



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 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 - Polycopié national: Immunoglobulines monoclonales - ASSIM	- EPP ($\alpha 2$ - β - γ): N = entre 5 et 10g/L - Hyper- γ poly: infl. ou hépatopathie - Hyper- γ mono: MGUS / malin / AI - Hypo- γ : 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 <ul style="list-style-type: none"> • Electrophorèse (EPP = EPS) <ul style="list-style-type: none"> ◦ 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) <ul style="list-style-type: none"> ◦ 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) <ul style="list-style-type: none"> ◦ 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"> • albumine 	35-50 g/L(60-70%)
alpha-1 ($\alpha 1$)	<ul style="list-style-type: none"> • orosomucoïde • $\alpha 1$-antitrypsine • SAA 	1-3 g/L(1.5-3%)

alpha-2 (α_2)	<ul style="list-style-type: none"> • CRP • Haptoglobine • Céruloplasmine 	5-8 g/L(7-11%)
béta (β)	<ul style="list-style-type: none"> • IgA > IgM • Transferrine • Apolipoprotéine 	5-10 g/L(8-13%)
gamma (γ)	<ul style="list-style-type: none"> • IgG > IgM > IgE > IgD 	7-12 g/L(9-16%)

Etiologies

Devant une hyper-gammaglobulinémie

- **Hypergamma polyclonale** (pic γ « en colline »)
 - **avec syndrome inflammatoire (pics α)**
 - **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 β - γ** = cirrhose +++ (cf alcool: hyper IgA)
 - **IgG** = hépatites auto-immunes / virales / CHC
 - **IgA** = hépatite alcoolique / IgM = CBP
- **Hypergamma monoclonale (3)** (pic γ 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 α_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 IEPP-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'IEPP**
 - **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