux positifs ou négatifs. Elle permet de juger de la réponse des os au traitement⁹.

LES PRÉDICTEURS DU RISQUE D'ÉVOLUTION

De la découverte du pic à la transformation en myélome multiple, il s'écoule en moyenne onze ans. De l'ensemble, de 10 % à 20 % des patients ayant un pic monoclonal évolueront vers un myélome multiple ou un cancer associé⁴. Cependant, les gammopathies monoclonales de signification indéterminée ne comportent pas toutes le même risque d'évolution. Grâce à des études rétrospectives, des facteurs paracliniques prédictifs ont pu être dégagés afin de mieux planifier l'évaluation et le suivi. Le plus utilisé est celui de la Clinique Mayo qui comprend trois paramètres : un pic monoclonal de 15 g/l ou plus, le type d'immunoglobuline (IgG contre IgA ou IgM) et un rapport des chaînes κ/λ libres anormal^{10,11}. Par exemple, une concentration de 15 g/l est associée à un risque d'évolution de 11 % sur dix ans, soit deux fois plus qu'à 5 g/l¹⁰.

Il existe quatre groupes qui permettent de prédire plus efficacement le risque d'évolution sur vingt ans (tableau III¹). Ils servent également à orienter l'évaluation initiale et le suivi par la suite (tableau IV¹).

De la découverte du pic monoclonal à l'évolution vers le myélome multiple, il s'écoule en moyenne onze ans. De l'ensemble, de 10 % à 20 % des patients ayant un pic monoclonal évolueront vers un myélome multiple ou un cancer associé. Cependant, les gammopathies monoclonales de signification indéterminée ne comportent pas toutes le même risque d'évolution.

TABLEAU IV | BILAN SELON LE GROUPE DE RISQUE¹

Faible risque

- ▶ Bilan de base

Risque intermédiaire et élevé

- ▶ Bilan de base
- ▶ Radiographie du squelette
- ▶ Aspiration et biopsie de la moelle osseuse
- ▶ Pic d'IgM : examen radiologique du thorax et de l'abdomen

LE BILAN ET LE SUIVI SELON LE GROUPE DE RISQUE

Le groupe dont le pic d'IgG est inférieur à 15 g/l et le rapport de chaînes légères est normal est peu susceptible de souffrir d'un myélome multiple ou d'un cancer associé. Un bilan de base avec un contrôle de l'EPS au bout de six mois est fait en premier lieu. Si le pic est stable, le bilan sera refait tous les deux à trois ans ou lorsque des symptômes évocateurs apparaissent. Certains suggèrent un suivi annuel comportant uniquement une anamnèse et un examen physique. L'évaluation radiologique doit avoir lieu en cas de douleurs, d'antécédents de fractures d'allure pathologique ou d'apparition d'une ostéoporose.

Les groupes à risque intermédiaire et élevé doivent être suivis de manière plus étroite. Le premier bilan doit comprendre une aspiration et une biopsie de la moelle osseuse et une évaluation radiologique du squelette d'emblée puisque les possibilités d'état pathologique sont plus fortes. En présence d'un pic d'IgM, on ajoute un examen d'imagerie thoracique et abdominale pour éliminer la possibilité d'adénopathies ou d'infiltration des organes par un syndrome lymphoprolifératif. L'EPS et la formule sanguine seront refaits six mois plus tard, puis tous les ans par la suite.

QUAND LA GAMMAPATHIE DEVIENT UN MYÉLOME MULTIPLE

M. Cyr est atteint d'une gammopathie monoclonale de signification indéterminée à IgG dont le risque d'évolution est intermédiaire-faible en raison d'un rapport κ/λ anormal. La biopsie par aspiration de la moelle osseuse qu'a faite l'hématologue au moment du diagnostic il y a quinze ans a révélé la présence de 3% de plasmocytes normaux.

Près des deux tiers des myélomes multiples sont diagnostiqués après une complication grave (comme une fracture pathologique) ou en raison de symptômes compatibles avec le myélome multiple, et ce, pour l'ensemble des patients, que le suivi soit optimal ou non.

TABLEAU V | SIGNES ET SYMPTÔMES D'ÉVOLUTION¹²

- ▶ Douleurs osseuses nouvelles
- ▶ Symptômes B
- ▶ Asthénie
- ▶ Neuropathies
- ▶ Symptômes d'hyperviscosité : troubles visuels, céphalées, vertiges, saignements
- ▶ Infections récurrentes
- ▶ Symptômes d'hypercalcémie
- ▶ Saignements anormaux
- ▶ Hépatomégalie, splénomégalie ou adénopathies
- ▶ Signes d'amyloïdose (comme une macroglossie ou une cardiopathie restrictive) ou présomption d'un syndrome néphrotique

Comme l'EPS était stable et qu'il n'éprouvait aucun symptôme, M. Cyr a obtenu son congé du service d'hématologie. Vous le voyez chaque année depuis pour un bilan. La semaine dernière, il a aidé son fils à déménager et depuis il se plaint de lombalgie.

QUAND SOUPÇONNER UNE ÉVOLUTION ?

Le risque annuel de transformation de la gammopathie monoclonale de signification indéterminée en myélome multiple ou en syndrome lymphoprolifératif est constant et ne diminue pas dans le temps. Il faut donc toujours garder en tête ce diagnostic lorsqu'un de nos patients présente des symptômes compatibles. Il est également important de montrer aux patients à reconnaître ces symptômes et de leur dire de consulter rapidement le cas échéant.

On surveille des symptômes ou des signes d'un état inflammatoire nouveau, d'une infiltration de différents organes ou de la conséquence directe d'une élévation du pic, comme ceux qui sont liés à l'hyperviscosité (tableau V¹²).

Dans les analyses de laboratoire, une chute du taux d'hémoglobine de plus de 20 g/l, une hausse de la concentration de créatinine de plus du double ou une calcémie supérieure à la normale devrait éveiller nos soupçons.

Existe-t-il une valeur alarmante du pic monoclonal ? Selon des recommandations d'experts, un pic est jugé inquiétant lorsqu'il augmente de plus du double entre deux mesures consécutives. Un contrôle de l'électrophorèse des protéines et du bilan de base devrait alors être effectué. L'avis de l'hématologue s'avérera également utile.

NOTRE SUIVI EST-IL SUFFISANT ?

Malheureusement, la transformation survient le plus souvent dans un ciel clair et de manière explosive. En effet, des données rétrospectives indiquent que, malgré tout,



près des deux tiers des myélomes multiples sont diagnostiqués après une complication grave (comme une fracture pathologique) ou en raison de symptômes compatibles, et ce, chez l'ensemble des patients, que le suivi soit optimal ou non¹³. Par contre, chez 8 % des malades, les symptômes et les examens de laboratoire anormaux n'ont pas été pris en charge de façon adéquate, ce qui a probablement nuit aux résultats¹³. Chez les personnes faisant l'objet d'une surveillance serrée depuis moins d'un an et dont le risque d'évolution était pour la plupart élevé, 21 % des diagnostics ont été posés du fait du suivi spécifique de la gammopathie monoclonale¹³. Aucune étude prospective n'a permis de valider le suivi proposé, mais ces données semblent le justifier, surtout en présence de facteurs de risque anormaux.

Pour M. Cyr, vous avez demandé rapidement un examen d'IRM de toute la colonne vertébrale. Des lésions lytiques sans compression médullaire sont découvertes. Votre patient atteint le seuil du myélome symptomatique et devra donc être traité par son hématologue. Heureusement pour lui, il existe de plus en plus d'options thérapeutiques.

CONCLUSION

La gammopathie monoclonale de signification indéterminée est un précancer asymptomatique qui ne nécessite pas de traitement. La plupart des personnes atteintes ne développeront pas de maladie symptomatique secondaire, mais demeureront à risque toute leur vie. Dorénavant, des analyses de laboratoire simples et faciles à obtenir permettent de repérer les groupes les plus susceptibles de connaître une évolution et, ainsi, de mieux établir le bilan et le suivi nécessaires. Cependant, la vigilance est de mise puisque la majorité des patients dont l'état évoluera vers le myélome multiple présenteront des symptômes en dehors du suivi recommandé. Il faudra donc toujours tenir à l'œil ce pic pas si insignifiant! //

Date de réception : le 29 août 2013

Date d'acceptation : le 17 octobre 2013

La Dr^e Émilie Lemieux-Blanchard a participé au comité consultatif de la compagnie Celgene en 2012-2013.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV et coll. 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 (6) : 1121-7.
2. Canadian Cancer Society's Steering Committee on Cancer Statistics. *Canadian Cancer Statistics 2011*. Toronto : Canadian Cancer Society; 2011. 133 p.
3. Palumbo A, Anderson K. Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2011; 364 (11) : 1046-60.
4. Kyle RA, Child JA, Anderson K et coll. 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.

SUMMARY

Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance:

A Non-Trivial Peak. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) is prevalent in the population aged 50 years and over. This is a pre-cancer that does not require treatment, hence the importance of an accurate initial diagnosis. Risk factors have been identified to evaluate patients' risk of progression toward multiple myeloma or toward a neoplasm associated with a monoclonal peak. These factors also help tailor the initial workup and long-term follow-up. Few studies have addressed the effectiveness of this follow-up; however, it is especially indicated for patients at moderate and high risk. Follow-up should continue indefinitely because the risk of malignant transformation remains steady over the years. It is therefore advisable to always keep an eye on this non-trivial peak!

5. IMWG criteria for the diagnosis of myeloma and guidelines for the diagnostic work-up of myeloma. North Hollywood : International Myeloma Foundation; 2010. Site Internet : <http://myeloma.org/ArticlePage.action?tabId=0&menuId=0&articleId=2970&aTab=-1&gParentType=nugget&gParentId=18&parentIndexPagelD=284> [Date de consultation : le 12 août 2013].
6. Rajkumar SV. Diagnosis of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *UpToDate* 2013. Site Internet : www.uptodate.com [Date de consultation : le 12 août 2013].
7. Merlini G, Wechalekar AD, Palladini G. Systemic light chain amyloidosis: an update for treating physicians. *Blood* 2013; 121 (26) : 5124-30.
8. Dimopoulos M, Terpos E, Comenzo RL et coll. International myeloma working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple myeloma. *Leukemia* 2009; 23 (9) : 1545-56.
9. Delorme S, Baur-Melnyk A. Imaging in multiple myeloma. *Eur J Radiology* 2009; 70 (3) : 401-8.
10. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2002; 346 (8) : 564-9.
11. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM et coll. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). *Blood* 2005; 106 (3) : 812-7.
12. Rajkumar SV. Clinical course and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *UpToDate* 2013. Site Internet : www.uptodate.com [Date de consultation : le 12 août 2013].
13. Bianchi G, Kyle RA, Colby CL et coll. Impact of optimal follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined significance on early diagnosis and prevention of myeloma-related complications. *Blood* 2010; 116 (12) : 2019-25.