

Gammopathie monoclonale de signification indéterminée

Julien Depaus

Monoclonal gammopathy of undetermined significance

Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) is commonly diagnosed in the general population, particularly the elderly. The condition carries a risk of progression to myeloma or other lymphoproliferative disorders and, thus, warrants regular follow-up. MGUS patients can be risk-stratified based on both the amount and type of the monoclonal protein and light-chain ratio.

KEY WORDS

Monoclonal gammopathy of undetermined significance, progression, risk factors

La gammopathie monoclonale de signification indéterminée (*Monoclonal gammopathy of undetermined significance* – MGUS – dans la terminologie anglo-saxonne) est une anomalie biologique fréquemment retrouvée dans la population générale, en particulier chez le sujet âgé. Il s'agit d'un état préneoplasique pouvant précéder l'apparition d'un myélome multiple ou d'une hémopathie lymphoïde. Certaines investigations doivent donc être réalisées au diagnostic afin de ne pas méconnaître une hémopathie maligne sous-jacente. Un suivi prolongé sera ensuite assuré. Par ailleurs, même en l'absence d'hémopathies, la MGUS peut être responsable de diverses manifestations cliniques à ne pas méconnaître, d'où le concept nouveau de « Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance ». La MGUS peut également s'accompagner d'un risque accru de complications infectieuses, osseuses et thrombo-emboliques.

La MGUS est définie par la présence d'un pic monoclonal inférieur à 30 gr/l et d'une plasmocytose médullaire inférieure à 10% en l'absence d'atteinte organique (hypercalcémie, insuffisance rénale, anémie ou lésions osseuses) en rapport avec la dysglobulinémie. L'immunoglobuline anormale est produite par un clone B, habituellement plasmocytaire en cas d'IgG ou d'IgA et lymphoplasmocytaire en cas d'IgM. Il s'agit d'un état préneoplasique avec risque d'évolution en myélome multiple (isotypes IgG et IgA) ou en lymphome non hodgkinien B (isotype IgM) (1).

L'incidence de la MGUS est estimée à 3.5% dans la population âgée de plus de 50 ans avec un âge médian au diagnostic de 72 ans. Cette anomalie est plus fréquente chez l'homme, dans la population noire ou en présence d'antécédents familiaux de MGUS ou de myélome multiple. L'obésité, l'exposition aux pesticides et aux radiations ionisantes seraient des facteurs favorisants. Une MGUS peut également être associée à des contextes infectieux, immunitaires ou inflammatoires. Elle est le plus souvent d'isotype IgG (70-75%), plus rarement IgM (15-20%), IgA (10%) ou à chaînes légères (2).

Le risque principal de la MGUS est la transformation soit en myélome multiple en cas d'isotype IgG ou IgA soit en Maladie de Waldenström ou autre hémopathie lymphoïde B indolente en cas d'isotype IgM. Si la MGUS est à chaînes légères, l'évolution peut se faire soit en myélome multiple, soit en maladie de dépôts de chaînes légères ou en amylose AL. Le risque annuel de transformation est évalué à 1% mais la stratification du risque peut être affinée par certains facteurs prédictifs. En effet, un pic supérieur à 15 g/L, un isotype non IgG et un rapport Kappa/Lambda anormal sont des facteurs de risque de progression. Un score de risque, développé par la Mayo Clinic basé sur ces 3 paramètres, peut facilement être calculé.

Celui-ci propose 4 catégories de risque : faible risque (0 point), risque intermédiaire faible (1 point), risque intermédiaire élevé (2 points) et risque élevé (3 points) avec un risque absolu de transformation à 20 ans évalué respectivement à 5%, 21%, 37% et 58%.

La MGUS est en général détectée de manière fortuite. Une fois identifiée et confirmée, une série d'examen sera réalisée. Le bilan sanguin devra comprendre les analyses suivantes : hémogramme, calcium, créatinine, électrophorèse des protéines sériques avec immunofixation, dosage quantitatif des immunoglobulines et dosage des chaînes légères libres. Le bilan urinaire consistera en la recherche d'une protéinurie, réalisation d'une immuno-électrophorèse et d'un dosage des chaînes légères Kappa et Lambda. Un examen médullaire ne sera pas réalisé d'emblée en cas de pic IgG inférieur ou égal à 15 g/L, en l'absence de signes cliniques ou biologiques d'atteinte d'organes. En cas de pic IgA ou IgM, la réalisation d'un examen médullaire est recommandée. Un bilan radiologique osseux à la recherche de lésions lytiques chez un patient asymptomatique n'est pas nécessaire en cas de pic IgG inférieur ou égal à 15 g/L ou en cas de pic IgA inférieur ou égal à 10 g/L. Dans le cas contraire, un bilan radiologique osseux est recommandé (radiographies osseuses conventionnelles ou mieux, car plus sensible, un scanner osseux du corps entier). En cas de pic IgM, il est recommandé de réaliser un scanner thoraco-abdomino-pelvien à la recherche notamment d'un syndrome tumoral ganglionnaire et/ou hépato-splénique (1).

Si un myélome multiple ou une autre hémopathie a été exclue, le médecin doit rester vigilant au nouveau concept de « gammopathie monoclonale de signification clinique » (GMSC). Dans ce cas, un clone B produit une immunoglobuline anormale responsable de symptômes cliniques, les plus souvent cutanés, neurologiques ou rénaux. Divers mécanismes physiopathologiques sont possibles, les plus fréquents étant le dépôt d'immunoglobulines anormales dans les tissus, une activité auto-anticorps, la formation d'immuns complexes, une activation du complément ou la production de cytokines. Dans certains cas, le mécanisme reste inconnu. Dans ces situations de « GMSC », un traitement antitumoral dirigé contre le clone B est nécessaire pour espérer résoudre les symptômes (3).

Les patients avec MGUS seront suivis à vie, vu le risque de transformation. Le suivi sera idéalement adapté à la classe de risque identifiée par le score de la Mayo Clinic. Après le bilan initial de la MGUS, tous les patients seront revus à 6 mois. Par la suite, les patients de risque faible pourront être suivis tous les 1 à 2 ans alors que les autres patients seront vus sur un rythme annuel. L'apparition de symptômes cliniques ou d'anomalies biologiques telles qu'anémie, hypercalcémie et/ou insuffisance rénale devront imposer la réalisation d'une ponction médullaire afin d'exclure une transformation (1).

La MGUS peut s'accompagner d'un risque infectieux accru, notamment au niveau des voies respiratoires, surtout en cas d'hypogammaglobulinémie associée. Les vaccinations contre la grippe et le pneumocoque seront proposées au

patient. Le clinicien sera également sensibilisé au risque accru de fractures et d'ostéoporose et il peut donc être approprié de proposer une densitométrie osseuse, particulièrement en présence d'autres facteurs de risque d'ostéoporose. En cas de diminution avérée de la densité osseuse, des suppléments en calcium et vitamine D seront prescrits de même qu'un traitement par bisphosphonates. En cas de situation à risque de maladie thrombo-embolique veineuse, une prophylaxie devra être assurée (4)

Il n'y a pas d'indication de réaliser un dépistage à la recherche d'une MGUS chez un patient strictement asymptomatique. En effet, ce dépistage s'accompagnerait de coûts élevés pour la sécurité sociale et serait source d'anxiété pour les patients. Une électrophorèse doit par contre être réalisée systématiquement dans les situations suivantes : élévation des protéines sériques, anémie normocytaire d'étiologie incertaine, hypercalcémie, insuffisance rénale, élévation inexplicée de la vitesse de sédimentation, ostéopénie anormale pour l'âge, protéinurie inexplicée, polyneuropathie d'étiologie incertaine, infections répétées des voies respiratoires, hyper- ou hypogammaglobulinémie, lésions osseuses lytiques, symptômes d'hyperviscosité ou insuffisance cardiaque avec signes échographiques évocateurs d'amyloïdose (5).

En conclusion, la MGUS est une anomalie biologique fréquente, particulièrement chez les sujets âgés, mise en évidence grâce à l'électrophorèse des protéines. Un bilan initial doit être réalisé afin d'exclure une hémopathie maligne sous-jacente et apprécier le risque de progression. Le clinicien devra être vigilant à d'éventuelles manifestations cliniques en lien avec la MGUS. Une surveillance au long cours sera assurée et en cas de suspicion de transformation, le patient devra être référé à la consultation d'hématologie.

RÉFÉRENCES

1. Van de Donk NW, Palumbo A, Johnsen HE, Engelhardt M, Gay F, Gregersen H *et al.* The Clinical Relevance And Management Of Monoclonal Gammopathy Of Undetermined Significance And Related Disorders: Recommendations From The European Myeloma Network. *Haematologica*. 2014 99: 984-996.
2. Vekemans MC, Caers J, Doyen C, Michaux L. Gammopathies monoclonales de signification indéterminée. *Louvain Med*. 2013 ;132 (2): 51-62
3. Fermand JP, Bridoux F, Dispenzieri A, Jaccard A, Kyle RA, Leung N *et al.* Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications. *Blood*. 2018 ;132(14):1478-1485
4. Atkin C, Richter A, Sapey E. What is the significance of monoclonal gammopathy of undetermined significance ? *Clinical Medicine*. 2018 ; 18(5) : 391-396
5. Khouri J, Samaras C, Valent J, Mejia Garcia A, Faiman B, Mathur S *et al.* Monoclonal gammopathy of undetermined significance: A primary care guide. *Cleve Clin J Med*. 2019 Jan;86(1):39-46

CORRESPONDANCE

Dr. JULIEN DEPAUS
CHU UCL Namur Site Godinne
Service d'Hématologie
Avenue Therasse 1
B-5530 Yvoir
Julien.depous@uclouvain.be