

Les gammopathies monoclonales de signification indéterminée : quand et pourquoi les chercher ?

Monoclonal gammopathy of undetermined significance : when and why to look for them ?

N. Meuleman et M. Vercruyssen

Service d'Hématologie, Institut Jules Bordet, ULB

RESUME

La gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) est une anomalie biologique asymptomatique dont le diagnostic est souvent posé lors d'un bilan réalisé en routine ou pour d'autres symptômes que ceux requérant cette analyse. L'incidence des MGUS est évaluée à au moins 3 % au-dessus de 50 ans et sa fréquence continue à augmenter avec l'âge. La majorité des patients avec une MGUS n'évoluera jamais vers une hémopathie et en l'absence d'anomalies biologiques ou de symptômes évoquant une maladie associée à une immunoglobuline monoclonale, il n'y a pas d'indication d'effectuer une électrophorèse des protéines. Si le diagnostic de MGUS est posé, le risque d'évolution vers un myélome ou une autre hémopathie maligne est de 1 % par an. Une MGUS peut aussi être associée à des pathologies non malignes ou être le reflet d'autres maladies rares et graves dont il est capital de ne pas rater le diagnostic.

Rev Med Brux 2018 ; 39 : 302-6

ABSTRACT

Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) is an asymptomatic premalignant plasma cell disorder. MGUS is a common disorder and the diagnosis is often made accidentally when a protein electrophoresis is performed in a routine blood test or during a biological assessment for other conditions. In the absence of biological abnormalities or clinical symptoms suggesting a plasma or lymphoplasma-cell disorder, there is no indication for routine screening of the monoclonal protein. When MGUS is diagnosed, the risk of transformation into myeloma or other lymphoproliferative disorders is estimated at 1 % per year. MGUS can also be associated with diseases that are not malignant disorders and in some cases, the monoclonal gammopathy is the witness of another rare but severe disorder which will be critical not to be misdiagnosed.

Rev Med Brux 2018 ; 39 : 302-6

Key words : monoclonal gammopathy, MGUS, electrophoresis, amyloidosis

INTRODUCTION

La gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) est définie par la présence d'une protéine monoclonale sérique de moins de 30 gr/l ou d'une protéine monoclonale urinaire de moins de 500 mg par 24 h pour les MGUS à chaînes légères, d'une plasmocytose monoclonale médullaire inférieure à 10 % et de l'absence d'atteinte organique associée au clone plasmocytaire ou lympho-plasmocytaire sous-

jaçant (tableau 1)¹. La prévalence des MGUS augmente avec l'âge et est rencontrée dans 3 % de la population générale de plus de 50 ans et jusque 5 à 10 % chez les personnes de plus de 80 ans^{1,2}. Il existe 3 sous-types de MGUS en fonction de la protéine monoclonale : les MGUS non à IgM, les MGUS à IgM et les MGUS à chaînes légères (tableau 1)³. Le risque d'évolution d'une MGUS vers une hémopathie maligne est de 1 % par an. Ce risque est plus élevé dans les MGUS à IGM (2 % par an les dix premières années)

Tableau 1 : critères diagnostiques des gammopathies monoclonales de signification indéterminée.

Sous-types de MGUS	Critères de diagnostiques des MGUS
MGUS non à IgM	3 critères doivent être présents : 1) Protéine monoclonale < 30gr/l 2) Taux de plasmocytes monoclonaux médullaire < à 10 %* 3) Absence d'atteintes organiques liées au clone plasmocytaire (hypercalcémie, atteinte osseuse, anémie, insuffisance rénale) ou d'autres critères définissant le myélome
MGUS à IgM	3 critères doivent être présents : 1) Une protéine monoclonale < 30gr/l 2) Taux de lympho-plasmocytes médullaire < à 10 %* 3) Absence d'atteintes organiques liées au clone lympho-plasmocytaire (anémie, symptômes B, adénomégalie, hépatosplénomégalie, hyperviscosité)
MGUS à chaînes légères	5 critères doivent être présents : 1) Rapport des chaînes légères anormal (< 0,26 ou > 1,65) 2) Augmentation du taux de la chaîne légère atteinte 3) Absence de chaînes lourdes monoclonales détectées à l'immunofixation 4) Taux de protéines monoclonales urinaires < 500 mg/24 h 5) Taux de plasmocytes monoclonaux médullaire < à 10 %* 6) Absence d'atteintes organiques liées au clone plasmocytaire (hypercalcémie, atteinte osseuse, anémie, insuffisance rénale) ou d'autres critères définissant le myélome
MGUS : gammopathie monoclonale de signification indéterminée. * La ponction de moelle n'est pas recommandée chez les patients asymptomatiques présentant : (1) une MGUS à IgG à faible risque d'évolution ; (2) une MGUS à IgM avec un faible pic (< 15gr/l) ; (3) une MGUS à chaînes légères avec un rapport chaîne atteinte sur non atteinte < 8.	

et plus faible dans les MGUS à chaînes légères (0,3 % par an)³. L'échelle de stratification de la Mayo Clinic permet de préciser la probabilité d'évolution de façon simple en fonction de trois facteurs de risque biologiques : la taille du pic monoclonal (> 1,5 g/dl) ; le sous-type de protéine monoclonale (non IgG) et le rapport des chaînes légères (< 0,26 ou > 1,65)^{3,4}. Le risque de progression à 20 ans est estimé de 5 % pour les patients sans facteur de risque biologique, et de respectivement 21 %, 37 % et 58 % pour ceux avec un score de 1, 2 et 3.

La majorité des MGUS est diagnostiquée de manière fortuite, la détection de cette anomalie biologique entraîne une anxiété, un stress chez les patients et un surcoût économique non négligeable³.

QUAND RECHERCHER UNE MGUS ?

Il n'y a aucune indication d'effectuer une électrophorèse des protéines chez un patient asymptomatique qui ne présente pas de signe biologique ou de symptôme clinique d'une hémopathie associée. La majorité des patients porteurs d'une MGUS ne présenteront pas de progression de leur gammopathie et 87 % des patients décèderont d'une cause sans lien avec celle-ci². Les modes de progression sont différents en fonction du sous-type de MGUS. En cas d'évolution symptomatique chez les patients avec une MGUS non à IgM, environ 86 % des patients développeront un myélome multiple (MM) et 10 % une amyloïdose à chaîne légère (AL). Dans le cas de MGUS à IGM l'évolution se fait majoritairement vers une maladie de Waldenstrom (MW), un lymphome non-Hodgkinien (LNH) ou moins fréquemment une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ou une amyloïdose². Les MGUS à chaînes légères présentent un risque d'évolution plus faible et sont associées avec

une disparition ou une non confirmation plus fréquente de la protéine monoclonale que dans les autres gammopathies⁵. Une étude récente rapporte que dans 55 % des cas, la présence de chaînes légères monoclonales n'est plus détectée dans les analyses suivantes et particulièrement chez les patients avec un faible taux de chaînes légères. Les hypothèses de ces anomalies clonales transitoires sont la présence d'états inflammatoires transitoires, de modifications de la fonction rénale ou des problèmes techniques⁵.

Les symptômes et signes cliniques devant faire rechercher une MGUS sont ceux associés à la présence d'un MM (douleurs osseuses non traumatiques, anémie, hypercalcémie, insuffisance rénale), d'une MW (adénomégalies, splénomégalie, hépatomégalie, symptômes B, hyperviscosité, cytopénie) ou d'une amyloïdose AL (cardiomyopathie, syndrome néphrotique, neuropathie, macroglossie, purpura, hépatomégalie, fatigue, diarrhée) (tableau 2)^{6,7}. Dans certains cas la présence d'un pic monoclonal parfois de faible amplitude peut être associée à des maladies non malignes (dermatologiques, endocrinologiques, hématologiques, néphrologiques, neurologiques, rhumatologiques) qui peuvent nécessiter la mise en route d'un traitement visant le clone cellulaire. L'anamnèse des patients présentant une MGUS devra rechercher les symptômes évocateurs de ces maladies afin de les diagnostiquer de façon précoce et d'améliorer leur pronostic^{6,7}.

La présence d'une immunoglobuline monoclonale peut être aussi le reflet d'une stimulation antigénique chronique ; ce sont les mêmes situations où l'on retrouvera des hyper-gammaglobulinémies polyclonales réactionnelles. Ces situations sont des infections aiguës ou chroniques (VIH, VHB, VHC, abcès profonds, ostéomyélites, ...), des maladies auto-immunes, des

Tableau 2 : les signaux d'alerte dans la gammapathie monoclonale d'origine indéterminée.

Symptômes, signes cliniques	Diagnostics à évoquer
Douleurs osseuses	<ul style="list-style-type: none"> • Myélome, plasmocytome • Ostéopénie sévère • Syndrome de POEMS • Ostéomalacie sur syndrome de Fanconi
Adénomégalies, organomégalie	<ul style="list-style-type: none"> • Maladie de Waldenström, lymphomes • Amyloïdose
Symptômes B	<ul style="list-style-type: none"> • Maladie de Waldenström, lymphomes • Amyloïdose (perte de poids)
Œdèmes	<ul style="list-style-type: none"> • Amyloïdose (insuffisance cardiaque, syndrome néphrotique) • GMSR • Myxoœdème avec fonction thyroïdienne normale
Symptômes cardiaques	<ul style="list-style-type: none"> • Amyloïdose • Hyperviscosité
Symptômes pulmonaires	<ul style="list-style-type: none"> • Amyloïdose (cardiaque ou pulmonaire) • Plasmocytome • Hyperviscosité
Asthénie	<ul style="list-style-type: none"> • Hémopathie maligne • Anémie (myélome, GMSR, Waldenström, lymphome) • Amyloïdose • Hypercalcémie
Neuropathie (périphérique ou autonome)	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome de POEMS • Amyloïdose • Cryoglobulinémie • Neuropathie sur MGUS : principalement IGM
Confusion	<ul style="list-style-type: none"> • Hypercalcémie, hyperviscosité, urémie
Symptômes digestifs : diarrhées chroniques, constipation, dégoût alimentaire	<ul style="list-style-type: none"> • Amyloïdose
Macroglossie, hypertrophie des glandes salivaires	<ul style="list-style-type: none"> • Amyloïdose
Purpura, pétéchies et autres signes hémorragiques, acrocyanose	<ul style="list-style-type: none"> • Cryoglobulinémie • Thrombopénie • Hyperviscosité • Déficit acquit en facteur de von Willebrand • Déficit en facteur X (amyloïdose)
Symptômes cutanés	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome de Schnitzler (urticaire), scléro-myxoœdème, xanthomatose non lipidique, mucinose papuleuse, angio-œdème acquis, syndrome de fuite capillaire paroxystique

GMSR : gammapathie monoclonale de signification rénale.

maladies hépatiques chroniques, des déficits immunitaires⁷.

COMMENT RECHERCHER LA MGUS ET QUEL BILAN COMPLEMENTAIRE ?

Pour détecter une MGUS, une électrophorèse des protéines, une immunofixation sérique et urinaire devront être réalisées. Si le diagnostic n'est pas confirmé et que la suspicion clinique d'une pathologie associée à un clone plasmocytaire est élevée, le dosage des chaînes légères kappa et lambda sériques et le rapport kappa/lambda permettra de compléter le bilan et de détecter avec une sensibilité élevée la présence d'une protéine monoclonale. La réalisation de ce bilan complet est particulièrement importante dans le cadre de la suspicion d'un myélome non sécrétant et dans des pathologies associées avec des

pics monoclonaux de faibles amplitudes ou uniquement avec la présence de chaînes légères monoclonales comme dans l'amyloïdose. Le bilan sera poursuivi en fonction de la pathologie suspectée³.

Si un pic monoclonal est détecté chez un patient asymptomatique, le bilan devra être complété par la réalisation d'une immunofixation sérique pour déterminer le type de protéine monoclonale. On devra également réaliser le dosage des immunoglobulines sériques, la recherche d'une protéinurie, une recherche de Bence Jones avec électrophorèse urinaire ; un hémogramme, une fonction rénale et la calcémie⁷. Le dosage des chaînes légères n'est pas remboursé en Belgique dans cette indication, mais est un facteur pronostique d'évolution et devrait être proposé au patient au diagnostic. Les experts recommandent de doser, chez les patients porteurs d'une MGUS avec un

rapport des chaînes légères kappa/ lambda anormal, le taux de pro-BNP afin de détecter une amyloïdose débutante et d'améliorer le pronostic des patients par une prise en charge plus précoce⁸.

La probabilité d'évolution d'un patient avec une MGUS de faible risque (protéine monoclonale de type IgG d'amplitude < à 15 gr/l avec un rapport kappa/ lambda normal) est de 5 % à 20 ans. Pour ce groupe de patients comme pour les patients présentant un pic à IgM de faible quantité (< à 15 gr/l) et les MGUS à chaînes légères avec un rapport des chaînes atteintes sur les chaînes non atteintes < 8, il n'y a pas d'utilité, en l'absence de symptômes d'effectuer une imagerie osseuse ou une ponction de moelle^{3,4}.

QUEL SUIVI POUR LES PATIENTS AVEC UN DIAGNOSTIC DE MGUS ?

Quelle que soit la probabilité d'évolution du patient, une première évaluation biologique (hémogramme, calcium, électrophorèse, fonction rénale) et clinique doit être effectuée à 3 ou 6 mois pour exclure une hémopathie rapidement progressive. Les patients présentant un faible risque (score de la Mayo Clinic à 0) pourront soit bénéficier d'un suivi chaque 2-3 ans si la paraprotéine est stable soit uniquement lors de l'apparition de symptômes^{1,3}. Le suivi peut être réalisé chez le médecin généraliste du patient. En cas de majoration du pic monoclonal de 25 % ou plus ou en cas d'apparition de cytopénies inexplicables, de majoration de la créatinine, du calcium, de l'apparition de symptômes cliniques évocateurs d'une progression de la maladie (tableau 2), le patient devra être référé en consultation d'hématologie pour bilan complémentaire^{3,7}.

COMPLICATIONS DES MGUS

Neuropathie et MGUS

La neuropathie périphérique est une complication bien démontrée des MGUS et est retrouvée chez 5 % des patients. Dans 50 à 60 % des cas la neuropathie est associée à une paraprotéine de type IgM, 30 % une IgA et 10 % une IgG⁹. Il n'est pas toujours facile de déterminer si la neuropathie est liée à la présence de la protéine monoclonale circulante ou à une autre cause. Il faudra impérativement exclure chez ces patients le diagnostic de syndrome de POEMS, maladie rare associant une polyneuropathie (P), une organomégalie (O), une endocrinopathie (E), un pic monoclonal (M) de faible amplitude (presque toujours lambda) et des altérations cutanées (S) ainsi que celui d'amyloïdose avant de conclure à une MGUS^{10,11}.

Insuffisance rénale et MGUS

La présence d'une insuffisance rénale doit évoquer en premier lieu la présence d'un myélome symptomatique ainsi que celui d'une amyloïdose. Le concept de gammopathie monoclonale de signification rénale (GMSR) a été instauré pour la première fois en

2012 par Nelson Leung¹². Une GMRS est définie par la présence d'une atteinte rénale dont le lien de causalité avec une MGUS a été démontré¹³. Le plus souvent il s'agit de la conséquence d'un dépôt de l'immunoglobuline au niveau rénal, la présence d'une cryoglobulinémie devra aussi être recherchée et en présence de troubles ioniques évoquant des anomalies des transports tubulaires proximaux (hypo-uricémie, glycosurie en présence d'une glycémie normale, hypophosphatémie), le syndrome de Fanconi devra être évoqué^{14,15}.

MGUS et syndrome dermatologique

Différentes atteintes cutanées liées à la présence d'une protéine monoclonale ont été décrites : scléromyxœdème, xanthomatose non lipidique, mucinose papuleuse, angio-œdème acquis, syndrome de fuite capillaire paroxystique, syndrome de Schnitzler^{4,6,13}. Le syndrome de Schnitzler associe la présence d'une IgM monoclonale, d'un urticaire à certains de ces signes : pyrexie, syndrome inflammatoire, douleurs articulaires et parfois adéno-organomégalies^{7,11}.

MGUS et anomalie de la coagulation

En cas de syndrome hémorragique le diagnostic d'une déficience en facteur de von Willebrand acquis sur une activité inhibitrice de l'immunoglobuline circulante devra être évoqué ainsi que la possibilité d'un déficit en facteur X dans le cadre d'une amyloïdose^{6,17}.

L'ensemble de ces complications liées à la présence du clone circulant nécessite dans la majorité des cas un traitement ciblant le clone monoclonal B responsable de la sécrétion de la paraprotéine et le patient devra être référé à la consultation d'hématologie pour prise en charge.

Il a été également démontré que les patients porteurs de MGUS sont plus sensibles aux infections probablement dans le cadre de l'hypogammaglobulinémie retrouvée chez environ 25 % des patients. On observe aussi une majoration de risque d'ostéoporose et d'évènements thromboemboliques mais les recommandations de prise en charge et de prophylaxie ne diffèrent pas de celles pour la population générale^{7,18}.

CONCLUSION

La présence d'une MGUS est une observation fréquente dont l'incidence augmente avec l'âge. La majorité des patients n'évolueront pas vers une hémopathie maligne et décéderont d'autre cause. La recherche d'une protéine monoclonale ne devrait être effectuée que devant des symptômes cliniques ou des signes biologiques évocateurs d'une maladie associée à une dyscrasie plasmocytaire ou lymphoplasmocytaire. Lorsque le diagnostic de MGUS est posé, le risque de transformation en désordre lypho/plasmocytaire devra être évalué pour un suivi adapté

ainsi que les signes évoquant des présentations ou des complications plus rares dont le diagnostic pourrait être raté.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, Landgren O, Blade J, Merlini G *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(6):1121-7.
2. Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, Dispenzieri A, Kumar S, Cerhan JR *et al.* Long-Term Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *N Engl J Med*. 2018;378(3):241-9.
3. Go RS, Rajkumar SV. How I manage monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2018;131(2):163-73.
4. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, Melton LJ 3rd, Bradwell AR, Clark RJ *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.
5. Pelzer BW, Arendt M, Moebus S, Eisele L, Jöckel KH, Dührsen U *et al.* Light chain monoclonal gammopathy of undetermined significance is characterized by a high disappearance rate and low risk of progression on longitudinal analysis. *Ann Hematol*. 2018;97(8):1463-9.
6. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis diagnosis and treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J*. 2018;8(5):44.
7. Caers J, Vekemans MC, Bries G, Beel K, Delrieu V, Deweweire A *et al.* Diagnosis and follow-up of monoclonal gammopathies of undetermined significance; information for referring physicians. *Ann Med*. 2013;45(5-6):413-22.
8. Merlini G. AL amyloidosis: from molecular mechanisms to targeted therapies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017;2017(1):1-12.
9. Chaudhry HM, Mauermann ML, Rajkumar SV. Monoclonal Gammopathy-Associated Peripheral Neuropathy: Diagnosis and Management. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(5):838-50.
10. Dispenzieri A. POEMS syndrome: update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2012;87:804-14.
11. Gertz M, Buadi FK. Case vignettes and other brain teasers of monoclonal gammopathies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012; 2012:582-5.
12. Leung N, Bridoux F, Hutchison CA, Nasr SH, Cockwell P, Femand JP *et al.* International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood*. 2012;120(22):4292-5.
13. Femand JP, Bridoux F, Kyle RA, Kastritis E, Weiss BM, Cook MA *et al.* International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Blood*. 2013;122(22):3583-90.
14. Nishida Y, Iwama K, Yamakura M, Takeuchi M, Matsue K. Renal Fanconi syndrome as a cause of chronic kidney disease in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance: partially reversed renal function by high-dose dexamethasone with bortezomib. *Leuk Lymphoma*. 2012;53:1804-6.
15. Messiaen T, Deret S, Mougnot B, Bridoux F, Dequiedt P, Dion JJ *et al.* Adult Fanconi syndrome secondary to light chain gammopathy. Clinicopathologic heterogeneity and unusual features in 11 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2000;79(3):135-54.
16. Lipsker D, Boeckler P. Cutaneous manifestations of paraproteinemia and their mechanisms. *Presse Med*. 2007;36(7-8):1135-40.
17. Lambole V, Zabraniecki L, Sie P, Pourrat J, Fournie B. Myeloma and monoclonal gammopathy of uncertain significance associated with acquired von Willebrand's syndrome. Seven new cases with a literature review. *Joint Bone Spine*. 2002;69(1):62-7.
18. Cohen AL, Sarid R. The relationship between monoclonal gammopathy of undetermined significance and venous thromboembolic disease. *Thromb Res*. 2010;125(3):216-9.
19. Tete SM, Bijl M, Sahota SS, Bos NA. 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.

Correspondance :

N. MEULEMAN et M. VERCRUYSSEN
Institut Jules Bordet
Service d'Hématologie
Boulevard de Waterloo, 121
1000 Bruxelles
E-mail : nathalie.meuleman@bordet.be,
marie.vercruyssen@bordet.be

Travail reçu le 26 juin 2018 ; accepté dans sa version définitive le 28 juin 2018.