



## Item317-2-Myélome multiple des os - Gammopathie monoclonale.

Objectifs CNCI		
- Diagnostiquer un myélome multiple des os. - Connaître la démarche diagnostique en présence d'une gammopathie monoclonale.		
Recommandations	Mots-clés / Tiroirs	NPO / A savoir !
- Consensus <a href="#">Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group / British Journal of Haematology / 2003</a> - Polycopié national: <a href="#">Immunoglobulines monoclonales</a> - ASSIM	- EPP ( $\alpha 2\text{-}\beta\text{-}\gamma$ ): N = entre 5 et 10g/L - Hyper- $\gamma$ poly: infl. ou hépatopathie - Hyper- $\gamma$ mono: MGUS / malin / AI - Hypo- $\gamma$ : hémo / iatro / perte / DICV - MGUS: Ig < 30g/L / prolif. P < 10% → asymptomatique / radio-bio normal - Walderström: IgM / prolif. LP > 10% → Sd: hyperviscosité (C°) et tumoral - Amylose: AL (P/M) ou AA (M. infl.) → rein (NG) / coeur (IC) / neuro (NP) → ex. histo: coloration au rouge congo	- Monoclonal = myélogramme - MGUS = suivi 1x/an A VIE

### A. ELECTROPHORÈSE DES PROTÉINES PLASMATIQUES (EPP)

#### Généralités

##### Généralités

- **Electrophorèse (EPP = EPS)**
  - Migration du sérum dans un gel d'agarose: bandes selon le poids
  - → permet le diagnostic positif et le **suivi** de l'hyper-Ig
- **Immuno-électrophorèse (IEPP)**
  - Méthode de référence pour détermine le **type** d'Ig constituant le pic
  - Migration puis réaction avec Ac anti-Ig lourde ( $\gamma/\mu/\alpha/\delta/\epsilon$ ) et légère ( $\lambda/\kappa$ )
- **Immunofixation (IF)**
  - Même principe que IEPP / plus rapide mais ne détecte pas IgE et IgD
  - Migration dans un gel incorporant au préalable les Ac anti-chaines des Ig

##### Composition d'une EPP normale

pic	composition	valeur
albumine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• albumine</li> </ul>	35-50 g/L(60-70%)
alpha-1 ( $\alpha 1$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• orosomucoïde</li> <li>• <math>\alpha 1</math>-antitrypsine</li> <li>• SAA</li> </ul>	1-3 g/L(1.5-3%)

alpha-2 ( $\alpha_2$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CRP</li> <li>• Haptoglobine</li> <li>• Céruloplasmine</li> </ul>	5-8 g/L(7-11%)
béta ( $\beta$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IgA &gt; IgM</li> <li>• Transferrine</li> <li>• Apolipoprotéine</li> </ul>	5-10 g/L(8-13%)
gamma ( $\gamma$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IgG &gt; IgM &gt; IgE &gt; IgD</li> </ul>	7-12 g/L(9-16%)

## Etiologies

### Devant une hyper-gammaglobulinémie

- **Hypergamma polyclonale** (pic  $\gamma$  « en colline »)
  - **avec syndrome inflammatoire (pics  $\alpha$ )**
    - **Infections +++**
      - Virales: VIH ++ / hépatites / CMV / EBV (!! CRP N)
      - Bactériennes: endocardite / sepsis / BK
      - Parasitaires: leishmaniose / paludisme (!! CRP N)
    - **Maladies systémiques (IgG)**
      - Connectivites: PR / SGS / LED
      - Granulomatoses: sarcoïdose ++
  - **sans syndrome inflammatoire = hépatopathies**
    - **Bloc  $\beta$ - $\gamma$**  = cirrhose +++ (cf alcool: hyper IgA)
    - **IgG** = hépatites auto-immunes / virales / CHC
    - **IgA** = hépatite alcoolique / IgM = CBP
- **Hypergamma monoclonale (3)** (pic  $\gamma$  étroit)
  - **Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) (65%)**
    - !! Seulement en cas de respect des critères MGUS (cf infra)
    - → Ig < 20g/L / plasmocytose < 10% / pas d'atteinte systémique
  - **Hémopathies lymphoïdes malignes**
    - Myélome multiple (15%)
    - Amylose AL primitive (8%)
    - Lymphome non hodgkinien 6%)
    - Maladie de Waldenström (3%)
    - Leucémie lymphoïde chronique (2%)
    - Plasmocytome (2%)
  - **Gammopathies monoclonales non lymphoïdes (« d'accompagnement »)**
    - **Connectivites:** polyarthrite rhumatoïde / Gougerot-Sjögren ++ / lupus
    - **Infections chroniques:** hépatites virales ++ / infections bactériennes
    - **Autres:** endocrinopathies / néoplasie solide / Maladie de Gaucher, etc.

### Devant une hypo-gammaglobulinémie (4)

- **Hémopathies:** myélome à chaînes légères ou non sécrétant / lymphomes / LLC
- **l'atrogénie:** corticoïdes / traitement immuno-supresseur / radiothérapie / échanges plasmatiques
- **Pertes d'Ig:** syndrome néphrotique ++ / entéropathie exsudative / brûlures étendues
- **Hypogamma constitutionnelle:** déficit immun commun variable / Sd Wiskott-Aldrich..
- **Autres:** fausse hypogamma dans cryobloguline / granulomatoses / thymome, etc.

### Devant les autres anomalies de l'EPP

- **Hyperalpha2 isolée** = syndrome inflammatoire (CRP ↑)
- **Hypoalpha2** = hémolyse (haptoglobine ↓)
- **Hypoalpha1** = déficit en  $\alpha_1$ -antitrypsine (emphysème panlobulaire)

## B. IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

### Orientation diagnostique

#### Examen clinique

- **Interrogatoire**
  - AEG / douleurs osseuses / fractures / Sd d'insuffisance médullaire (myélome)
  - Syndrome d'hyperviscosité (acouphènes, vertiges, AVC) (si IgA/IgM ++)

- Syndrome sec / syndrome de Raynaud / photosensibilité (auto-immunité)
- **Examen physique**
  - Neuropathie périphérique (IgM: Walderström)
  - Syndrome tumoral ganglionnaire et splénique (IgM)
  - Signes d'amylose: macroglossie / canal carpien / IC / hypotension orthostatique, etc.

#### Examens complémentaires

- **Devant tout pic monoclonal à l'EPP**
  - **Immunofixation +++** (ou IEP-IEPU) détermine le type d'Ig
  - **NFS-Plaquettes**: recherche cytopénie / hyperlymphocytose (LLC)
  - **Bilan rénal**: iono-urée-créatinine-calcémie / protéinurie des 24h (+ **Bence-Jones**)
  - **Myélogramme (A savoir !)**
    - Obligatoire en théorie pour myélome / MGUS / Walderström
    - En pratique: si Ig < 5g/L et asymptomatique: surveillance seule
    - Recherche une prolifération plasmocytaire ou lymphoplasmocytaire
- **Selon la nature du pic à l'EPP**
  - **Si IgG ou IgA**: radiographie squelette (myélome)
  - **Si IgM**: TDM thoraco-abdominale / cryoglobulinémie / BOM systématique ?
  - **Si chaîne légère**: IEPU (recherche protéinurie de Bence-Jones)

## Diagnostic étiologique

### Myélome multiple

- cf **Myélome multiple des os**

### Gammopathie monoclonale de signification indéterminée

- = Monoclonal gammopathy of undetermined significance (**MGUS**)
- **Généralités**
  - !! Cause la plus fréquente de pic monoclonal à l'EPP (65% des cas)
  - 5% de la population après 70ans / Type d'Ig: IgG (70%) > IgM > IgA
- **Diagnostic = critères MGUS +++ (Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group / British Journal of Haematology / 2003)**
  - Ig monoclonale < **20 g/L** si IgG < 10g/L si IgA sans baisse des autres classes
  - Plasmocytose médullaire < **10%** au myélogramme
  - Pas d'atteinte systémique: (« **ROTI**: related organ or tissue impairment »)
    - Radios: pas de lésions lytiques ou fractures pathologiques
    - Créatinine: fonction rénale normale (> 173 µM), Bence Jones < 300 mg/24h, BU négative pour les protéines
    - Calcémie: pas d'hypercalcémie (< 2.75 mM)
    - NFS: pas d'anémie (Hb > 10 g/dL) ni de cytopénie
- **Evolution**
  - Le **suivi évolutif à 1an** sans prolifération affirme la MGUS
  - !! Risque d'évolution vers myélome ou Walderström ~ 1% par an
- **Prise en charge = surveillance A VIE (A savoir !)**
  - **Fréquence**: 1x/6M pendant 2ans puis **1x/an A VIE**
  - **Clinique**: état général / douleurs osseuses / syndrome tumoral
  - **Paraclinique**: **EPP +++** / NFS-P / bilan rénal / myélogramme si Ig > 20g/L
- **MGRS (monoclonal gammopathy of renal signifiante)**
  - Définition
    - pic monoclonal à l'EPP avec titre faible (cf MGUS)
    - atteinte néphrologique spécifique associée
  - Physiopathologie
    - dépôts d'immunoglobulines monoclonales glomérulaire => protéinurie/SN/IRC
    - atteinte tubulaire directe par immunoglobulines monoclonales
  - Clinique :
    - Maladie de Randall : protéinurie glomérulaire, syndrome néphrotique
    - insuffisance rénale chronique
    - Maladie de Fanconi : acidose tubulaire proximale
  - Diagnostic
    - biologique : créatininémie, protéinurie des 24h, EPU, ionogramme sanguin et urinaire
    - EPP : pic monoclonal zone des gammaglobulines
    - PBR avec immunofluorescence (caractère monotypique et monoclonal des dépôts d'immunoglobulines +/- C3)
  - Evolution : vers l'insuffisance rénale chronique
  - Traitement : celui du myélome quelle que soit la masse tumorale (objectif : limiter la production de chaînes légères)

### Maladie de Waldenström

- **Définition**
    - Prolifération monoclonale lympho-plasmocytaire B
    - produisant une **IgM** monoclonale > 5g/L (hémopathie de bas grade)
  - **Diagnostic**
    - **Examen clinique**
      - **Terrain**: âge moyen = 65ans / association possible avec VHC
      - **Syndrome d'hyperviscosité**: céphalées / acouphènes / vertiges / prurit à l'eau
      - **Syndrome tumoral**: adénopathies / spléno ou hépatomégalie ++
      - **Syndrome d'insuffisance médullaire**: anémie / hémorragie / infections
      - **!! signe négatif**: pas de lésions osseuses (diagnostic ≠ avec myélome)
    - **Examens complémentaires**
      - **EPP**: pic monoclonal en **β ou γ**
      - **Immunofixation** (ou IEPP) caractérise les **IgM**
      - **Immunophénotypage**: marqueurs B positifs (CD 10/19/20/22)
      - **Myélogramme**: envahissement lympho-plasmocytaire > **10%**
      - **BOM ++** : fibrose réticulinique
      - **NFS-frottis**: anémie avec GR en rouleaux au frottis
      - **Test de Coombs**: cytopénie auto-immune fréquente
      - **Recherche de cryoglobulinémie**
  - **Evolution**
    - **Evolution naturelle** lente: survie moyenne > 5ans / souvent 10ans
    - **Complications**
      - **neurologiques** : neuropathie périphérique ++ / dysautonomie
      - **de l'hyperviscosité**: artérielles (AVC / OACR..) et veineuses (TVP, EP..)
      - **auto-immunes**: anémie / thrombopénie / cryoglobulinémie (type 1)
      - **systémiques**: neuropathie périphérique / NG et IRC à terme / amylose
      - **transformation**: en hémopathie agressive de haut grade (LNH: idem Richter)
  - **Traitement**
    - **Si asymptomatique**: abstention thérapeutique et surveillance
    - **Si symptomatique**: polychimiothérapie (DXM / RITUX / EDX)
- Amylose (cf item 217)**
- **Généralités**
    - **Définition**
      - Amyloses: maladies à dépôts tissulaires de protéines amyloïdes (en feuillets β)
    - **!! Environ 20 amyloses différentes selon le précurseur amyloïde (p)**:
      - **Amylose AL**: acquise / p = chaînes légères d'Ig (λ le plus souvent)
      - **Amylose AA**: acquise / p = protéine sérique amyloïde A (SAA)
      - **Amyloses héréditaires**: nombreux sous-groupes
  - **Etiologies**
    - **Amylose AL (amyloid light chain)**
      - Primitive dans 90% des cas (prolifération lymphocytaire B)
      - Secondaire à un myélome dans 10% des cas (cf **Myélome multiple des os**)
    - **Amylose AA (amyloid associated)**
      - Secondaire à une maladie inflammatoire chronique +++
      - → PR ++ (cf **Polyarthrite rhumatoïde.**) / Crohn / SpA / M. périodique / Foyer infectieux chronique (TB)
    - **Autres amyloses**
      - Ex: amylose Aβ dans Alzheimer / amylose héréditaire des portugais, etc.
  - **Diagnostic**
    - **Examen clinique**
      - **3 atteintes principales (pronostic vital)**
        - **rénale**: **NG II** (**Néphropathie glomérulaire.**) avec SN pur puis IRC (amylose AA ++)
        - **cardiaque**: **IC** globale diastolique sur CM restrictive et hypertrophique (amylose AL ++) -> risque de TdR
        - **neurologique**: **NP** sensitive +/- **dysautonomie** +++ (!! 80% des AL)
      - **Autres atteintes**
        - **digestive**: macroglossie / HSMG / malabsorption et diarrhée chronique
        - **cutanée** (purpura / ecchymoses) / pulmonaire (TVO) / polyarthrite, etc.
    - **Examens complémentaires**
      - **Pour diagnostic positif = biopsie avec histologie +++**
        - **Type de biopsie**: **glandes salivaires** / rectale / cutanée / PBR sinon
        - Coloration des fibrilles amyloïdes au **rouge Congo**: pose le diagnostic
        - **Immunomarquage** → type d'amylose: anti-SSA / anti-chaîne légère, etc.
      - **Pour évaluation du retentissement**
        - **Rénal**: iono-urée-créat / BU et protéinurie des 24h / PBR **non** systématique

- **Cardiaque:** ECG (bas voltage +/- TdR) / **ETT** (hyperéchogénéicité / HV)
- **Neurologique:** ENMG pour NP / TDM si AVC (angiopathie amyloïde)
- **Hépatique:** dosage du facteur X / recherche de trouble de la coagulation
- **Evolution:** survie dépend du type de l'amylose
  - **Amylose AL:** pronostic sombre: IRT rapide / survie = **6M** sans traitement (20M si traitement)
  - **Amylose AA:** survie à 5ans = 50% mais beaucoup moins si atteinte cardiaque
- **Traitement**
  - **Traitements symptomatiques**
    - **Rein:** IEC et diurétique +/- hémodialyse ou transplantation si possible
    - **Coeur:** pace-maker / diurétiques / transplantation si possible
  - **Traitements spécifiques**
    - **Amylose AL:** chimiothérapie conventionnelle +/- autogreffe de MO
    - **Amylose AA:** colchicine (MP ++++) + corticoïdes +/- immunosupresseur

## Synthèse pour questions fermées

Quelle est la première cause de pic monoclonal ?

- MGUS

Quels sont les 5 arguments permettant de poser le diagnostic de MGUS ? (critères HAS)

- Taille du pic (< 30 g/l)
- Infiltration plasmocytaire < 10% au myélogramme
- Caractère asymptomatique des patients (absence de ROTI)
- Conservation des Ig polyclonales
- Stabilité dans le temps du pic

3 causes d'anémie au cours d'une maladie de Waldenstrom ?

- Hémolytique auto-immune
- Insuffisance médullaire
- Hémodilution

La forme d'amylose compliquant toute maladie inflammatoire chronique ?

- Amylose AA