

Gammopathies monoclonales de signification indéterminée

Que faire en cas de découverte d'une immunoglobuline monoclonale ? Dans l'immense majorité des cas, elle est bénigne, ou plus exactement de signification indéterminée. Ce diagnostic étant toujours porté après avoir éliminé les causes secondaires et les maladies immuno-prolifératives, cette découverte nécessite un suivi qui doit être orienté vers le dépistage d'une complication ou d'une évolutivité clinique et (ou) biologique.

Norbert Ifrah*, Marc Zandecki**

La découverte d'un pic dans la région des γ - ou parfois des β -globulines sur l'électrophorèse des protéines – que celle-ci soit demandée en présence d'un symptôme ou après la découverte fortuite d'une élévation de la vitesse de sédimentation (tableau 1) – justifie la recherche d'une lymphoprolifération B maligne, avec pour chefs de file le myélome multiple et la maladie de Waldenström (v. page 25), mais également un cortège de maladies liées à une dysrégulation de l'immunité humorale (v. encadré).

La nature immunoglobulinique du composant (G, A, M, D) et sa monotypie (même chaîne lourde et même chaîne légère) doivent être confirmées par immunofixation du sérum et des urines, ou éventuellement par immunoelectrophorèse, méthode plus lourde et plus longue qui reste une référence dans les situations les plus complexes.

Le diagnostic de « gammopathie monoclonale de signification indéterminée » (GMSI ou MGUS pour *monoclonal gammopathy of undetermined significance* pour les Anglo-Saxons) est retenu par défaut devant une affection asymptomatique, quand toutes les autres causes de gam-

mapathies monoclonales ont été éliminées. Le terme lui-même a été introduit il y a plus d'un quart de siècle par Kyle. S'il correspond à un abus de langage parce que l'immunofixation démontre une monotypie et non une

CE QUI EST NOUVEAU

- ➔ Des anomalies cytogénétiques superposables à celles du myélome sont trouvées dans 60 % des gammopathies monoclonales de signification indéterminée, alors que moins de la moitié des patients évoluent vers un myélome multiple.
- ➔ Lorsque la présomption de myélome est sérieuse, il est nécessaire de rechercher une anomalie à l'IRM et (ou) des signes d'hyperrésorption osseuse par histomorphométrie quantitative. Ces examens ne sauraient cependant revêtir un caractère systématique devant une gammopathie monoclonale de signification indéterminée.

* Service des maladies du sang, ** Laboratoire d'hématologie, CHU et UFR médecine, UPRES EA 3863, 4, rue Larrey, 49933 Angers Cedex
Courriel : Nolfrh@chu-angers.fr

monoclonalité vraie (laquelle suppose une activité anti-corps unique ou un même idiotype), il doit absolument se substituer à celui, plus restreint, de gammopathie monoclonale bénigne : d'une part parce que la négativité de l'enquête ne préjuge pas de l'évolution, d'autre part du fait d'une association non aléatoire à des affections sérieuses bien que fort diverses. Le risque de transformation en maladie maligne (myélome ou autre lymphoprolifération B) est de 1 % par an, il justifie de bien définir et surveiller cette affection.

DÉFINITION ET CRITÈRES

La présence d'une immunoglobuline (Ig) monoclonale à l'électrophorèse des protéines sériques prend la forme d'un pic pointu, à base étroite, symétrique, et homogène, lequel se différencie habituellement bien de celui plus large et peu homogène des hyper- γ -globulinémies polyclonales. Pour mémoire, la découverte d'un pic migrant en α 2-globuline évoque une situation inflammatoire, en β -globuline une carence martiale. Dans ces deux situations, l'immunofixation peut être différée.

Le diagnostic suppose un pic Ig isolé de toute autre anomalie hématologique, rénale ou immunochimique : la taille du composant monoclonal sérique doit être inférieure à 30 g/L pour une IgG, inférieure à 10 g/L pour une IgA ou une IgM, et à 1 g/24 h dans les urines¹ (c'est l'ancienne protéinurie de Bence-Jones). Il ne doit notamment s'accompagner d'aucune adénopathie ou splénomégalie, d'aucune atteinte osseuse ou neurologique, d'aucune anémie, d'aucune anomalie significative de la créatinémie ou de la calcémie. La plasmocytose médullaire doit être inférieure à 10 % et ne pas comporter d'atypie majeure (la lymphocytose médullaire doit être inférieure à 20 % dans le cadre d'un pic IgM).

Enfin, la stabilité quantitative du composant monoclonal doit être observée pendant 1 an pour retenir le diagnostic.

Le tableau 2 reprend les principales situations au cours desquelles un pic d'Ig peut être découvert. Les critères eux-mêmes méritent cependant quelques commentaires. – C'est la présence durable et inexpliquée d'un composant Ig monoclonal dans le sérum qui oriente vers le diagnostic de gammopathie monoclonale de signification indéterminée. La coexistence de 2 pics est possible dans environ 5 % des cas et n'exclut donc pas le diagnostic. Par contre, la découverte d'une gammopathie monoclonale à IgD², ou à chaînes légères exclusives, correspond presque toujours à une pathologie maligne.

– La quantification du pic est essentielle : elle repose sur l'intégration des protéines de mêmes propriétés physico-chimiques sur la bande d'électrophorèse, plus aisément visualisée en système capillaire.

– Le dosage pondéral des immunoglobulines G, A et M par néphélométrie n'est pas adapté à la quantification du

Principales situations au cours desquelles une électrophorèse des protéines sériques est prescrite

■ Myélome multiple	■ Syndrome du canal carpien
■ Maladie de Waldenström	■ Insuffisance rénale
■ Amylose AL	■ Syndrome néphrotique
■ Fatigue ou faiblesse inexpliquée	■ Insuffisance cardiaque congestive réfractaire
■ Douleurs osseuses inexpliquées	■ Hypotension orthostatique
■ Lésions ostéolytiques ou fractures	■ Vitesse de sédimentation augmentée
■ Ostéoporose	■ Anémie sans étiologie évidente
■ Infections à répétition	■ Hypercalcémie
■ Neuropathie sensitivomotrice périphérique	■ Protéinurie de Bence-Jones

Tableau 1

pic mais à celle d'un éventuel déficit immunitaire associé : la diminution des autres classes d'Ig est constante dans le myélome, mais elle s'observe aussi dans 30 % des gammopathies monoclonales de signification indéterminée.

– La stabilité à 1 an permet d'écarter l'éventualité d'un myélome débutant en phase de progression, ou plus simplement la période de réparation immunologique de situations particulières comme une infection grave ou une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

– La recherche étiologique distingue d'emblée la découverte d'un pic IgG ou IgA, qui oriente les investigations vers l'exclusion d'un myélome (indolent ou non), de celle d'un pic IgM, évocatrice en premier lieu d'une autre lymphoprolifération maligne B (maladie de Waldenström ou autre lymphome non hodgkinien).

ÉPIDÉMIOLOGIE ET RÉPARTITION

Les gammopathies monoclonales de signification indéterminée sont découvertes à un âge médian de 72 ans ; plus fréquentes chez les hommes, 2 fois plus fréquentes chez les Noirs et particulièrement ceux originaires du pourtour des Caraïbes, elles sont à l'inverse rares dans le continent asiatique. La prévalence est importante, évaluée à 1 % de la population à l'âge de 50 ans,³ 3 % à 70 ans, 5 à 10 % après 80 ans.⁴ La répartition des diverses classes d'Ig est la suivante : IgG, 55 à 65 % ; IgA, 10 à 15 % ; IgM, 15 à 20 % ; 2 pics, 5 %.

Indépendamment de la nature de la chaîne lourde, l'isotype est κ dans environ 2 tiers des cas et λ dans 1 tiers des cas.

La mise en évidence de 100 pics monoclonaux conduit au diagnostic de 20 myélomes dont 5 indolents, 12 amyloses AL, 5 autres syndromes lymphoprolifératifs (maladies de Waldenström ou autres lymphomes non hodgkiniens), et 1 plasmocytome solitaire. Les gammopathies monoclonales de signification indéterminée sont la situation la plus fréquente (60 % des cas).⁵

UN DIAGNOSTIC D'EXCLUSION

Parmi les diverses situations associées à un pic monoclonal (tableau 2) et par ordre de fréquence, s'inscrivent les lymphoproliférations malignes, les tumeurs solides, les proliférations tumorales myéloïdes, les suppurations chroniques et les infections virales.

Trois points méritent d'être mis en exergue :

- la relative fréquence des pics au cours des affections auto-immunes ;
- leur présence sans autre explication dans un nombre important de néphropathies glomérulaires, quelle qu'en soit l'histologie (proliférations endo- ou extracapillaires focales ou diffuses, gloméruloscléroses), mais aussi d'hépatopathies diverses (cirrhotiques, infectieuses, tumorales) ;
- enfin, l'aptitude de certaines immunoglobulines monoclonales à générer une sémiologie propre, qu'il s'agisse par exemple (v. page 40) : 1. des cryoglobulinémies mixtes (IgM-IgG, IgG-IgG ou plus rarement IgA-IgG) dont le premier constituant est monoclonal, leur symptomatologie associe volontiers un purpura vasculaire, un syndrome de Raynaud, une glomérulopathie et (ou) une multinévrite ; dans ces situations, fréquemment accompagnées de la positivité des facteurs rhumatoïdes, la recherche d'une

hépatite C apparaît indispensable ; pour mémoire, la recherche de cryoglobuline requiert des conditions de transport à l'abri du froid ; 2. de la maladie chronique des agglutinines froides, hémolyse chronique par activité anticorps, avec ou sans prolifération lymphoïde maligne, dans laquelle l'Ig monoclonale volontiers κ a une activité dirigée contre le système antigénique Ii du globule rouge ; 3. de certaines IgM monoclonales à activité anticorps clinique, dont la plus connue est dirigée contre des constituants de la myéline, responsable d'une neuropathie périphérique distale caractéristique.

Au terme des investigations initiales, le diagnostic de gammopathie monoclonale de signification indéterminée est donc retenu dans près de 60 % des cas, parfois associé à un catalogue de maladies rares (tableau 2). La découverte du pic peut cependant précéder de plusieurs années celle d'une des maladies listées plus haut. Aussi la surveillance des patients dont le pic Ig n'a pas reçu d'explication est-elle toujours justifiée.

ÉVOLUTION, RISQUE DE TRANSFORMATION MALIGNE

Les données les plus convaincantes proviennent du suivi de 1 384 patients pendant un temps médian de 15,4 ans à la *Mayo Clinic*.⁶ Le risque global d'évolution maligne atteint 1 % par an, mais s'avère beaucoup plus élevé chez les patients porteurs d'une IgM ou d'une IgA monoclonale, pour atteindre 17 % après 10 ans et 33 % après 20 ans. Chez les patients dont le composant monoclonal est de nature IgG, c'est la concentration du pic qui semble constituer le facteur de risque de progression le plus important, respectivement 2 fois et 4 fois plus élevé pour des taux de 15 et de 25 g/L que pour une base de 5 g/L. Par contre, l'existence au diagnostic d'un déficit des immunoglobulines polyvalentes – quelles que soient les constructions physiopathologiques qui aient pu être faites par ailleurs – n'est pas associée à un taux plus élevé de transformations malignes.

Au total, si le risque relatif de transformation maligne ou d'apparition d'une maladie maligne est multiplié par 7, il se répartit inégalement selon les tumeurs et la classe d'Ig, avec notamment une multiplication : par 25 vis-à-vis du myélome multiple, avec une survenue médiane à 10 ans, mais des extrêmes de 2 à 29 ans (évolution lente, ou brutale dans 15 % des cas) ; par 46 pour la maladie de Waldenström ; par 8 pour l'amylose ; par 2 pour les lymphomes non hodgkiniens.

Surtout, le suivi longitudinal de ces patients a montré une surmortalité franche en dehors de tout lien direct avec une transformation maligne. Leur survie médiane est réduite à 8,1 années contre 11,8 années attendues à cet âge, leur taux de décès à 10 ans est de 59 % (dont 6 % seulement par hémopathie) contre 43 %. Les comorbidités notamment cardiovasculaires sont fréquentes mais inexpliquées dans cette population.

Découverte d'une immunoglobuline monoclonale : qui adresser à l'hématologue ?

- Les patients de moins de 50 ans.
- Ceux dont l'immunoglobuline monoclonale n'est pas isolée, quelle que soit sa taille sur l'électrophorèse : la présence d'une altération de l'état général, de douleurs osseuses permanentes, d'une hypertrophie du tissu lymphoïde ou de signes évocateurs d'une maladie générale ; celle d'une anémie, d'une hypercalcémie ou d'une insuffisance rénale notamment justifient l'avis d'un spécialiste.
- Ceux dont l'immunoglobuline monoclonale, quoique isolée et asymptomatique, se révèle soit abondante (supérieure à 15-20 g/L) et (ou) accompagnée d'une protéinurie, soit de nature « non IgG ».

CRITÈRES PRÉDICTIFS D'UNE TRANSFORMATION EN HÉMOPATHIE MALIGNE

Du fait des retombées pratiques pour le suivi d'un nombre aussi important de patients, de nombreuses pistes ont été explorées à la recherche de critères fiables.⁷ À ce jour, force est de reconnaître qu'aucun d'entre eux ne s'est réellement imposé en pratique courante.

Comme il était logique de le concevoir, le risque de transformation en myélome est cependant d'autant plus grand que les seuils immunochimiques et hématologiques de la définition sont atteints : ainsi, une quantité élevée d'Ig, sa nature même, l'existence d'une d'hémoglobine limite basse sans autre cause, le seuil de la plasmocytose médullaire ont une incidence. La morphologie ou le taux de prolifération plasmocytaire n'ont par contre pas prouvé une influence déterminante. La valeur d'un déséquilibre franc des chaînes légères libres sériques a été récemment rapportée comme significative.⁸ Cela demande confirmation.

Les études cytogénétiques et immunophénotypiques des plasmocytes des gammopathies monoclonales de signification indéterminée ont apporté la preuve de la coexistence chez un même malade de populations plasmocytaires normale et tumorale, cette dernière ayant des caractères globalement proches ou identiques à ceux du myélome.⁹ Les liens entre la clonalité, la malignité et la génétique des proliférations malignes apparaissent ici subtils.

– Les plasmocytes normaux ont un phénotype CD19+ CD56–, et ceux du myélome multiple un phénotype CD19– CD56+. Pour rappel, le CD19 est un marqueur de l'ensemble des cellules lymphoïdes B qui participe au récepteur d'antigène, et le CD56 une molécule d'adhésion aux cellules neurales. Au-delà de la perte d'expression de certains antigènes et de l'expression de certains autres, des études sont en cours pour déterminer si les proportions respectives de ces deux groupes de phénotypes différents, ou leur évolution, ont une signification pronostique.

– Il n'est pas surprenant, dans ces conditions, d'observer que la plupart des anomalies cytogénétiques, découvertes par la technique FISH (fluorescence in situ après hybridation) dans le myélome multiple, aient également été décrites dans des situations de gammopathies monoclonales de signification indéterminée, qu'il s'agisse de la perte du chromosome 13 [del (13)], de la t (11;14), ou de l'hyperdiploïdie. Aucune anomalie moléculaire, y compris après étude avec les biopuces (*DNA microarrays*), ne permet actuellement de différencier une gammopathie monoclonale de signification indéterminée d'un myélome à son début. S'il est aisé de concevoir que les anomalies chromosomiques ainsi observées participent à la transformation, il serait imprudent d'en déduire qu'elles suffisent à entraîner le développement d'un myélome

Principales situations associées à un pic d'immunoglobuline sérique

■ Gammopathies monoclonales secondaires ou associées (pic IgM, IgG, ou IgA)

- ✓ Infections chroniques (biliaires, urinaires), aiguës (mononucléose infectieuse, infections par le cytomégalovirus, par le virus de l'immunodéficience humaine, hépatites, rougeole...)
- ✓ Maladies auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde, lupus systémique, périartérite noueuse, syndrome de Gougerot-Sjögren, thyroïdites, IgM anti-myéline...)
- ✓ Hépatopathies cirrhogènes
- ✓ Cancers épithéliaux
- ✓ Néphropathies glomérulaires
- ✓ Certaines affections hématologiques (leucémie myélomonocytaire chronique, quelques myélodysplasies, anémie hémolytique auto-immune)
- ✓ Certains déficits immunitaires constitutionnels
- ✓ Greffe de cellules souches hématopoïétiques
- ✓ Cryoglobulinémie mixte (type II)
- ✓ Maladie de Gaucher

■ Gammopathies monoclonales à IgM des proliférations lymphoïdes B

- ✓ Maladie de Waldenström
- ✓ Lymphome lymphoplasmocytaire
- ✓ Maladie des agglutinines froides
- ✓ Myélome à IgM (extrêmement rare)
- ✓ Syndrome de Schnitzler

■ Myélome multiple (IgG, IgA, parfois IgD)

■ Gammopathies monoclonales associées à une autre hémopathie lymphoïde (IgG ou IgA)

- ✓ Leucémie lymphoïde chronique
- ✓ Lymphomes non hodgkiniens

■ Gammopathies à chaînes légères ou à chaînes lourdes

- ✓ Amylose primitive AL
- ✓ Maladie à dépôts de chaînes légères d'Ig (anomalies rénales, avec ou sans myélome)
- ✓ Maladie des chaînes lourdes (maladie des chaînes α , μ ou γ , toutes très rares)

■ Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (IgG, IgA, IgM)

- ✓ Diagnostic retenu quand toutes les autres étiologies ont été éliminées

Tableau 2

Diagnostic biologique des immunoglobulines monoclonales

Une immunoglobuline monoclonale est produite par un même clone de cellules lymphoïdes B. *Stricto sensu*, il faudrait démontrer dans tous les cas l'identité isotypique, allotypique et idiotypique pour affirmer la monoclonalité. En pratique, on se contente d'affirmer le diagnostic d'une immunoglobuline monoclonale grâce à 2 critères qui doivent être démontrés simultanément : 1. l'homogénéité de charge qui se traduit par un pic sur une électrophorèse ; 2. la mono-isotypie (même classe, voire sous-classe, de chaîne lourde et même chaîne légère) qui nécessite la réalisation d'une immuno-électrophorèse ou d'une immunofixation.

La quantification du pic repose sur l'analyse densitométrique (mesure de l'aire sous la courbe) du diagramme électrophorétique. Le dosage pondéral des immunoglobulines par néphélométrie, qui est une tech-

nique trop peu précise, n'est pas adapté pour le diagnostic et le suivi des immunoglobulines monoclonales entières.

Le diagnostic peut se faire sur tous les liquides biologiques.

Sur le sang, l'électrophorèse est réalisée sur un prélèvement de sérum. Si elle était réalisée sur le plasma, elle se caractériserait par un faux pic en β lié à la présence du fibrinogène. Une immunoglobuline monoclonale entière donne habituellement une bande étroite (pic) migrant en β ou, plus fréquemment, en γ (fig. 1).

Dans les urines, la détection d'une chaîne légère a longtemps été basée sur des critères biochimiques : précipitant à 60 °C, elle se redissout à 90 °C : c'est la protéine de Bence-Jones. Il est à noter que cette protéine n'est pas détectée sur les bandelettes urinaires. Aujourd'hui, cette technique est abandonnée et remplacée par l'analyse immuno-chimique des urines concentrées. Il est important que le recueil des urines soit fait sur 24 heures, parce que l'excrétion urinaire des chaînes légères varie selon le nyctémère.

L'électrophorèse permet de séparer les protéines du sérum en fonction de leur charge électrique sur gel fin d'agarose. Sur un tracé normal se distinguent 5 zones correspondant à l'albumine, aux α_1 , α_2 , β et γ globulines.

L'immuno-électrophorèse nécessite une première étape d'électrophorèse mettant en parallèle le sérum du patient et un sérum témoin. Après migration, un antiserum humain polyvalent est déposé dans une rigole médiane préalablement creusée. Une étape de diffusion de 24 heures permet d'obtenir des arcs de précipitation dont la forme et la position sont caractéristiques d'un système antigène-anticorps donné. Une immunoglobuline monoclonale est identifiée par une incurvation anormale sur l'un de ces arcs. La caractérisation est faite secondairement grâce à des antisérum spécifiques de chaque chaîne lourde et de chaque chaîne légère (fig. 2).

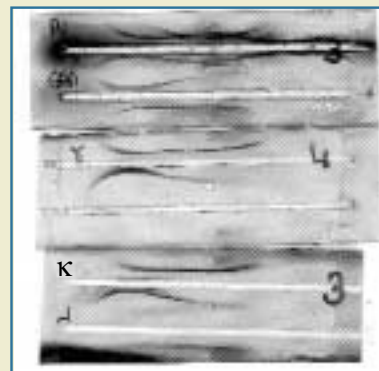


Figure 2 Immuno-électrophorèse : présence d'une immunoglobuline monoclonale IgG- λ (chaîne lourde γ et chaîne légère λ)

L'immunofixation a pour principe la précipitation *in situ* des antigènes fractionnés par électrophorèse en gel, par des anticorps de spécificité choisie. L'étape de diffusion est remplacée par une simple réaction réalisée d'emblée avec des antisérum anti-chaînes lourdes et légères. Cette technique tend à remplacer l'immunoélectrophorèse en raison de sa possible automatisation et de son apparente facilité d'interprétation. L'absence d'étape de diffusion, caractéristique de l'immuno-électrophorèse, peut conduire à ignorer la présence de chaînes légères monoclonales isolées présentes en petite quantité, en particulier dans les urines.

L'immuno-empreinte (Western blot) est une technique plus sensible, réservée aux situations difficiles et aux laboratoires spécialisés.

Marie-Alexandra Alyanekian*
Richard Delarue**

* Laboratoire d'immunologie
** service d'hématologie adultes
hôpital Necker-Enfants malades
75743 Paris Cedex 15

Courriel : richard.delarue@nck.aphp.fr

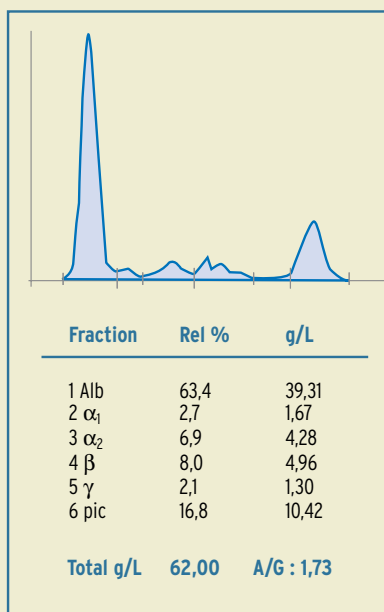


Figure 1 Électrophorèse des protéides sériques : pic d'allure monoclonale migrant en γ -globuline quantifié à 10,42 g/L.

L'auteur n'a pas déclaré de conflit d'intérêts

multiple puisqu'elles sont découvertes dans environ 60 % des gammopathies monoclonales de signification indéterminée, alors que moins de la moitié d'entre elles deviennent un myélome.¹⁰

– L'hyperrésorption osseuse, déterminée par analyse quantitative sur biopsie après double marquage à la tétracycline, préexiste à la transformation en myélome multiple. Ainsi, 50 % environ des gammopathies monoclonales de signification indéterminée avec hyperrésorption évoluent vers un myélome multiple (ce qui n'est observé que 4 fois sur 100 en l'absence de cet aspect).¹¹ Aucun paramètre biologique n'a pu être corrélé de façon fiable à cette donnée.¹² Cette exploration est cependant peu utilisée en pratique courante.

– Dans le même ordre d'idée, une étude encore préliminaire accorde une valeur péjorative à la découverte d'au moins une lésion osseuse en imagerie par résonance magnétique (IRM), laquelle conférerait un risque de transformation myélomateuse supérieur à 50 %, évolution maligne qui n'a pas été décrite chez les 30 patients dont l'IRM était normale au diagnostic.¹³ Cependant, la prescription d'une IRM ne saurait être recommandée de façon systématique devant une gammopathie monoclonale de signification indéterminée, hors essai clinique.

– Par contre, l'angiogenèse médullaire évaluée par la densité médiane de microvaisseaux en histologie quantitative n'a pas de valeur prédictive.¹⁴

QUELLES INVESTIGATIONS MINIMALES, OPTIMALES, ET QUEL SUIVI PRÉCONISER ?

Il s'agit de questions majeures dont la réponse n'est pas univoque parce qu'elle fait intervenir l'âge, les comorbidités, l'évolutivité lorsqu'on en dispose, et surtout les aspects quantitatifs, mais aussi qualitatifs, du syndrome immunochimique.

Dans l'expérience de la *Mayo Clinic*, les investigations vulnérantes ne sont justifiées que si le pic est supérieur à 20 g/L pour une IgG monoclonale. En l'absence de point d'appel spontané ou provoqué, des clichés du crâne de profil, du rachis de face et de profil, du bassin de face et du gril costal prenant les extrémités humérales ont l'intérêt d'éliminer un myélome indolent ou un plasmocytome solitaire osseux. Lorsque le doute clinique est manifeste ou si le pic Ig est très important ou de nature IgA, une IRM peut être proposée. Scintigraphie osseuse et tomographie par émission de positons n'ont par contre pas de justification. La recherche histomorphométrique d'une résorption osseuse peut être envisagée pour les centres qui disposent de cette technologie.

Les investigations minimales sont clairement différentes si le composant monoclonal est de nature IgM, ce qui exclut en pratique l'éventualité d'un myélome. L'objectif est alors de ne pas méconnaître une maladie de Waldenström, un lymphome malin ou une cryoglobulinémie.

L'examen clinique s'attache particulièrement à l'appareil lympho-ganglionnaire. Une biopsie ostéo-médullaire avec étude du frottis, une échographie abdominale et un cliché thoracique sont réalisés. L'hémogramme, le dosage des lactico-déshydrogénases, de la β 2-microglobuline, la créatininémie, l'ionogramme, la protéine C-réactive, et la recherche d'une cryoglobuline sont normaux ou négatifs dans les gammopathies monoclonales de signification indéterminée, sauf pathologie intercurrente.

Quelle que soit la nature de l'Ig, l'examen soigneux complété au moindre doute par des explorations dirigées accorde une attention particulière à des stigmates d'amylose systémique, à des signes évocateurs d'une infection ou d'une tumeur profonde, d'une maladie auto-immune, d'une affection hépatique ou rénale. Contrairement à une idée reçue qui en fait un simple exercice de déduction biologique, la découverte d'une gammopathie monoclonale confronte en effet le médecin à un exercice fort vaste de médecine interne.

Si au terme de ces investigations le diagnostic de gammopathie monoclonale de signification indéterminée est retenu, aucun traitement n'est justifié, hors essai clinique. Il est par contre indispensable d'assurer un suivi clinique

POUR LA PRATIQUE

- L'électrophorèse des protéines sériques est indispensable en présence d'une vitesse de sédimentation très élevée en dehors d'un syndrome inflammatoire (dans ce dernier cas l'immunofixation ne doit être discutée que si le pic persiste après correction de l'inflammation).
- Une immunofixation (ou immunoélectrophorèse) du sérum précise la nature du pic mais ne le quantifie pas. Elle ne peut pas être interprétée en toute sécurité sans être couplée à celle des urines.
- Certaines immunoglobulines monoclonales peuvent être symptomatiques par elles-mêmes et orienter le diagnostic.
- Les affections à rechercher en priorité sont les lymphopathies B dont le myélome, les infections et les tumeurs profondes, les maladies auto-immunes et les maladies hépatiques ou rénales.
- La problématique des IgM monoclonales n'est pas la même que celle des autres pics monoclonaux : le risque évolutif est celui d'un lymphome (maladie de Waldenström ou autre) et non d'un myélome.
- Le suivi clinique et biologique est indispensable sur le très long terme.
- Le taux de transformation des gammopathies monoclonales de signification indéterminée vers une maladie maligne est d'environ 1 % par an, plus élevé pour les pics IgM ou IgA.
- Les patients atteints d'une gammopathie monoclonale de signification indéterminée apparemment isolée sont soumis à un excès de comorbidités par rapport à la population générale, en dehors même de toute transformation maligne.

et biologique régulier, réévalué après 3 mois puis après 6 mois, puis tous les ans, ou à l'apparition du moindre signe clinique. Cette évaluation repose essentiellement sur des examens sanguins et urinaires, la radiologie de toute zone suspecte. Un nouveau contrôle médullaire ne devrait pas être réalisé de manière systématique mais plutôt en fonction de l'évolution. ■

SUMMARY Monoclonal gammopathies of undetermined significance

Monoclonal gammopathies of undetermined significance constitute a body of asymptomatic diseases characterized by a selective increase of a single serum immunoglobulin due to an only dysregulated clone of B lymphocytes. They occur in up to 10% of persons over 80 years of age. The diagnosis is suggested in presence of both M component in serum <30 g/L and bone marrow plasma cells <10% by the exclusion of multiple myeloma or lymphoproliferative disorders. In most MGUS, however, populations of normal and myelomatous plasma cells coexist in a stable ratio. The overall relative risk for progression is 7 times the expected rate, depending from the disease and the type of M component.

Rev Prat 2006 ; 56 : 18-24

RÉSUMÉ Gammapathies monoclonales de signification indéterminée

Les gammapathies monoclonales de signification indéterminée se caractérisent par l'augmentation sélective d'une seule espèce moléculaire d'immunoglobuline sérique causée par la prolifération incontrôlée d'un clone unique de cellules B. Elles constituent un groupe d'affections asymptomatiques de l'adulte dont la fréquence atteint jusqu'à 10 % des patients après 80 ans, et où coexistent des populations plasmocytaires normales et tumorales. Leur diagnostic repose sur l'exclusion d'une prolifération lymphoplasmocytaire caractérisée par la présence d'une quantité de composant monoclonal inférieure à 30 g/L et d'une plasmocytose médullaire inférieure à 10 %. Leur risque relatif de transformation maligne est multiplié par 7, il se répartit inégalement selon les tumeurs et la classe d'immunoglobuline.

L'auteur déclare ne pas avoir de conflit d'intérêts concernant cet article.

RÉFÉRENCES

1. 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;121:749-57.
2. Blade J, Kyle RA. IgD monoclonal gammopathy with long-term follow-up. *Br J Haematol*.1994;88:395-6.
3. Saleun JP, Vicariot M, Deroff P, Morin JF. Monoclonal gammopathies in the adult population of Finistère, France. *J Clin Pathol*.1982;35:63-8.
4. Crawford J, Eye MK, Cohen HJ. Evaluation of monoclonal gammopathies in the "well" elderly. *Am J Med*.1987;82:39-45.
5. Kyle RA. "Benign" monoclonal gammopathy--after 20 to 35 years of follow-up. *Mayo Clin Proc*.1993;68:26-36.
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;346:564-9.
7. Baldini L, Guffanti A, Cesana BM, et al. Role of different hematologic variables in defining the risk of malignant transformation in monoclonal gammopathy. *Blood*.1996;87:912-8.
8. 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;106:812-7.
9. Zandecki M, Facon T, Bernardi F, et al. CD19 and immunophenotype of bone marrow plasma cells in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *J Clin Pathol*.1995;48:548-52.
10. Zandecki M, Lai JL, Genevieve F, et al. Several cytogenetic subclones may be identified within plasma cells from patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance, both at diagnosis and during the indolent course of this condition. *Blood*.1997;90:3682-90.
11. Bataille R, Chappard D, Basle MF. Quantifiable excess of bone resorption in monoclonal gammopathy is an early symptom of malignancy: a prospective study of 87 bone biopsies. *Blood*.1996;87:4762-9.
12. Pecherstorfer M, Seibel MJ, Woitge HW, et al. Bone resorption in multiple myeloma and in monoclonal gammopathy of undetermined significance: quantification by urinary pyridinium cross-links of collagen. *Blood*.1997;90:3743-50.
13. Van de Berg BC, Lecouvet FE, Michaux L, et al. Stage I multiple myeloma: value of MR imaging of the bone marrow in the determination of prognosis. *Radiology*.1996;201:243-6.
14. 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;8:2210-6.

**Abonnez-vous ou réabonnez-vous
en ligne* à La Revue du Praticien**

sur son site Internet www.33docpro.com

* Paiement par carte bancaire «secteur bancaire sécurisé»

