

Que cache un pic monoclonal ?

SRO – Angers octobre 2022

Béatrice Bouvard



Que rechercher en cas de composant monoclonal ?

1/ Expansion du clone monoclonal

Myélome multiple
Maladie de Waldenström
Autres hémopathies malignes

2/ Gammapathie de signification clinique

- Dépôt de la chaîne légère monoclonale et/ou de la chaîne lourde
- Activité auto-anticorps
- Activation du complément
- Sécrétion de cytokines
- Autres mécanismes inconnus

Small-dangerous B-cells clones

3/ Gammapathie de signification indéterminée = MGUS

Le plus fréquent

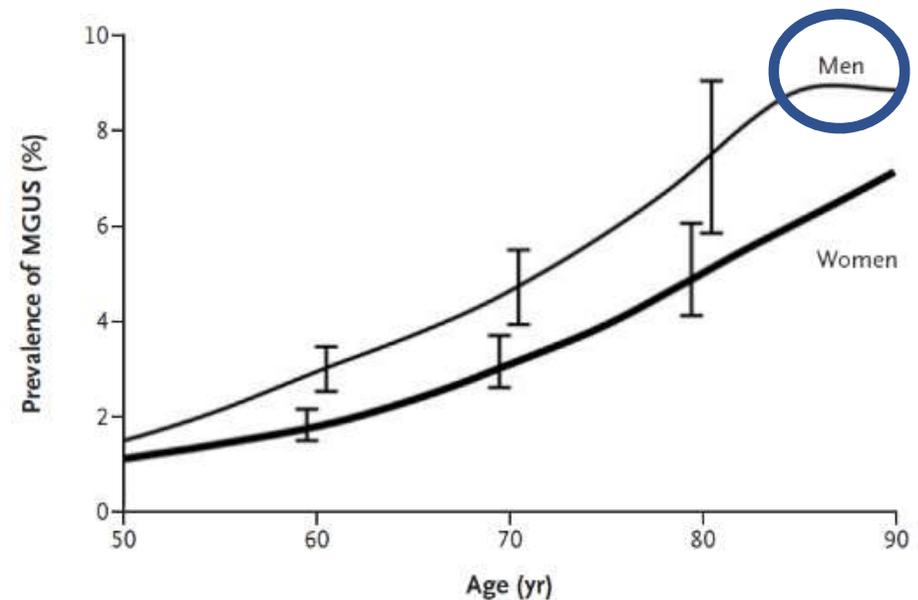
Épidémiologie des MGUS

Prévalence

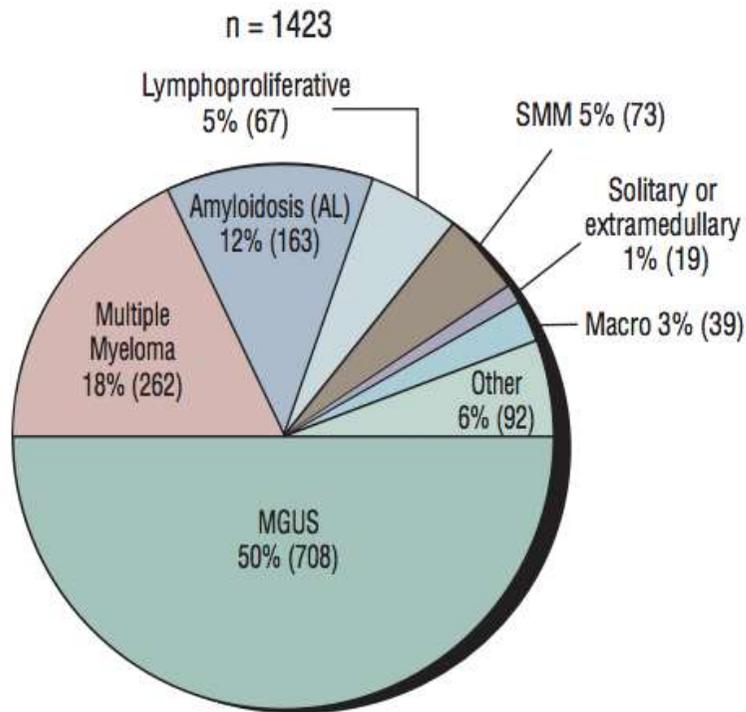
- 2,4%
- 0,3% avant 50 ans
- 3,5% > 50 ans
 - 9% ♂ > 85 ans, 7% ♀ > 85 ans
- 10% > 90 ans

2 à 3 x plus fréquent (et plus précoce) chez les noirs

plus rares chez asiatiques et hispaniques



Répartition des gammopathies

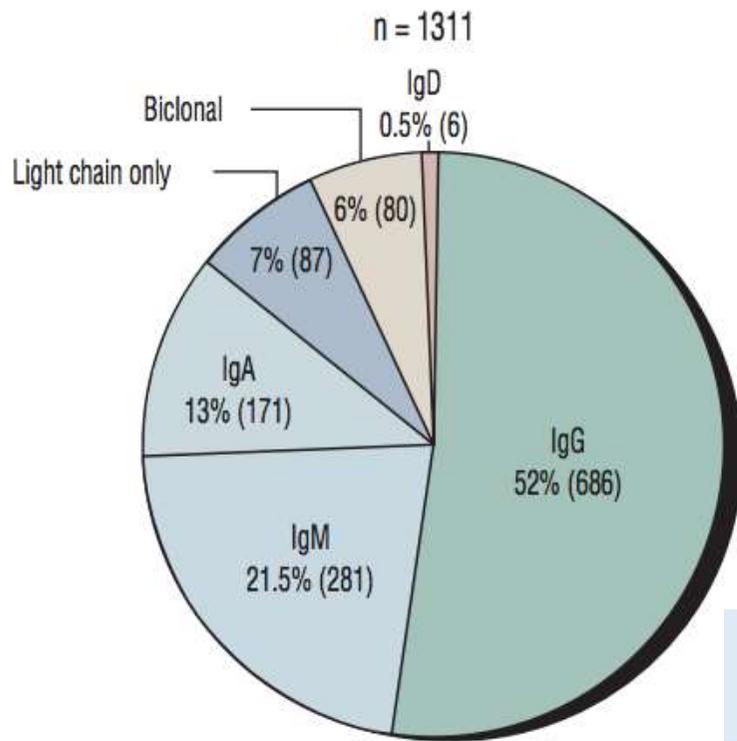


	Rennes Nombre (pourcentage)	Blois Nombre (pourcentage)
GMSI	674 (64,1)	995 (77,6)
Myélome	148 (14,1)	155 (12,1)
Waldenström	91 (8,7)	56 (4,4)
Lymphome	44 (4,2)	41 (3,2)
LLC	22 (2,1)	23 (1,8)
Amylose	9 (0,9)	4 (0,3)
Plasmocytome	3 (0,3)	2 (0,2)
Autres	34 (3,2)	6 (0,5)
Pas de diagnostic	26 (2,5)	

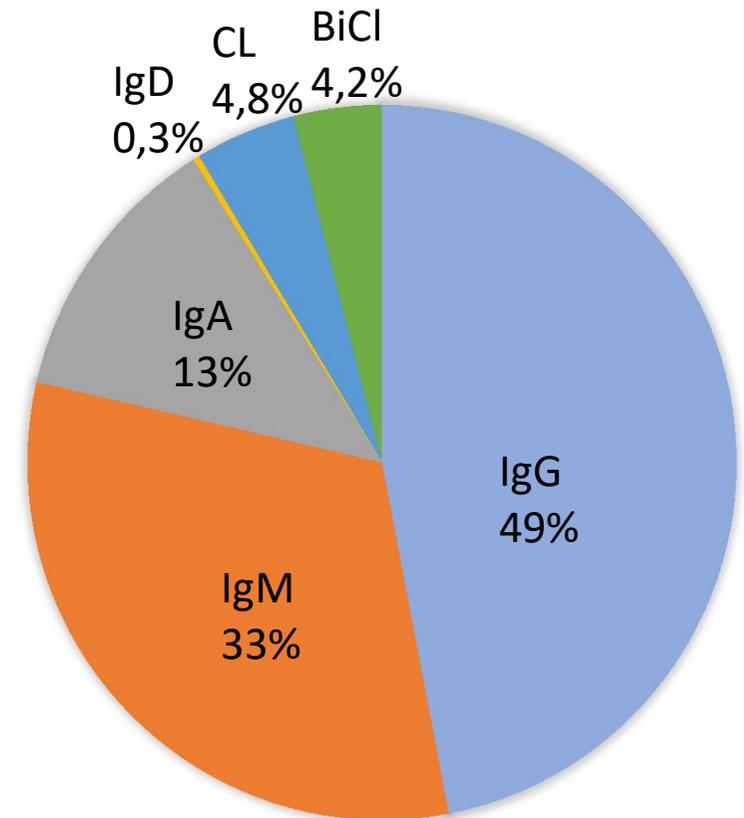
Autres

infections (bactérienne, virale)
 affections auto immunes
 hépatopathies (cirrhoses, infectieuses, tumorales)
 tumeurs solides, myélodysplasie

Répartition des isotypes



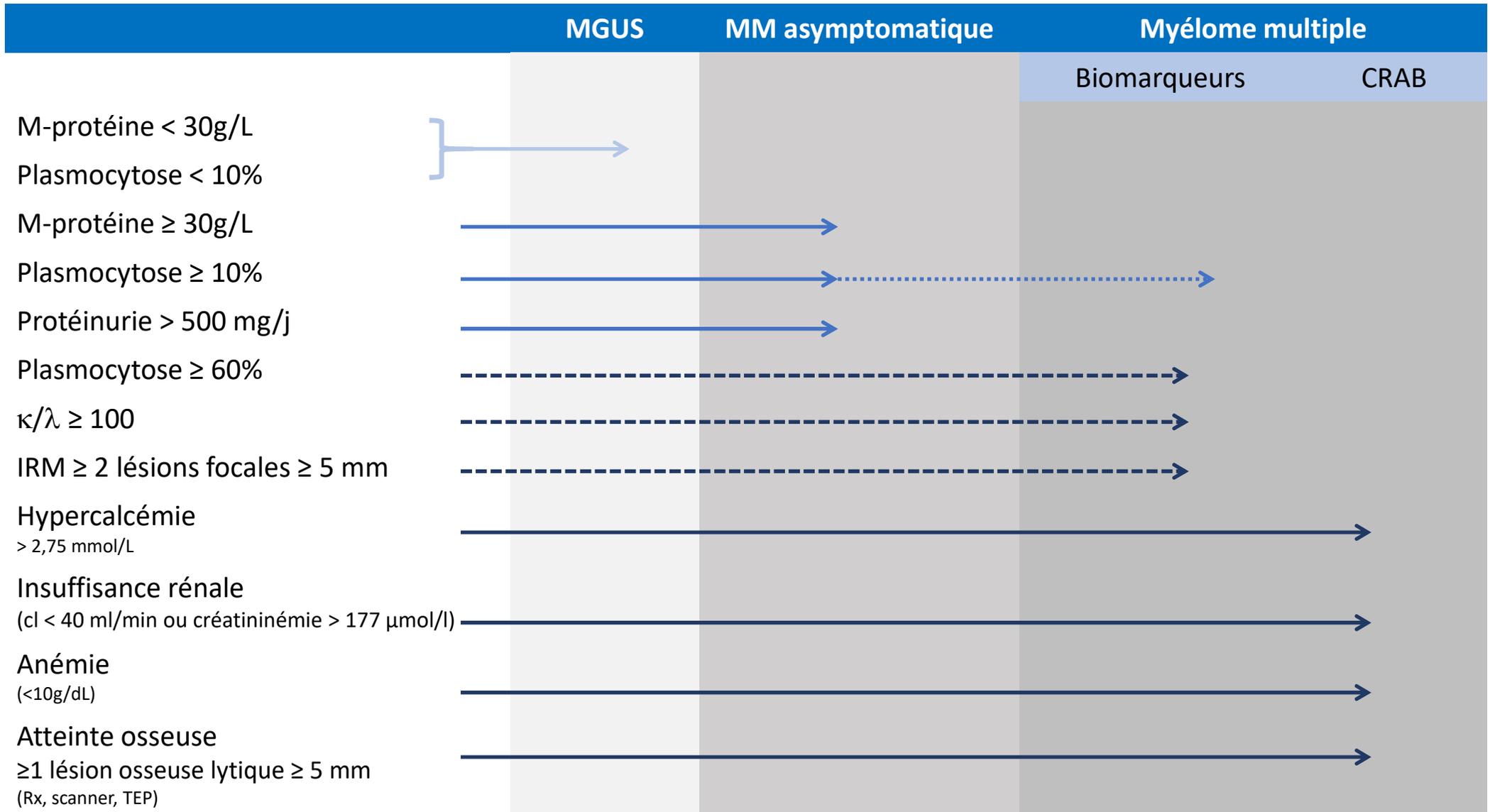
Kyle RA et al. *Clinical Lymphoma & Myeloma* 2005



N = 4193 (Angers, Brest, Poitiers)

Hurez D et al. *Immunology* 1985

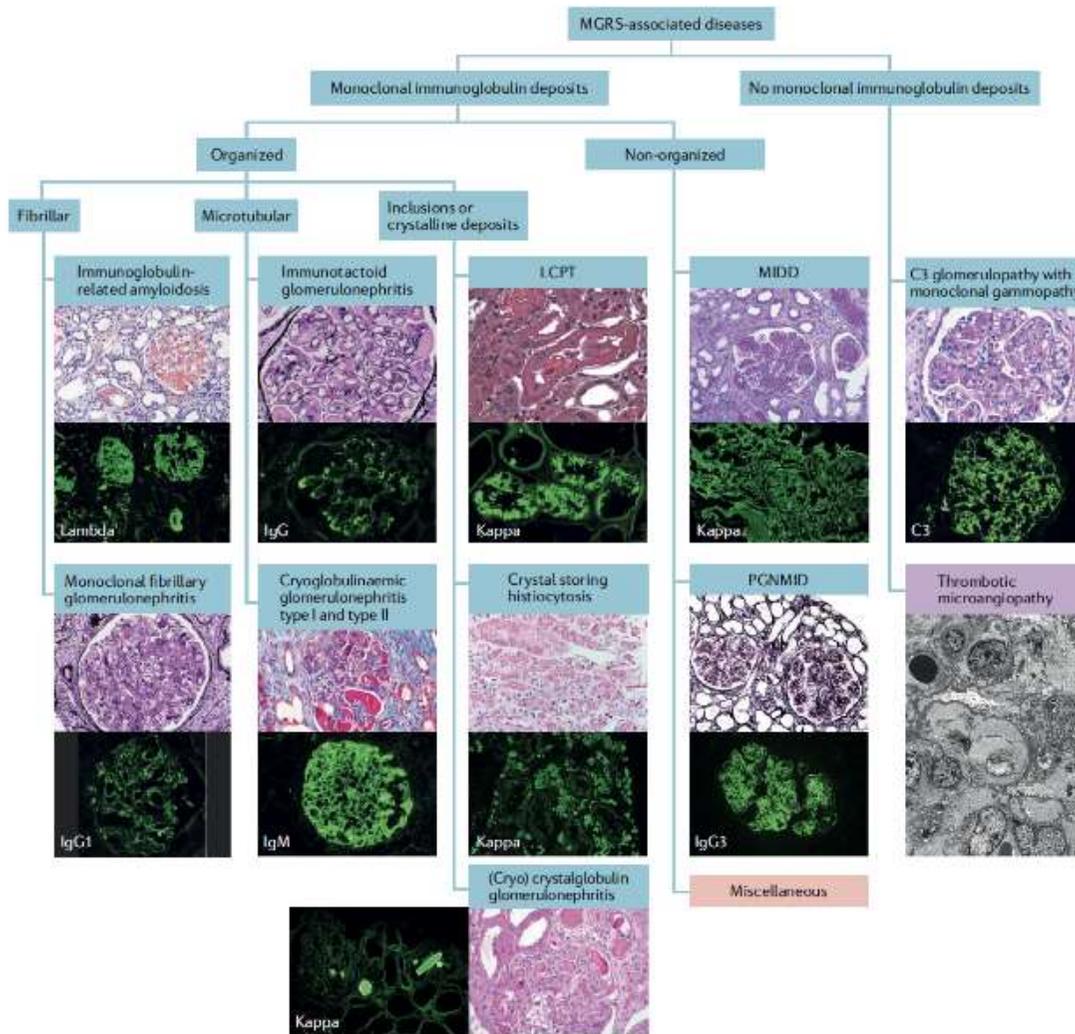
Hémopathie maligne ?



Gammapathie de signification clinique ?

MGRS = GM de signification rénale

Atteintes tubulo-interstitielles Atteintes glomérulaires



Mécanismes directs (dépôt tissulaire) ou indirects (activation du complément, activité autoanticorps), indépendants de la masse tumorale

La biopsie rénale avec étude en microscopie optique, immunofluorescence et microscopie électronique

Faire une protéinurie et une créatininémie si GM
Si PU > 0,5, faire EPU



Y penser si
PU et/ou IR

MGNS = GM de signification neurologique

Essentiellement neuropathies périphériques

DADS-M (distal acquired demyelinating symmetric neuropathy with M protein)

neuropathie ataxiante démyélinisante

Forte association avec IgM++

Anti-MAG

Risque X3 de faire amylose AL

CANOMAD (Chronic Ataxic Neuropathy with Ophthalmoplegia, M-protein Agglutination and Disialosyl antibodies)

polyneuropathie sensitive ataxiante chronique + troubles oculo-moteurs

Association avec MGUS IgM et **anticorps anti-gangliosides**

Polyradiculonévrites chroniques liées à une dysglobulinémie IgM/IgG/IgA

POEMS

Amylose

Cryoglobuline

MGCS = GM de signification cutanée

Dépôts d'Ig

- Dépôts extra-vasculaires : amylose, spicules folliculaires hyperkératosiques
- Dépôts vasculaires : cryoglobulinémie type I

Sécrétion anormale de cytokines

POEMS

Schnitzler

Mécanismes intriqués ou inconnus

Dermatoses neutrophiliques, pyoderma gangrenosum

Scleromyxoedème

Clarkson

Cutis laxa

Prurit

Syndrome de Schnitzler

Syndrome auto-inflammatoire IL-1 dépendant, acquis à début tardif
(1^{ère} description en 1972 Liliane Schnitzler)

Débute en moyenne à 51 ans et touche plus fréquemment les hommes

Composant monoclonal IgM (le plus souvent kappa)

Manifestations cliniques

- Éruption cutanée urticarienne (érythème pétaïoïde) tronc et membres, <24 heures (dermatose neutrophilique urticarienne)
- Douleurs osseuses et articulaires (mb inf) : lésions condensantes, réaction périostée (fémur distal, tibia proximal « hot knees », bassin)
- Fièvre
- ADP, HSMG



Critères diagnostiques

Critères Lipsker (Medicine 2001;80:37-44)

Éruption urticarienne et composant monoclonal IgM et au moins 2 critères parmi les suivants

- Fièvre
- Arthralgies ou arthrites
- Douleurs osseuses
- ADP palpables
- SMG ou HMG
- VS augmentée
- Hyperleucocytose
- Anomalies sur imagerie de squelette

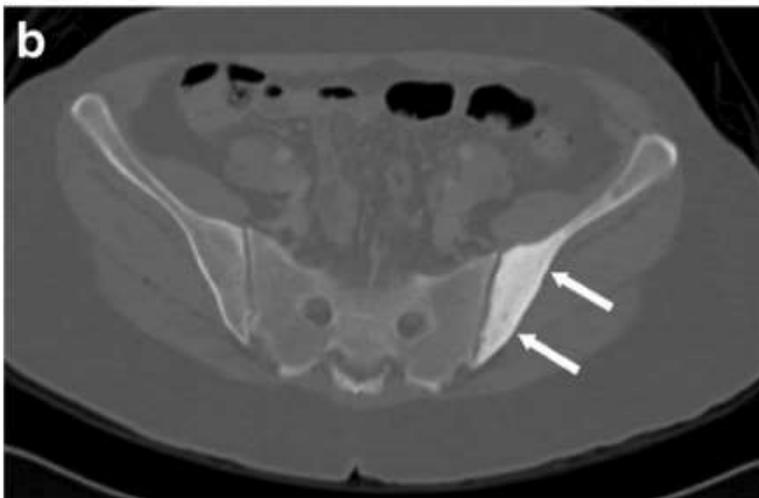
Critères Strasbourg (Allergy 2013;68:562-568)

Critères obligatoires :

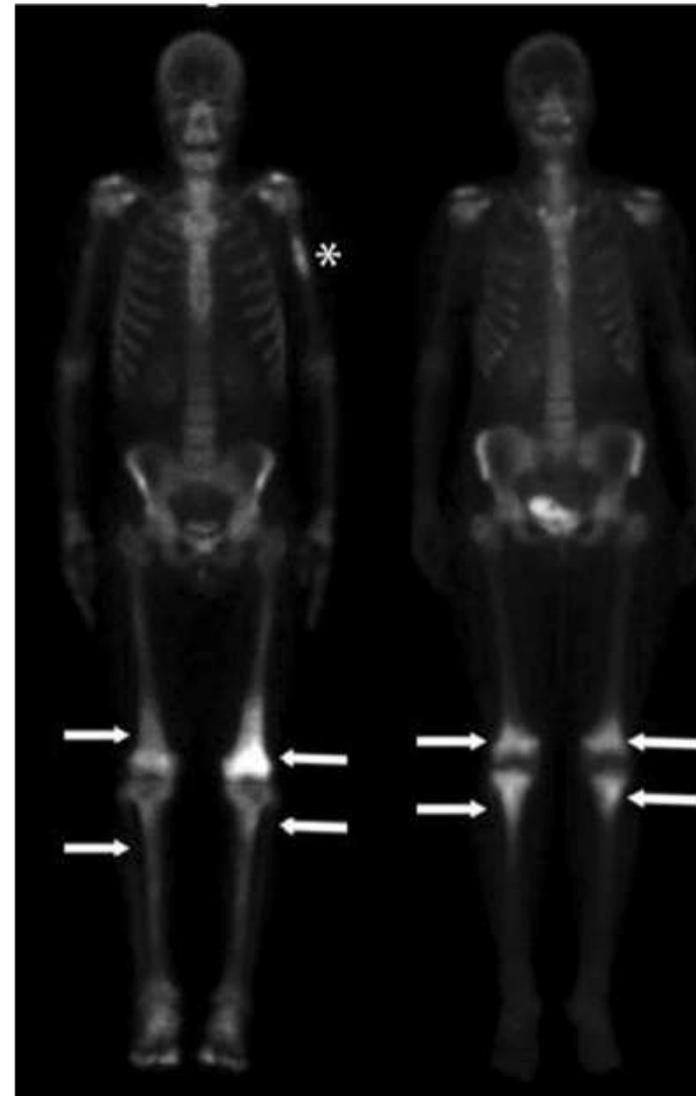
Éruption urticarienne chronique et composant monoclonal IgM ou IgG

Critères mineurs :

- fièvre récurrente ($> 38^{\circ}\text{C}$)
- anomalies objectives du remodelage osseux avec ou sans douleur osseuse
- infiltrat dermique neutrophilique à la biopsie
- Hyperleucocytose ($\text{PNN} > 10000/\text{mm}^3$) et/ou CRP augmentée ($> 30 \text{ mg/L}$)



Niederhauser BD et al. *Skeletal Radiol.* 2014;43:905-15



« Hot-knees »

Niederhauser BD et al. *Skeletal Radiol.* 2014;43:905-15

Darrietort-Laffite et al. *Arthritis Research & Therapy* 2020;22:272

Syndrome de Schnitzler

Pathogénie ? Rôle de la paraprotéine ? Cause ou conséquence

Principale complication : développement d'hémopathies lymphoprolifératives dans 15 à 20% des cas, plus rarement amylose

TTT : colchicine / anti-IL1

POEMS

Âge médian 50 ans
H>F

POEMS (polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, gammopathie monoclonale, anomalies cutanées)

IgG ou IgA

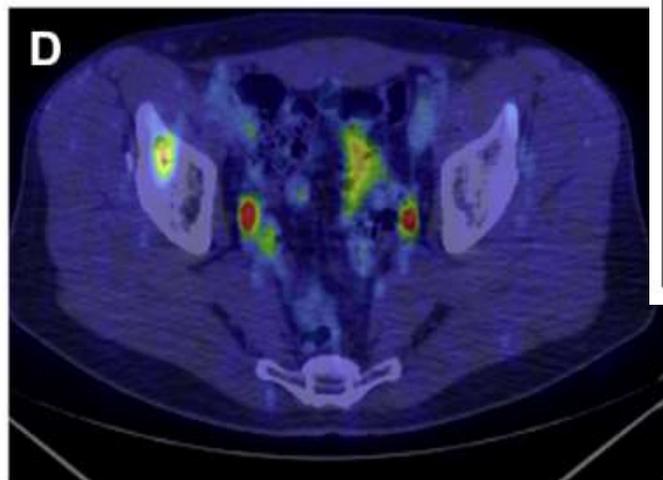
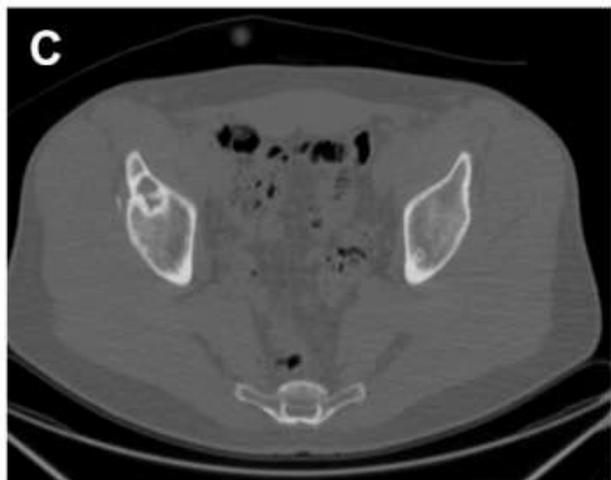
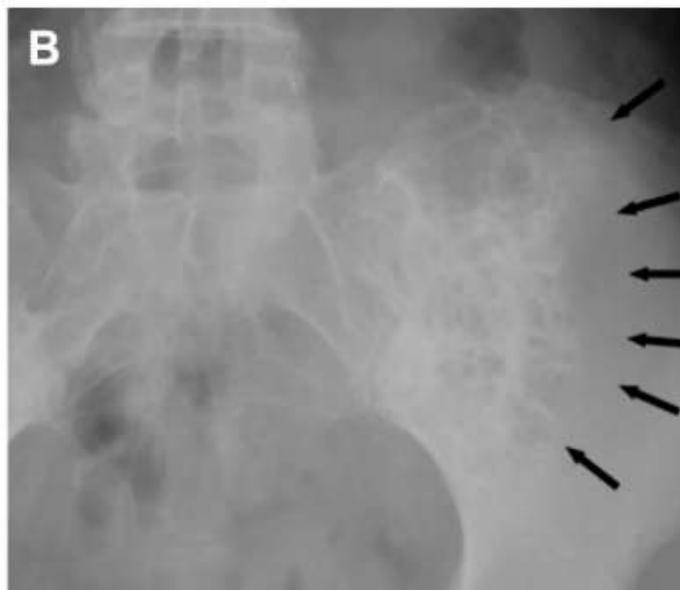
Quasi toujours **lambda**

VEGF augmenté et corrélé à l'activité de la maladie

POEMS

Criteria for the diagnosis of POEMS syndrome^a

Mandatory major criteria	<ol style="list-style-type: none">1. Polyneuropathy (typically demyelinating)2. Monoclonal plasma cell proliferative disorder (almost always lambda)
Other major criteria (1 required)	<ol style="list-style-type: none">3. Castleman disease^a4. Sclerotic bone lesions5. Increased levels of vascular endothelial growth factor
Minor criteria	<ol style="list-style-type: none">6. Organomegaly (splenomegaly, hepatomegaly, or lymphadenopathy)7. Extravascular volume overload (edema, pleural effusion, or ascites)8. Endocrinopathy (adrenal, thyroid,^b pituitary, gonadal, parathyroid, pancreatic^b)9. Skin changes (hyperpigmentation, hypertrichosis, glomeruloid hemangiomas, plethora, acrocyanosis, flushing, white nails)10. Papilledema11. Thrombocytosis/polycythemia^c



MGSS = GM de signification osseuse

Cohorte nationale suédoise de MGUS diagnostiquées de 1965 à 2005
Appariement 4/1 (âge, sexe, département de résidence)

	MGUS	Témoins
n	5326	20161
Sex-ratio (homme/femme)	49,61% / 50,39%	49,55% / 50,45%
Âge médian	71 (22-100)	71 (22-100)
Isotype n(%)		
	IgG 2146 (40,29)	-
	IgA 578 (10,85)	-
	IgM 530 (9,95)	-
	IgD 2 (0)	-
	Données manquantes 2070 (38,87)	-
Concentration protéine monoclonale, n(%)		
	< 10 g/L 1732 (32,52)	-
	≥ 10 g/L 1108 (20,80)	-
	Données manquantes 2486 (46,68)	-

Augmentation du risque de fracture chez la femme et l'homme

	Risque à 5 ans			Risque à 10 ans		
	MGUS	Témoins	HR (IC 95%)	MGUS	Témoins	HR (IC 95%)
Toutes fractures						
Cohorte	569	1461	1,74 (1,58-1,92)	880	2455	1,61 (1,49-1,74)
Hommes	22	519	1,89 (1,61-2,21)	337	874	1,71 (1,51-1,94)
Femmes	347	942	1,66 (1,47-1,88)	543	1581	1,56 (1,42-1,72)
Sites de fractures						
Vertèbres	155	255	2,67 (2,18-3,26)	231	435	2,37 (2,02-2,78)
Côtes	52	109	2,06 (1,48-2,87)	87	197	1,93 (1,50-2,48)
Mb inf	279	807	1,53 (1,33-1,75)	439	1394	1,40 (1,26-1,56)
Mb sup	130	399	1,38 (1,13-1,69)	224	777	1,23 (1,06-1,43)

Pas de différence selon la concentration de la protéine monoclonale

Pas de différence IgG/A vs IgM

Pas de différence de risque de progression en MM et MW selon l'antécédent de fracture

Amylose systémique

Liée à l'accumulation extracellulaire de fibrilles amyloïdes, localisés ou systémiques

Amylose AL (lambda > kappa)

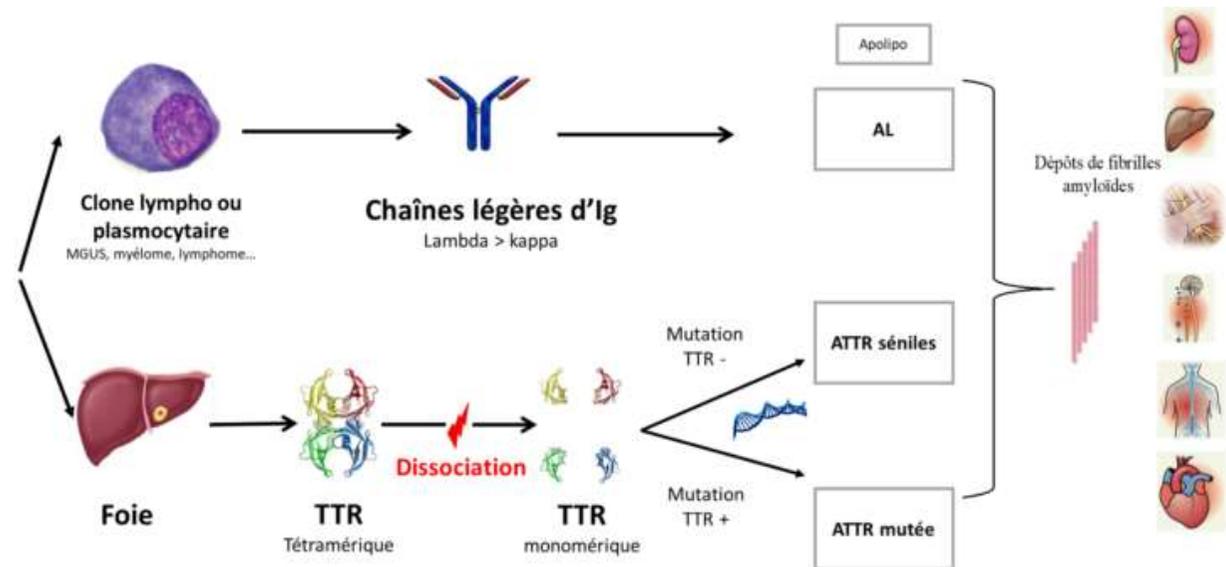
Amylose à Transthyrétine mutée (héréditaire) ou sauvage

Amylose AA

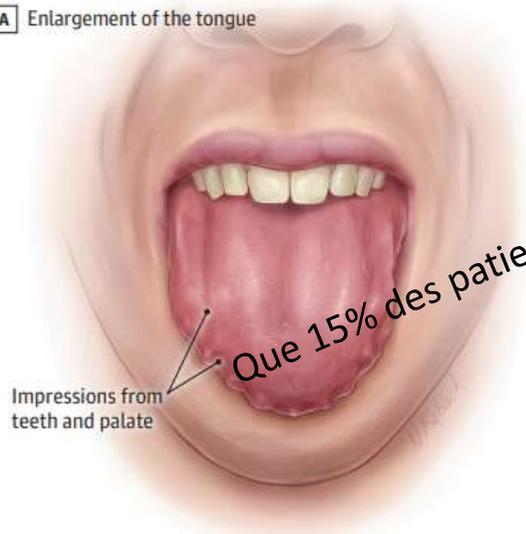
Amylose des dialysés (b2m)

Amylose à chaîne lourde (AH)

Une trentaine de protéines



A Enlargement of the tongue

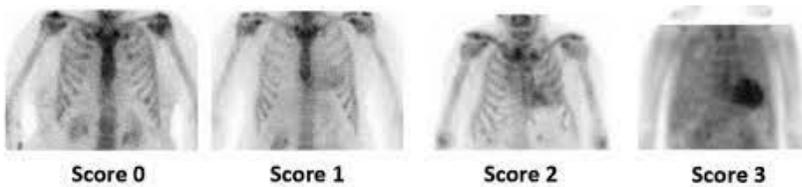


B Periorbital purpura



Aspect pseudo-athlétique

Canal carpien
 Sténose canal lombaire
 Rupture long biceps, quadricipital
 Dépôt de chaînes légères tissus sous-cutanés
 Arthropathie amyloïde



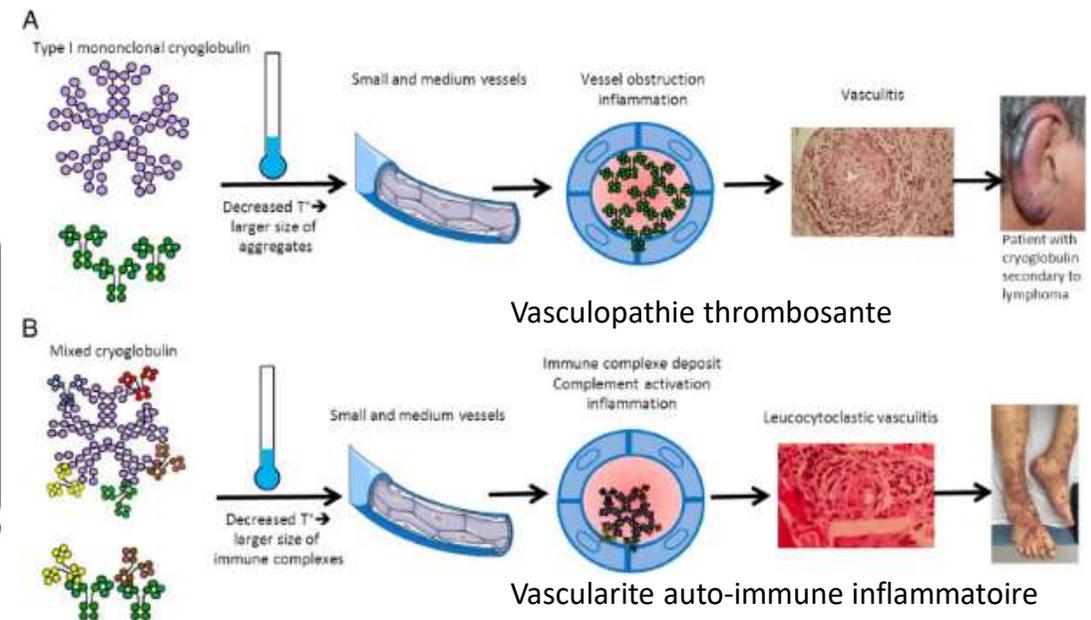
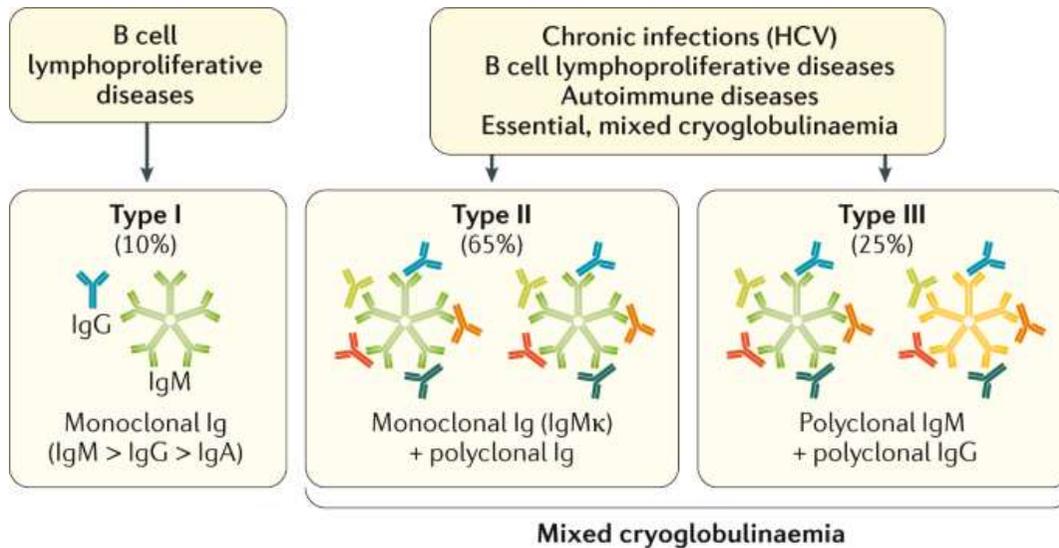
Symptom	Immunoglobulin light chain amyloidosis	Wild-type transthyretin amyloidosis	Variant transthyretin amyloidosis
Atypical MGUS or smoldering myeloma	X		
Diastolic dysfunction, HFpEF	X	X	X
Proteinuria, nondiabetic	X		
Small fiber neuropathy	X		X
Autonomic dysfunction	X		X
Hepatomegaly, no imaging defects	X		
Purpura on the face and/or neck	X		
Macroglossia	X		
Bilateral carpal tunnel	X	X	X
Spinal stenosis/pseudoclaudication	X	X	X
Biceps rupture		X	

Doser troponine et BNP
 Rechercher microvoltage ECG
 Néphropathie glomérulaire

Cryoglobulinémie



Groupe hétérogène de maladies systémiques, inflammatoires et/ou thrombotiques définies par la présence dans le sérum d'Ig particulières par leur propriété à précipiter in vitro à une température < 37°C (15-20°)



La cryoglobuline entraîne, par des mécanismes pro-thrombogènes ou inflammatoires, l'oblitération partielle ou complète des vaisseaux sanguins de moyen ou petit calibre (artères, artérioles, capillaires, veinules) à l'origine des manifestations cliniques

Cryoglobuline

Type	I (10%)	II (65%) / III (25%)
Cause	MGUS, MM, MW LLC, LNH	MAI (Sjögren), Infections (VHC) Lymphomes B, Essentielle
Composant monoclonal	IgM > IgG (>> IgA)	IgM kappa (type II) / pas de GM (III)
Mécanisme	Occlusion vasculaire >>vascularite	Vascularite >> occlusion vasculaire
Clinique		
Purpura +/- nécrose	+	+++
Raynaud	++	+
Livedo	++	+
Ulcère/nécrose	+++	+
Urticaire au froid	+++	+/-
Hyperviscosité	+++	-
Arthralgies/arthrites	+	+++
Neuropathie	++	+++
Rein (GNMP)	++	+++
Taux	Élevé (1-30 g/L)	Faible (<1g/L)
Facteur rhumatoïde	Négatif	Positif (type II)
Fraction C4 basse	+/-	+++

Autres manifestations

- Manifestations oculaires
- Thrombose
- Syndrome hémorragique
- Associations aux maladies inflammatoires / infections
(Stimulation antigénique chronique, Susceptibilité génétique ou environnementale commune)

Gammapathie de signification indéterminée ?

3 sous-type de MGUS

Critères diagnostiques

MGUS non-IgM

Protéine monoclonale < 30 g/L
Plasmocytose < 10%

Pas de CRAB ou amylose

MGUS IgM

Protéine monoclonale < 30 g/L
Infiltration lymphoplasmocytaire < 10%

Absence : anémie, ADP, HSM, hyperviscosité, fièvre, sueurs nocturnes, AEG

MGUS à chaînes légères

ratio κ/λ anormal (< 0,26 ou > 1,65 ou 0,37-3,1 si Insuff rénale)
↗ du taux de la CL impliquée

Pas de chaîne lourde à l'IFixation
Plasmocytose < 10%
Protéinurie < 500 mg/24h
Pas de CRAB ou amylose

Évolution des MGUS

Suivi de 1384 patients avec MGUS diagnostiquée de 1960 à 1994 - Suivi médian 34 ans

Risque de progression

10% à 10 ans

18% à 20 ans

28% à 30 ans

36% à 35 ans

Risque de progression IgM MGUS > non-IgM

Risque de progression des IgM MGUS : **2%/an pdt les 10 premières années puis de 1% ensuite**

Risque de progression des non IgM MGUS inchangé au cours du suivi : **1%/an**

Facteurs de risque de progression

Facteurs de risque de progression

- Concentration de la protéine monoclonale élevée (> 15g/L)
- Rapport chaînes légères libres sériques anormal

non-IgM MGUS : risque de progression à 20 ans

- Pas de facteur de risque : 7 %
- 1 facteur de risque : 20%
- 2 facteurs de risque : 30%

IgM MGUS : risque de progression à 20 ans

- Pas de facteur de risque : 19 %
- 1 facteur de risque : 41%
- 2 facteurs de risque : 55%

Facteurs de risque de progression

L'âge au diagnostic n'est pas un facteur de risque de progression

Diminution des immunoglobulines

Diminution d'un isotype

(HR vs concentration N = 1.3; 95% CI, 0.8 to 2.1; P = 0.22)

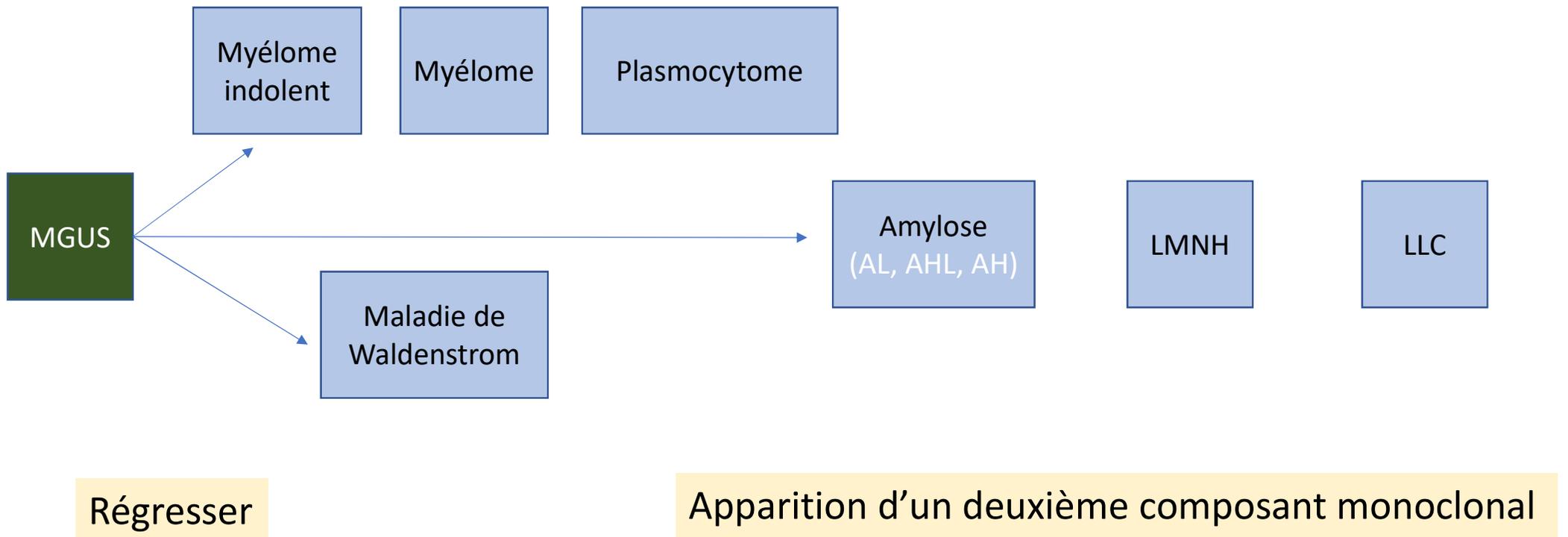
Diminution de 2 isotypes

(HR vs concentration N = 2.0; 95% CI, 1.1 to 3.7; P = 0.03)

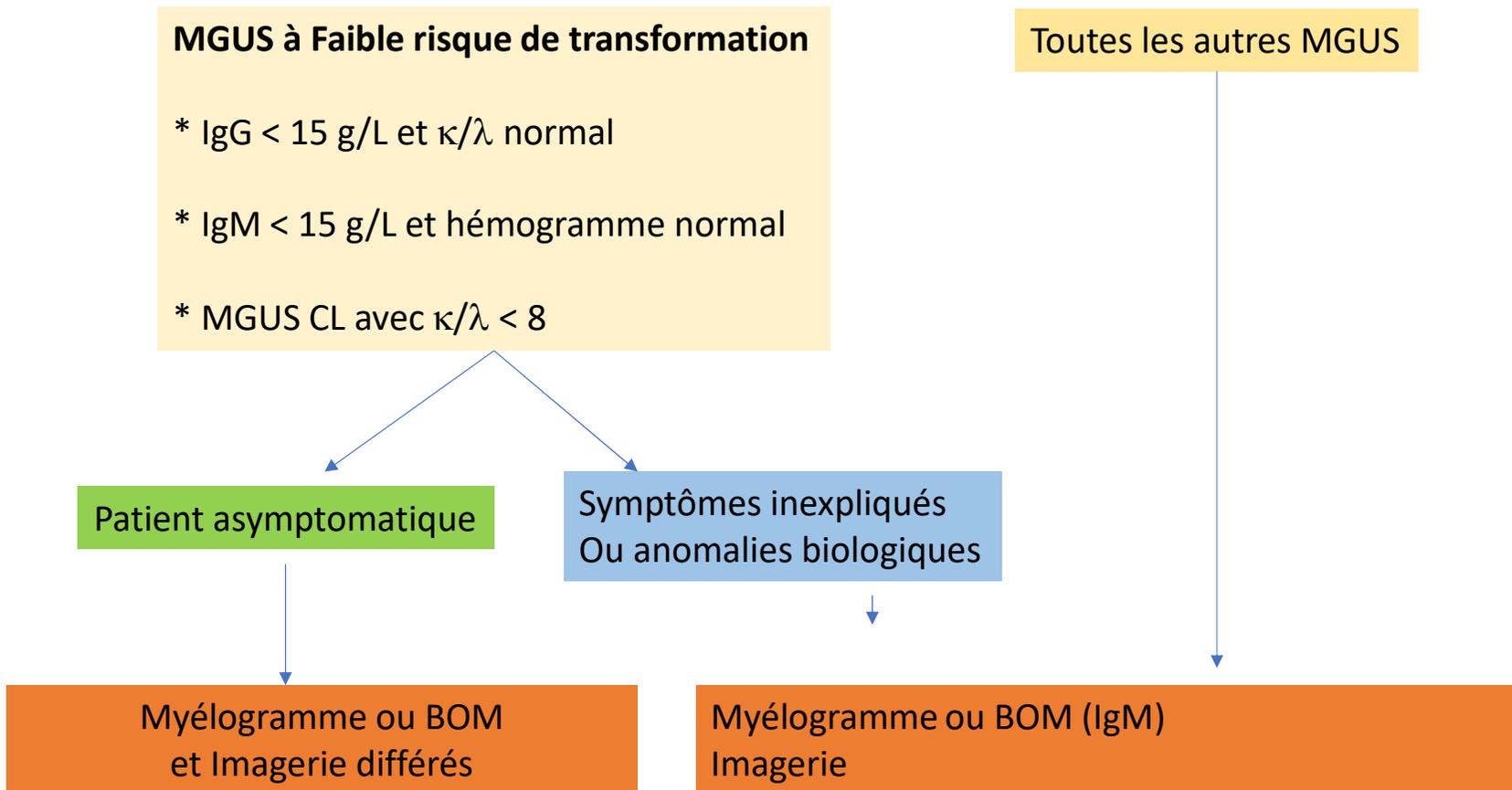
Facteurs de risque de progression

		Risque de progression à 20 ans	
Pic \geq 15g/l + IgA/IgM + ratio κ/λ anormal ($<0,26$ ou $> 1,65$)	} 3 facteurs de risque	58 %	➡ Haut risque
2 facteurs de risque		37 %	➡ Risque intermédiaire
1 facteur de risque		21 %	
Pic $<$ 15 g/l + IgG + ratio κ/λ normal		5%	➡ Faible risque

Évolution des MGUS



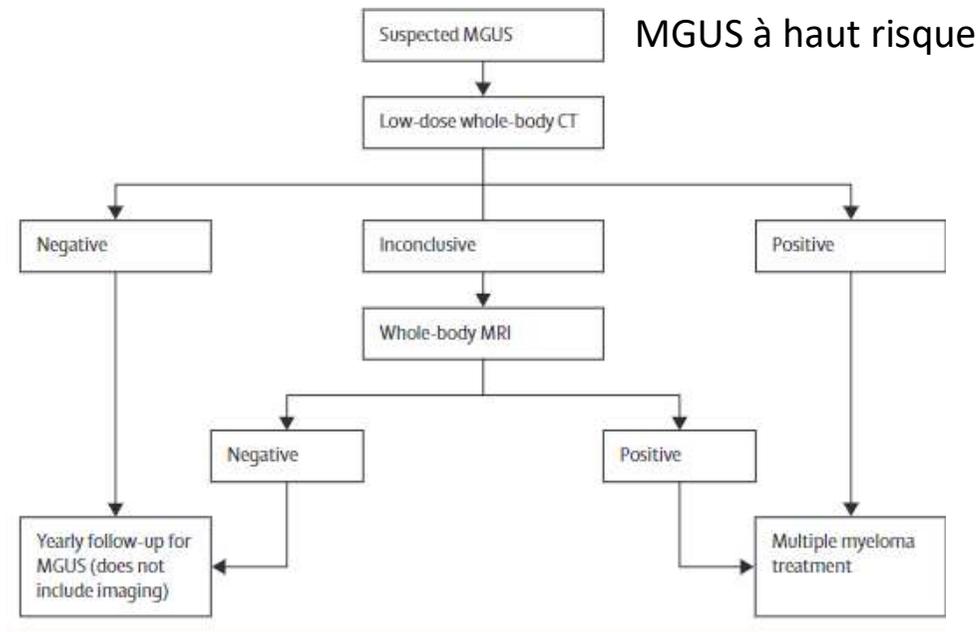
Examens complémentaires - Recommandations USA



International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders



Jens Hillengass, Saad Usmani, S.Vincent Rajkumar, Brian G.M Durie, María-Victoria Mateos, Sagar Lonial, Cristina Isoa, Kenneth C Anderson,



Suivi MGUS – recommandations USA

1^{er} suivi à 6 mois

Stable

Possible progression

IgG \leq 15 g/L et κ/λ normal

Autres

Bilan

Pas de suivi particulier

Suivi annuel
(sauf espérance de vie < 5 ans
Âge > 80 ans ?)

Pas d'hémopathie

Hémopathie maligne

Traitement

EPS, Hémogramme, calcémie, créatininémie, CL sériques

Suivi MGUS – recommandations européennes

	MGUS IgG \leq 15 g/L et κ/λ normal et espérance de vie \geq 5 ans	Autres MGUS et espérance de vie \geq 5 ans	MGUS et espérance de vie $<$ 5 ans
Suivi	À 6 mois Si stable : tous les 1 à 2 ans Ou pas de suivi mais investigations supplémentaires en cas de signes cliniques de progression	À 6 mois puis annuellement	Pas de suivi Investigations si signes cliniques de progression

EPS, Hémogramme, calcémie, créatininémie

Bilan lors de la découverte d'un pic à l'EPS ?

- Immunofixation sérique / U
- Hémogramme
- Créatininémie
- Calcémie
- ProtU/créatU
- chaînes légères libres
- dosage pondéral Ig

- Albumine, LDH, b2m, CRP
- + BNP et troponine si MGUS CL

MGUS non à faible risque

Prélèvement médullaire

Imagerie

Evaluation clinique

- Rechercher une hémopathie maligne : signe B, AEG, douleurs
- Rechercher une gammopathie de signification clinique
 - Neurologique
 - Néphrologique
 - Dermatologique
 - Ostéoporose

Exclure l'association fortuite de la pathologie avec une MGUS (sujet âgé)

Selon l'évaluation clinique et biologique

- EMG
- DXA
- Biopsie rénale, recherche amylose ...

Que cache un pic monoclonal ?

