

Gammopathies monoclonales : guide pratique pour l'interprétation et l'orientation diagnostique.

Toulouse – 26 septembre 2012

41^{ème} CNBH

Olivier Decaux

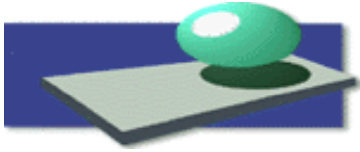
Service de Médecine Interne

Hôpital Sud - Rennes

UNIVERSITÉ DE
RENNES 1

CHU
Rennes

ACNBH



Agrément FMC
N° 100 168

**41^{ème} Colloque National
des Biologistes des Hôpitaux
Toulouse, 24-28 septembre 2012**



**DECLARATION D'INTERET
DANS LE CADRE DE MISSIONS DE FORMATION
REALISEES POUR L'ACNBH**

Dr Olivier DECAUX

Exerçant au CHU de RENNES

déclare sur l'honneur

ne pas avoir d'intérêt, direct ou indirect (financier) avec les entreprises pharmaceutiques, du diagnostic ou d'éditions
en relation avec le DMDIV et/ou le sujet présenté.

Gammapathies monoclonales : guide pratique pour l'interprétation et l'orientation diagnostique.

Épidémiologie des gammapathies monoclonales

Critères diagnostiques

- MGUS
- Myélome – SMM
- Maladie de Waldenström
- Autres pathologies associées aux gammapathies monoclonales

En pratique

Dialogue cliniciens - biologistes +++

Gammapathies monoclonales : guide pratique pour l'interprétation et l'orientation diagnostique.

Épidémiologie des gammapathies monoclonales

ORIGINAL ARTICLE

Prevalence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance

Robert A. Kyle, M.D., Terry M. Therneau, Ph.D., S. Vincent Rajkumar, M.D.,
Dirk R. Larson, M.S., Matthew F. Plevak, B.S., Janice R. Offord, B.S.,
Angela Dispenzieri, M.D., Jerry A. Katzmann, Ph.D., and L. Joseph Melton III, M.D.

28 038 résidants de plus de 50 ans

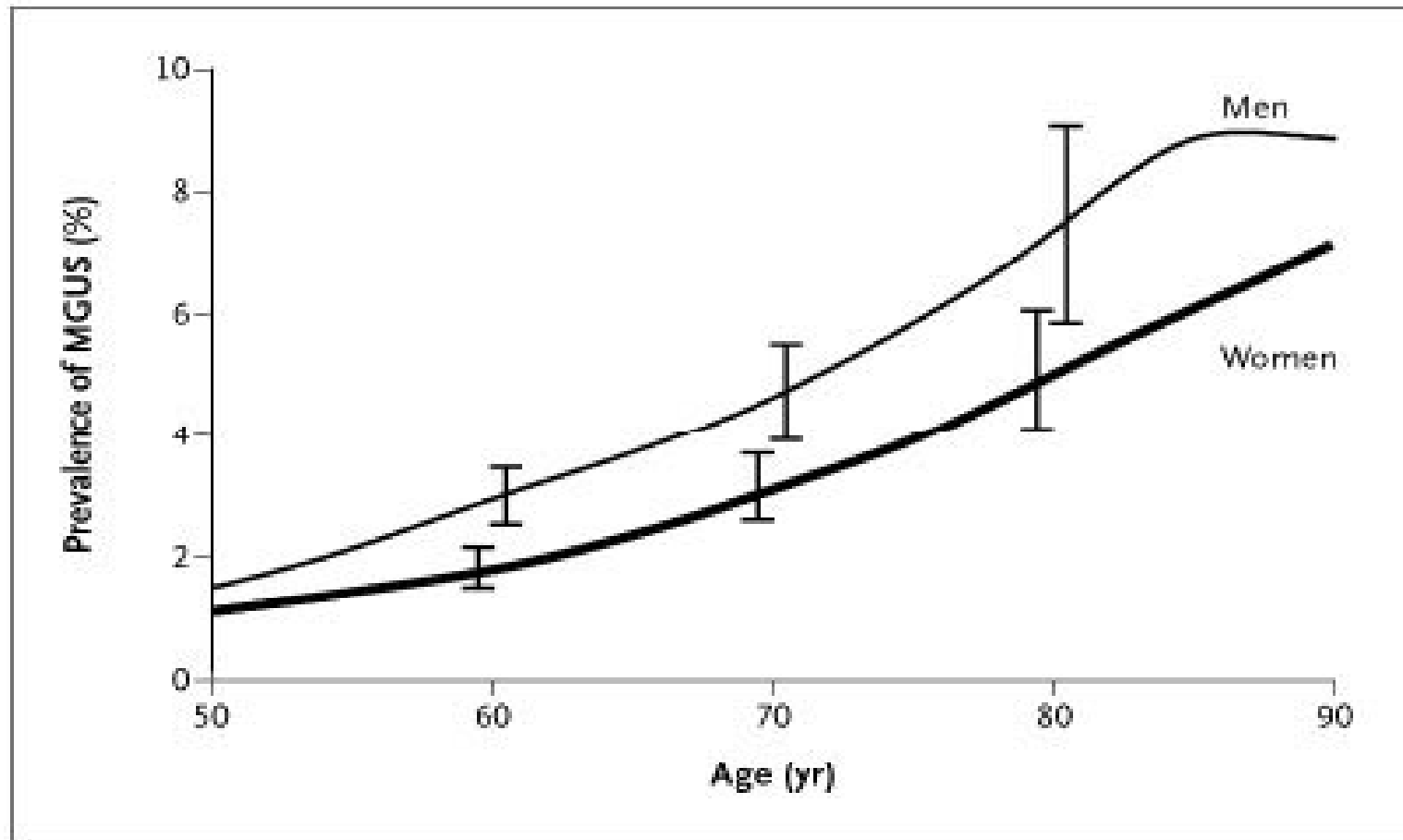
Sérum de 21 463 résidants (76,6%)

Électrophorèse en gel d'agarose +/- immunofixation

694 MGUS (3,2%)

Prevalence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance

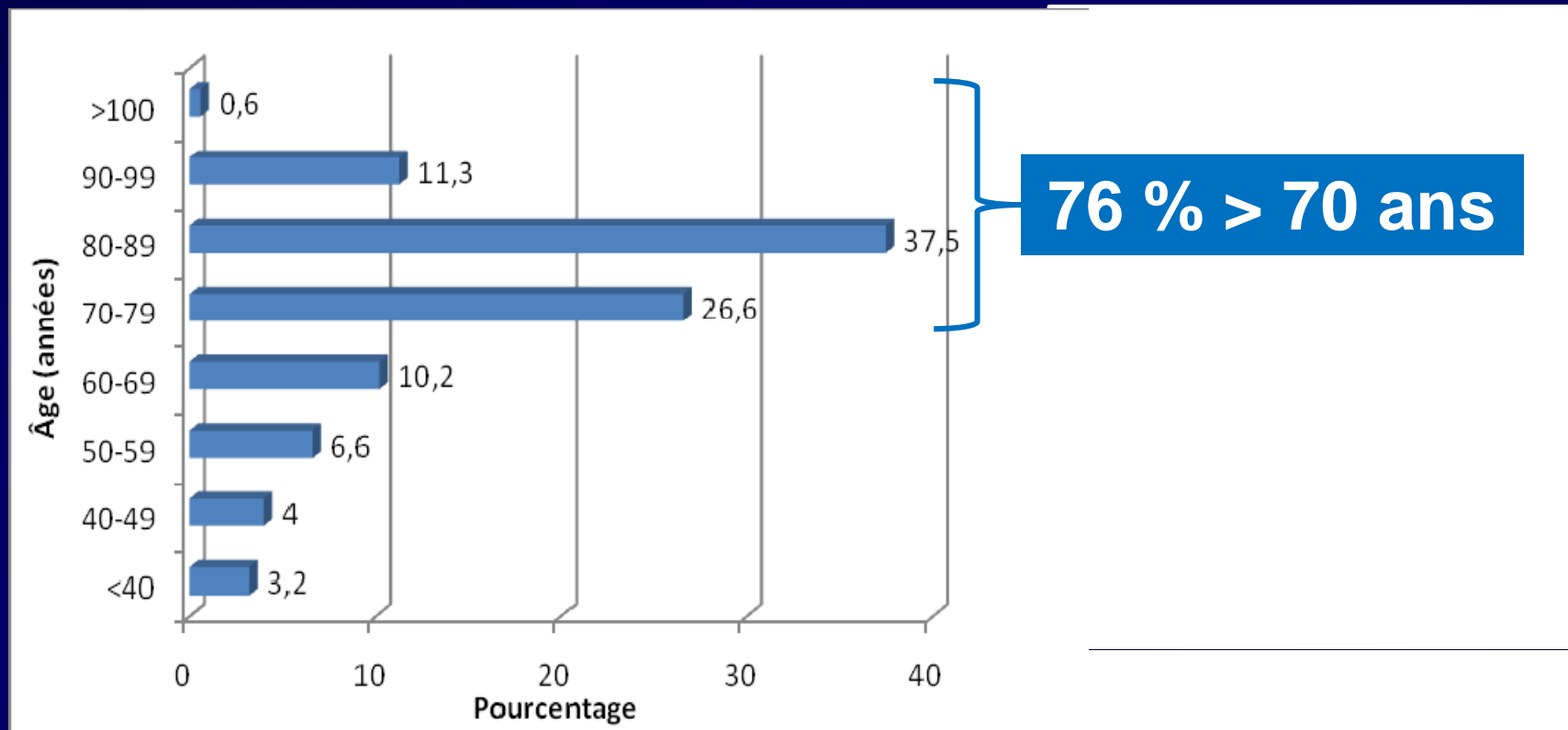
Robert A. Kyle, M.D., Terry M. Therneau, Ph.D., S. Vincent Rajkumar, M.D.,
Dirk R. Larson, M.S., Matthew F. Plevak, B.S., Janice R. Offord, B.S.,
Angela Dispenzieri, M.D., Jerry A. Katzmann, Ph.D., and L. Joseph Melton III, M.D.

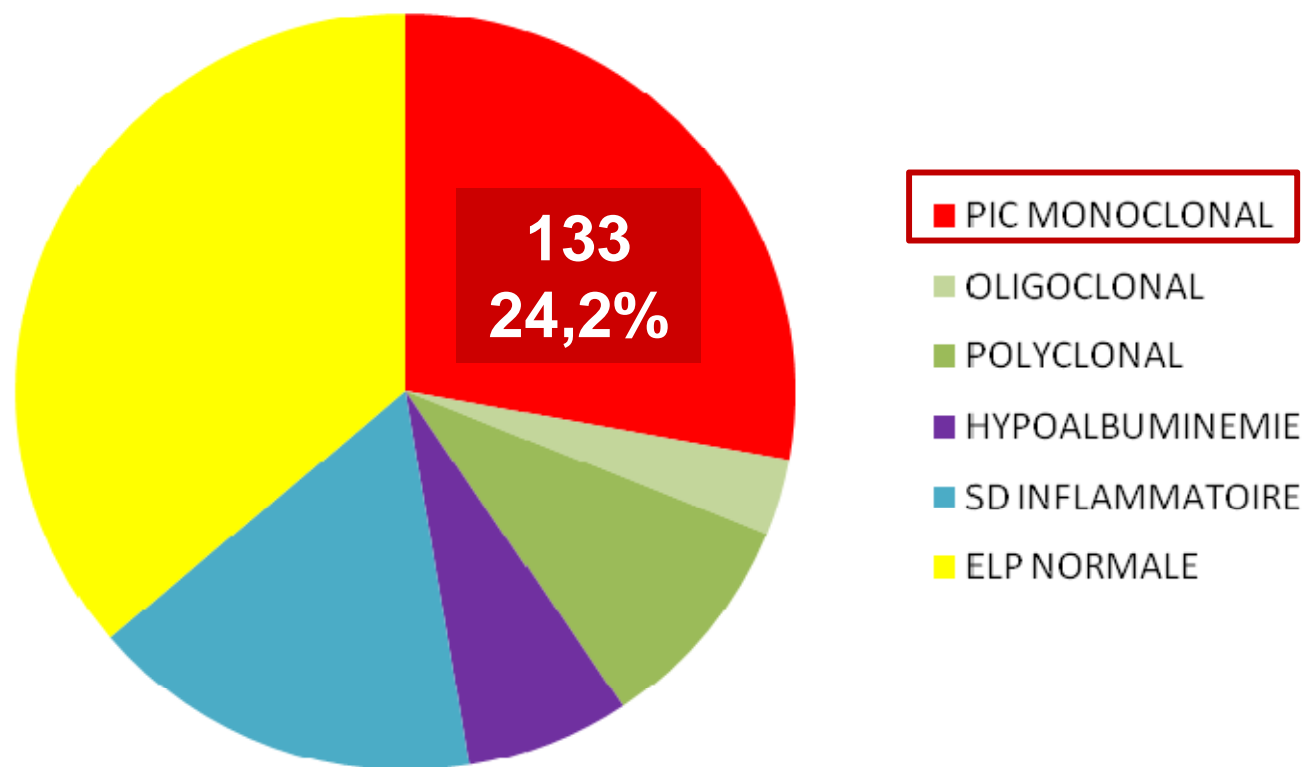


Service de Médecine Interne polyvalente – CHU de Rennes

549 patients hospitalisés entre mai 2006 et avril 2007

ELP systématique à l'entrée





133 pics (24,2%)

- 20 gammopathies monoclonales déjà connues
- 6 hémopathies malignes

107 (20,5%) pics de découverte fortuite

Nosologie des gammopathies monoclonales

Table I. Classification of plasma-cell proliferative disorders.

-
- I. Monoclonal gammopathies of undetermined significance (MGUS)
 - A. Benign (IgG, IgA, IgD, IgM, and, rarely, free light chains)
 - B. Associated neoplasms or other diseases not known to produce monoclonal proteins
 - C. Biclonal and triclonal gammopathies
 - D. Idiopathic Bence Jones proteinuria
 - II. Malignant monoclonal gammopathies
 - A. Multiple myeloma (IgG, IgA, IgD, IgE, and free light chains)
 1. Symptomatic multiple myeloma
 2. Smoldering multiple myeloma
 3. Plasma-cell leukemia
 4. Non-secretory myeloma
 5. IgD myeloma
 6. POEMS syndrome: polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal protein, skin changes (osteosclerotic myeloma)
 7. Solitary plasmacytoma of bone
 8. Extramedullary plasmacytoma
 - B. Malignant lymphoproliferative disorders
 1. Waldenström's macroglobulinemia
 2. Malignant lymphoma
 3. Chronic lymphocytic leukemia
 - III. Heavy-chain diseases (HCDs)
 - A. γ HCD
 - B. α HCD
 - C. μ HCD
 - IV. Cryoglobulinemia
 - V. Primary amyloidosis (AL)
-

Nosologie des gammopathies monoclonales

Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS)

Hémopathie maligne

Ig G et Ig A

Dyscrasies plasmocytaires malignes

Myélome multiple

Ig M

Syndromes lymphoprolifératifs malins

Maladie de Waldenström

Gammopathie monoclonale associée à une pathologie non lymphoïde

Service de Médecine Interne

Hôpital sud – Rennes

1992 - 2004

1051 immunofixations positives



Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



La Revue de médecine interne 28 (2007) 670-676

la revue de
médecine interne

<http://france.elsevier.com/direct/REVMEI/>

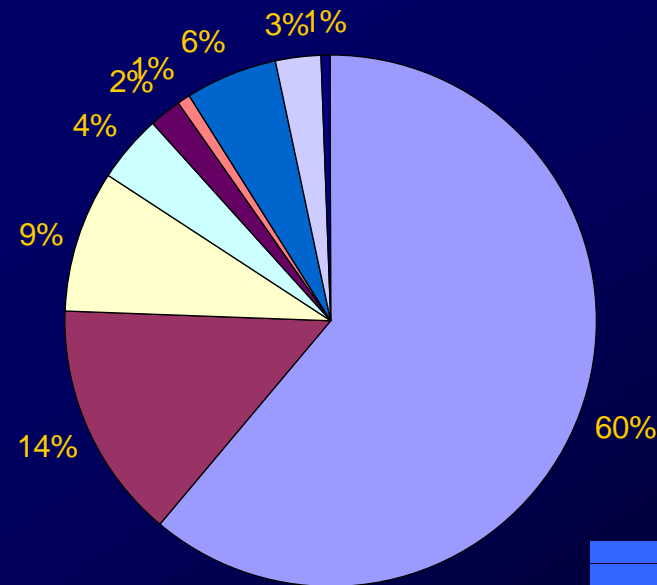
Article original

Épidémiologie descriptive des gammopathies monoclonales.
Expérience d'un centre hospitalier général
et d'un service de médecine interne de centre hospitalier et universitaire

Epidemiology of monoclonal gammopathy in a general
Hospital and a University Internal Medicine Department

O. Decaux^{a,*}, P. Rodon^b, A. Ruelland^c, L. Estepa^d, R. Leblay^a, B. Grosbois^a

Myélome



MGUS

Laboratoire de Biochimie Centre Hospitalier de Blois 1986 - 2001

1364 immunofixations positives



Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



La Revue de médecine interne 28 (2007) 670-676

la revue de
médecine interne

<http://france.elsevier.com/direct/REVMEI/>

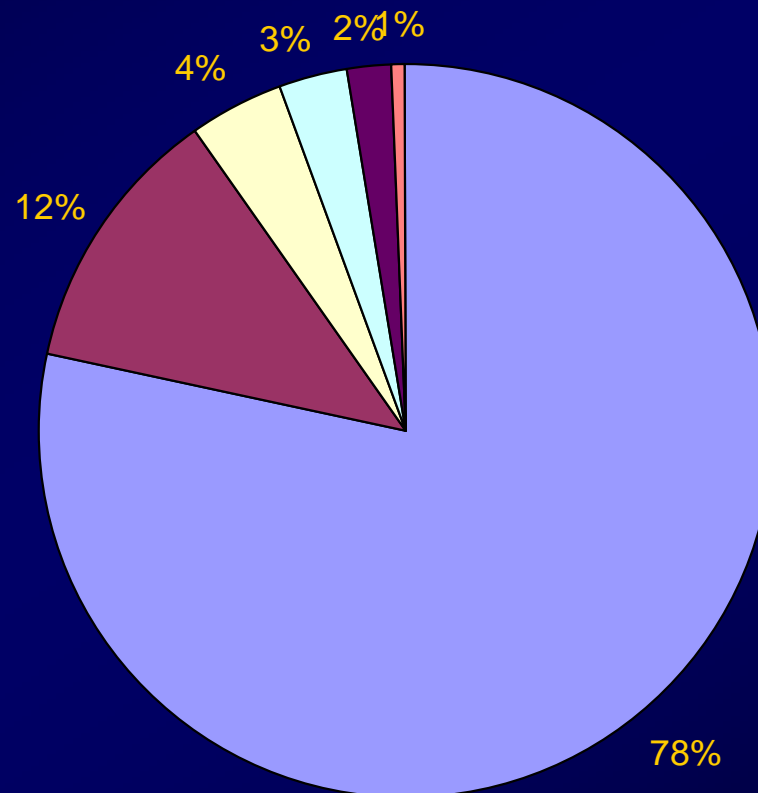
Article original

Épidémiologie descriptive des gammopathies monoclonales.
Expérience d'un centre hospitalier général
et d'un service de médecine interne de centre hospitalier et universitaire

Epidemiology of monoclonal gammopathy in a general
Hospital and a University Internal Medicine Department

O. Decaux^{a,*}, P. Rodon^b, A. Ruelland^c, L. Estepa^d, R. Leblay^a, B. Grosbois^a

Myélome



MGUS

La fréquence des gammopathies monoclonales est de plus de 3% au delà de 50 ans

La fréquence des gammopathies monoclonales augmentent avec l'âge

Les MGUS représentent plus de 60% des cas de gammopathies monoclonales

→ Problème de plus en plus fréquent

Gammapathies monoclonales : guide pratique pour l'interprétation et l'orientation diagnostique.

Épidémiologie des gammapathies monoclonales

Critères diagnostiques

- MGUS
- Myélome multiple – Myélome indolent (SMM)
- Maladie de Waldenström
- Autres pathologies associées aux gammapathies monoclonales

2 groupes de gammopathies monoclonales

Ig G et Ig A

MGUS « plasmocytaires »

Myélome multiple

Ig M

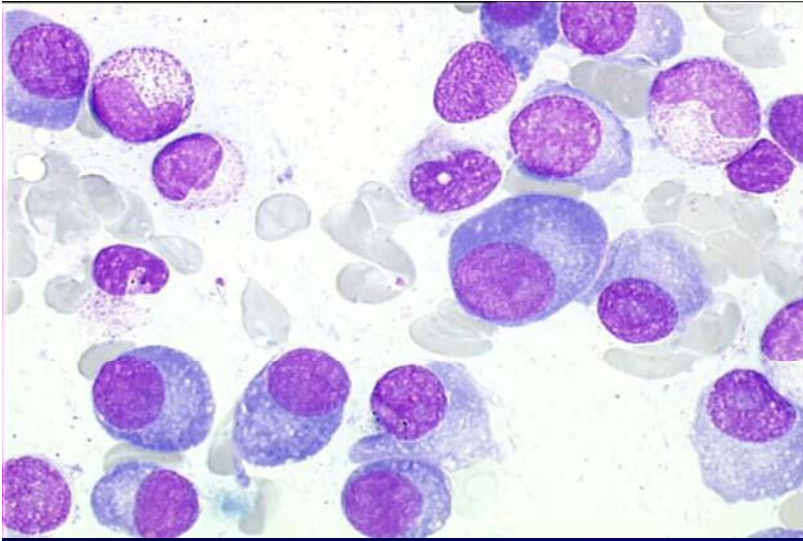
(15-20%)

MGUS « lymphoïdes »

Syndromes lymphoprolifératifs

Maladie de Waldenström

Myélome multiple



Anémie
Pancytopénie

Infiltration

Myélome multiple

Anémie
Pancytopénie

Infiltration

Myélome multiple

Protéine monoclonale

Sérum

Cryoglobulinémie
Troubles de l'hémostase



Anémie
Pancytopénie

Infiltration

Myélome multiple

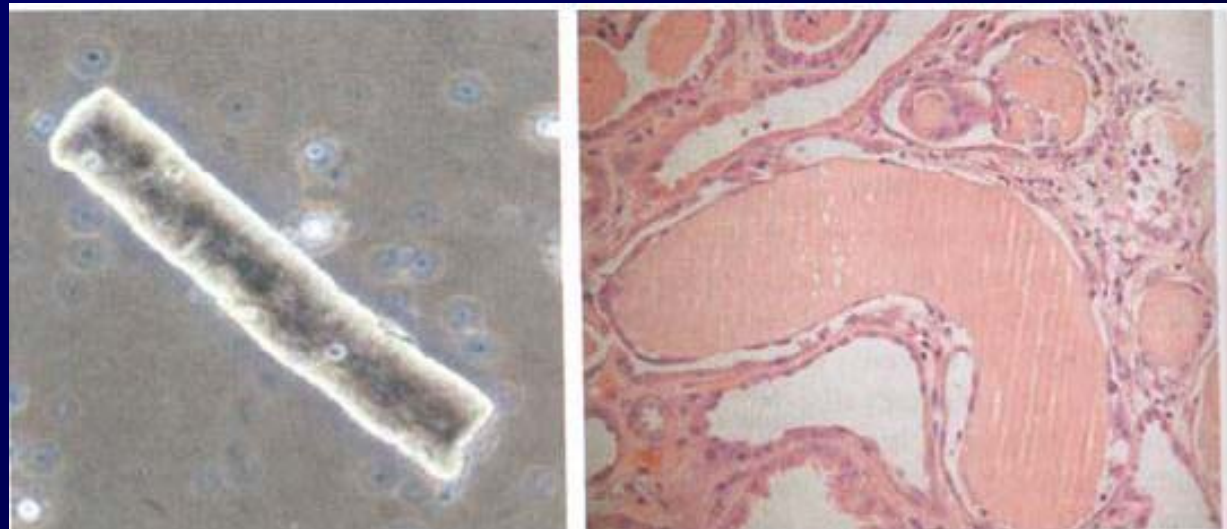
Protéine monoclonale

Sérum

Cryoglobulinémie
Troubles de l'hémostase

Urines

Insuffisance rénale



Anémie
Pancytopénie

Infiltration

Myélome multiple

Protéine monoclonale

Sérum

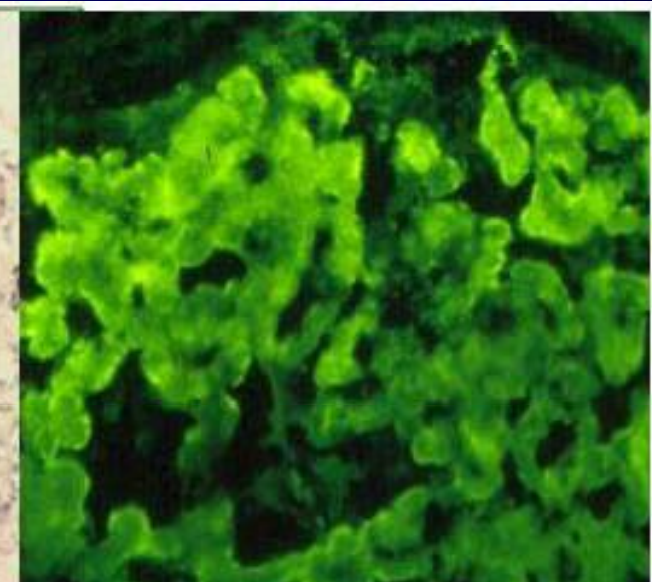
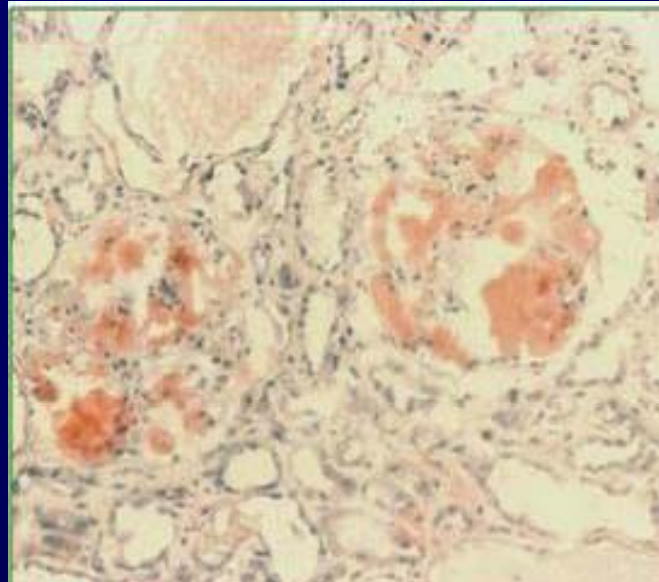
Cryoglobulinémie
Troubles de l'hémostase

Urines

Insuffisance rénale

Tissus

Amylose



Hypercalcémie
Lésions lytiques / ostéoporose
Fractures pathologiques
Complications ostéo-neurologiques

Anémie
Pancytopénie

Atteinte osseuse

Infiltration

Myélome multiple

Protéine monoclonale

Sérum

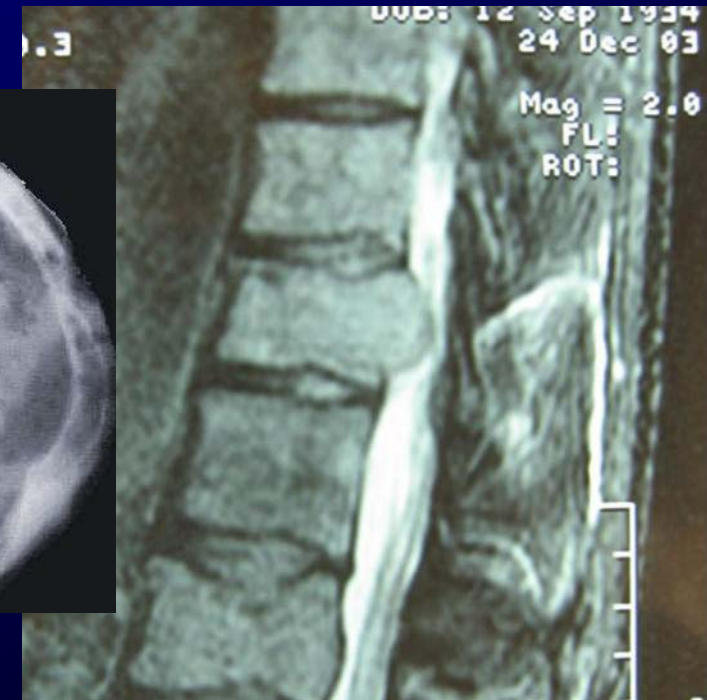
Syndrome d'hyperviscosité
Cryoglobulinémie
Troubles de l'hémostase

Urines

Insuffisance rénale

Tissus

Amylose



Hypercalcémie
Lésions lytiques / ostéoporose
Fractures pathologiques
Complications ostéo-neurologiques

Anémie
Pancytopénie

Atteinte osseuse

Infiltration

Myélome multiple

Protéine monoclonale

Hypogammaglobulinémie

Sérum

Syndrome d'hyperviscosité
Cryoglobulinémie
Troubles de l'hémostase

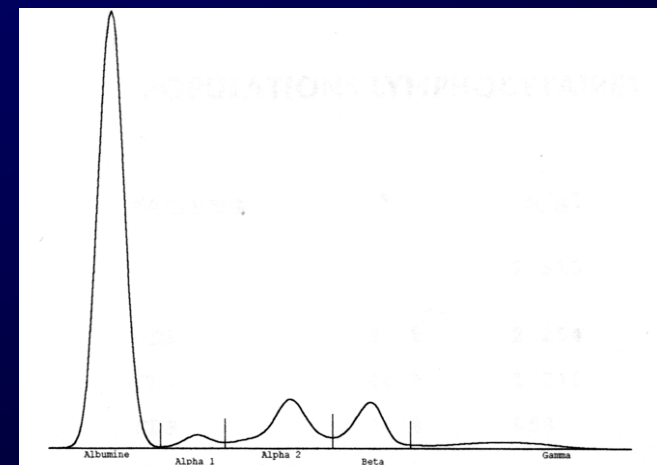
Urines

Insuffisance rénale

Tissus

Amylose

Infections



Hypercalcémie
Lésions lytiques / ostéoporose
Fractures pathologiques
Complications ostéo-neurologiques

Atteinte osseuse

Anémie
Pancytopénie

Infiltration

Myélome multiple

Protéine monoclonale

Hypogammaglobulinémie

Sérum

Syndrome d'hyperviscosité
Cryoglobulinémie
Troubles de l'hémostase

Urines

Insuffisance rénale

Tissus

Amylose

Infections

Myélome Multiple / Critères diagnostiques

(International Myeloma Working Group, 2003)

1. **Présence d'une protéine monoclonale sanguine ou urinaire**
2. **Plasmocytose médullaire > 10%**
3. **Présence d'au moins un des éléments suivants**
 - **anémie** (Hb < 2 g/dL / N ou < 10g/dL)
 - **calcémie** (> 0,25 mmol/L /N ou > 2,75 mmol/L)
 - **atteinte osseuse**
 - **insuffisance rénale** (créat. > 20 mg/L ou 173 mmol/L)
 - **hyperviscosité symptomatique**
 - **amylose**
 - **infections bactériennes récurrentes (>2 en 12 mois)**

Myélome Multiple / Critères diagnostiques

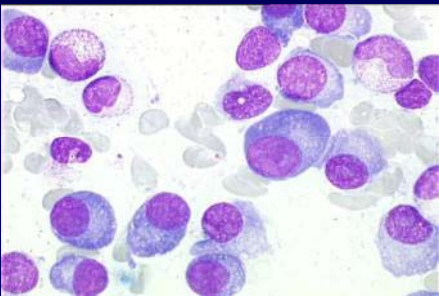
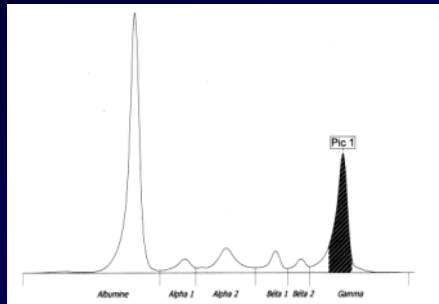
(International Myeloma Working Group, 2003)

1. Présence d'une protéine monoclonale sanguine ou urinaire
2. Plasmocytose médullaire > 10%
3. Présence d'au moins un des éléments suivants

C Hyper**C**alcémie
R Insuffisance **R**énale
A **A**némie
B Lésions Osseuses (**B**ones)

Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group

THE INTERNATIONAL MYELOMA WORKING GROUP*



- C** HyperCalcémie
- R** Insuffisance Rénale
- A** Anémie
- B** Lésions Osseuses (Bones)

MGUS

Myélome indolent (SMM)

Myélome multiple symptomatique

< 30 g/l

> 30 g/l

Pas de valeur seuil

et

ou

< 10%

> 10%

> 10%

-

-

+

Clinical Course and Prognosis of Smoldering (Asymptomatic) Multiple Myeloma

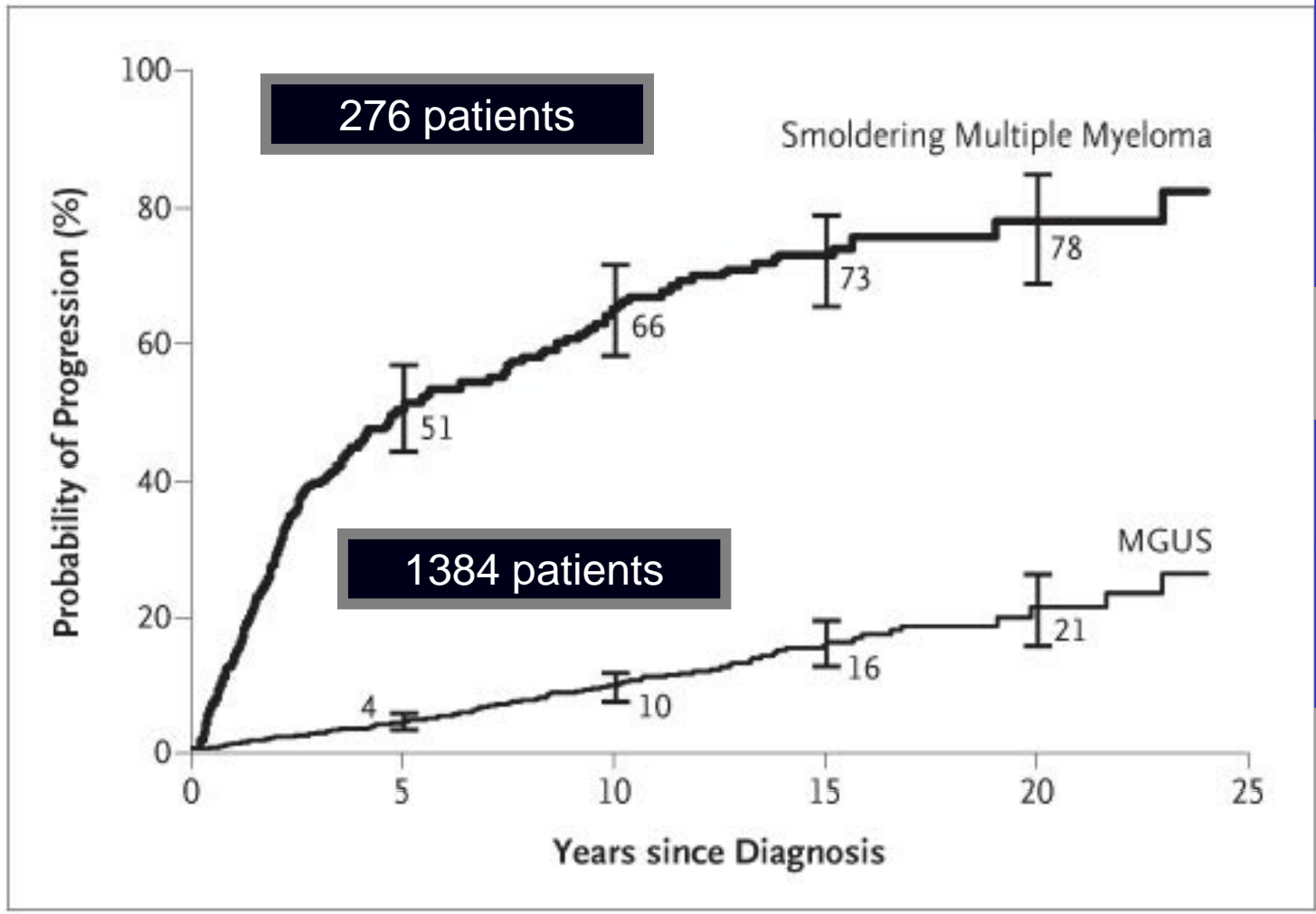
A LONG-TERM STUDY OF PROGNOSIS IN MONOCLONAL GAMMOPATHY OF UNDETERMINED SIGNIFICANCE

ROBERT A. KYLE, M.D., TERRY M. THERNEAU, Ph.D., S. VINCENT RAJKUMAR, M.D., JANICE R. OFFORD, B.S., DIRK R. LARSON, M.S., MATTHEW F. PLEVAK, B.S., AND L. JOSEPH MELTON III, M.D.

N Engl J Med, Vol. 346, No. 8 · February 21, 2002

Robert A. Kyle, M.D., Ellen D. Remstein, M.D., Terry M. Therneau, Ph.D., Angela Dispenzieri, M.D., Paul J. Kurtin, M.D., Janice M. Hodnefield, M.S., Dirk R. Larson, M.S., Matthew F. Plevak, B.S., Diane F. Jelinek, Ph.D., Rafael Fonseca, M.D., Lee Joseph Melton III, M.D., and S. Vincent Rajkumar, M.D.

N ENGL J MED 356;25 WWW.NEJM.ORG JUNE 21, 2007



SMM

10% par an

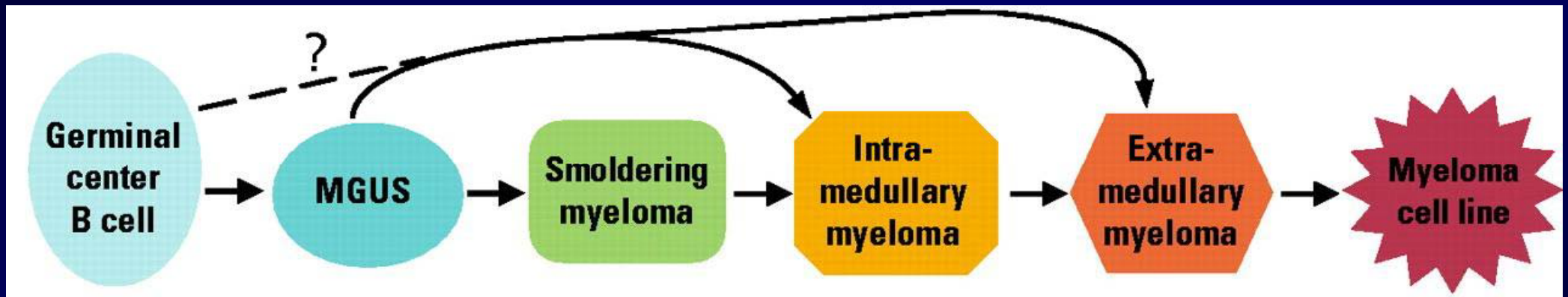
RR Myélome **522**

MGUS

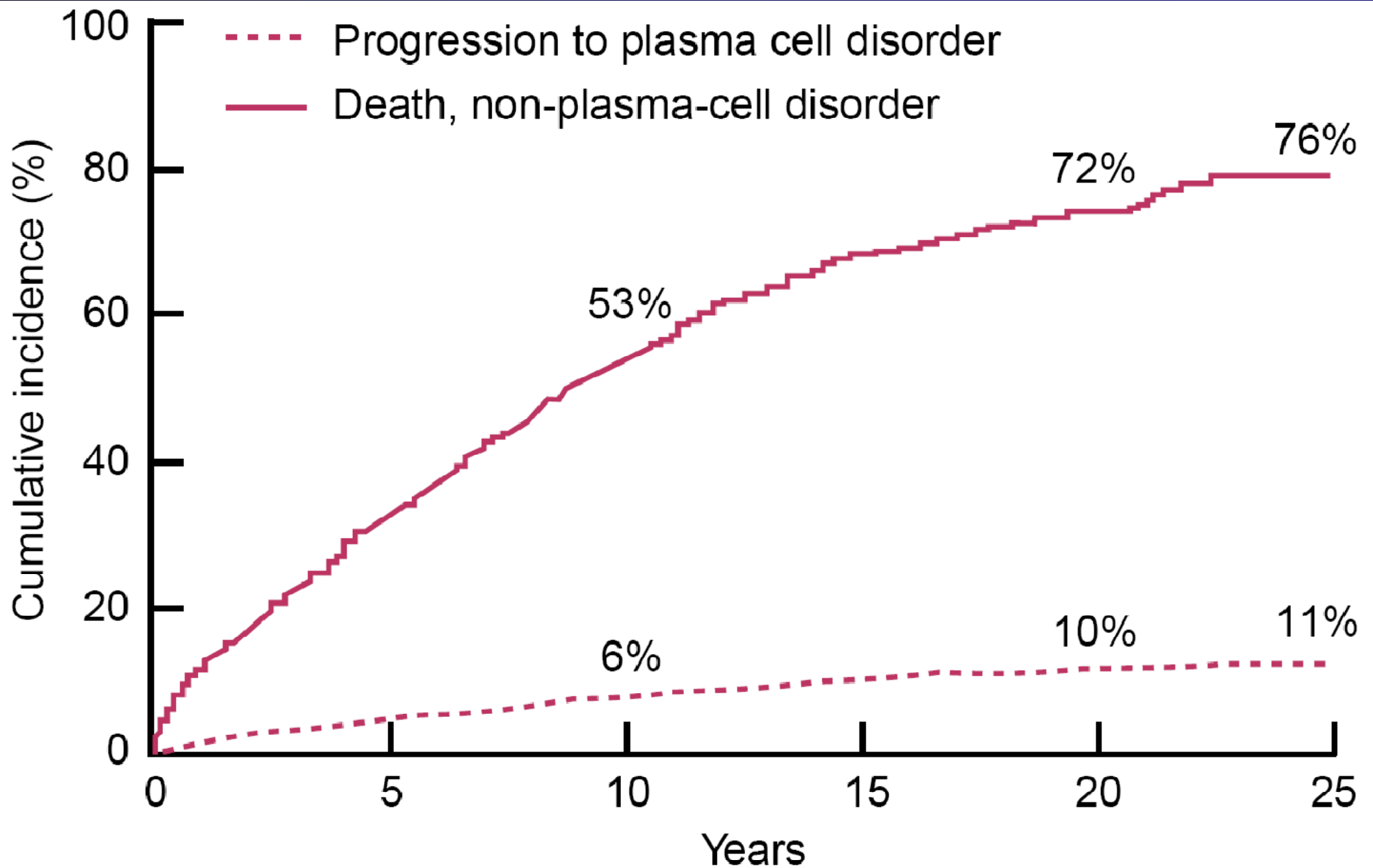
1% par an

RR Myélome **25**

MGUS = État pré néoplasique



90-100% des myélomes sont précédés par une MGUS



Autres pathologies associées aux gammopathies monoclonales

Table 1. Classification of plasma-cell proliferative disorders.

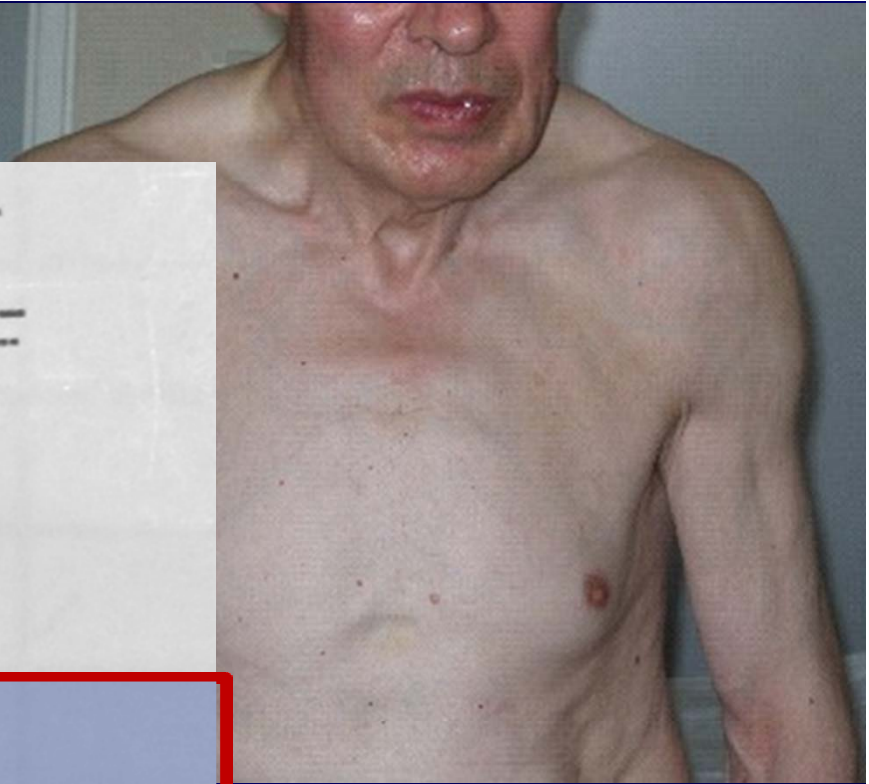
- I. Monoclonal gammopathies of undetermined significance (MGUS)
 - A. Benign (IgG, IgA, IgD, IgM, and, rarely, free light chains)
 - B. Associated neoplasms or other diseases not known to produce monoclonal proteins
 - C. Biclonal and triclonal gammopathies
 - D. Idiopathic Bence Jones proteinuria
- II. Malignant monoclonal gammopathies
 - A. Multiple myeloma (IgG, IgA, IgD, IgE, and free light chains)
 1. Symptomatic multiple myeloma
 2. Smoldering multiple myeloma
 3. Plasma-cell leukemia
 4. Non-secretory myeloma
 5. IgD myeloma
 6. POEMS syndrome: polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal protein, skin changes (osteosclerotic myeloma)
 7. Solitary plasmacytoma of bone
 8. Extramedullary plasmacytoma
 - B. Malignant lymphoproliferative disorders
 1. Waldenström's macroglobulinemia
 2. Malignant lymphoma
 3. Chronic lymphocytic leukemia
- III. Heavy-chain diseases (HCDs)
 - A. γ HCD
 - B. α HCD
 - C. μ HCD
- IV. Cryoglobulinemia
- V. Primary amyloidosis (AL)

Autres pathologies associées aux gammopathies monoclonales

Rarement révélées par la découverte « fortuite » d'une gammopathie monoclonale

Le plus souvent, **contexte** clinique ou biologique évocateur





GLU NEGATIF
BIL NEGATIF
*CET TRACES
DEN 1.025
PH 5.8

*PRO 2+

URO 0.2 me/ol
NIT NEGATIF
*SNG NEGATIF
*LEU 1+



Gammapathies monoclonales : guide pratique pour l'interprétation et l'orientation diagnostique.

Épidémiologie des gammapathies monoclonales

Critères diagnostiques

- MGUS
- Myélome – SMM
- Maladie de Waldenström
- Autres pathologies associées aux gammapathies monoclonales

En pratique

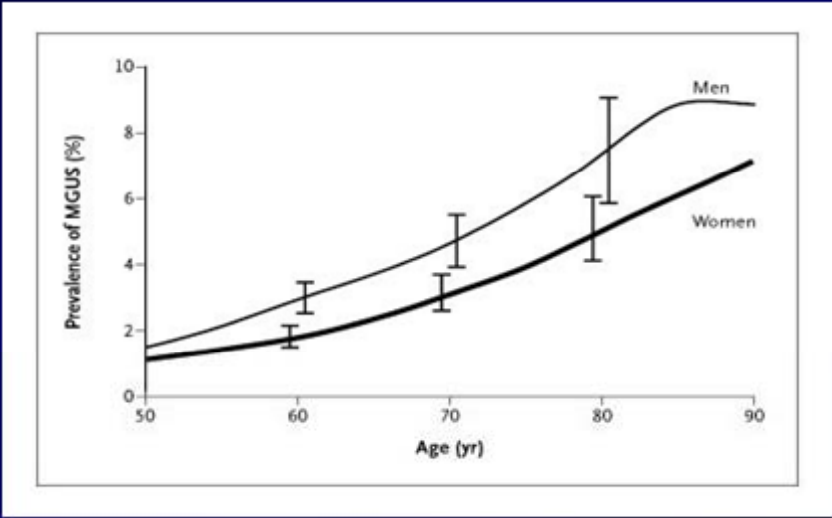
2 situations

- **Découverte fortuite d'une gammapathie monoclonale**
- **Manifestations cliniques ou biologiques évocatrices d'une hémopathie maligne, d'une amylose,...**

2 situations

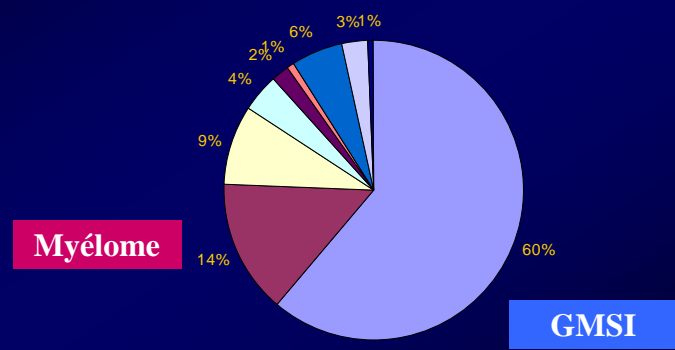
- **Découverte fortuite d'une gammopathie monoclonale**
- Manifestations cliniques ou biologiques évocatrices d'une hémopathie maligne, d'une amylose,...

ORIGINAL ARTICLE
Prevalence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance
 Robert A. Kyle, M.D., Terry W. Thomas, Ph.D., S. Hsiang-Hsiung, M.D.,
 David Larson, M.D., William F. Peabody, S.D., Joseph R. Orlow, S.D.,
 Angela Chapman, M.D., Jera A. Katzman, Ph.D., and L. Joseph Melnick, M.D.



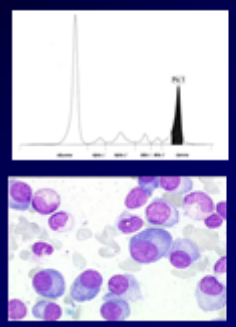
Service de Médecine Interne
 Hôpital sud – Rennes
 1992 - 2004

1051 immunofixations positives

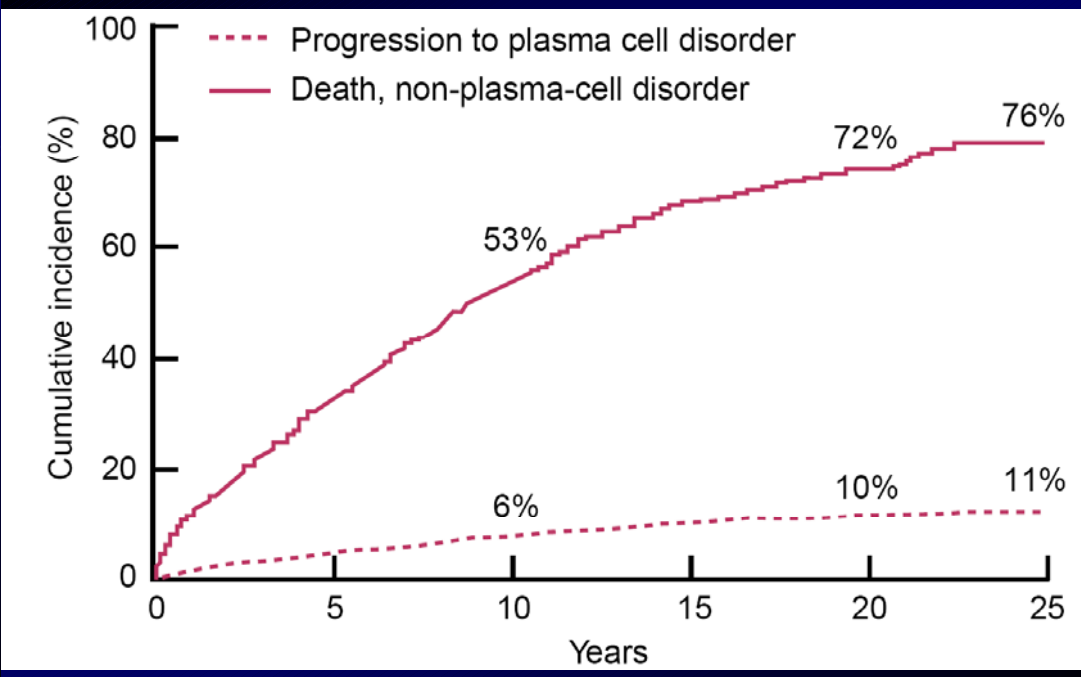


Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group
 The International Myeloma Working Group

	MGUS	Myélome indolent (SMM)	Myélome multiple symptomatique
Protein level	< 30 g/l	> 30 g/l	Pas de valeur seuil
Cell count	< 10%	> 10%	> 10%
CRAB criteria	-	-	+



- C Hypercalcémie
- R Insuffisance Rénale
- A Anémie
- B Lésions Osseuses (Bones)



EN PRATIQUE

Découverte fortuite d'une gammopathie monoclonale

Limiter les cas de gammopathies monoclonales de découverte fortuite

Quand demander une électrophorèse des protides (EPP)?

Limiter les investigations initiales

Quand demander un avis spécialisé?

Surveillance

EN PRATIQUE

Découverte fortuite d'une gammopathie monoclonale

Limiter les cas de gammopathies monoclonales de découverte fortuite

Quand demander une électrophorèse des protides (EPP)?

Limiter les investigations initiales

Quand demander un avis spécialisé?

Surveillance

Quand demander une EPP

Manifestations cliniques

- Altération de l'état général
- Lombalgies inexplicées
- Lésions ostéolytiques
- Fracture pathologique
- Ostéoporose
- Syndrome d'hyperviscosité
- Infections récidivantes
- ...

Manifestations biologiques

- Syndrome sédimentaire
- Hypercalcémie
- Anémie
- Insuffisance rénale
- Hyperprotidémie
- ...

EN PRATIQUE

Découverte fortuite d'une gammopathie monoclonale

Limiter les cas de gammopathies monoclonales de découverte fortuite

Quand demander une électrophorèse des protides (EPP)?

Limiter les investigations initiales

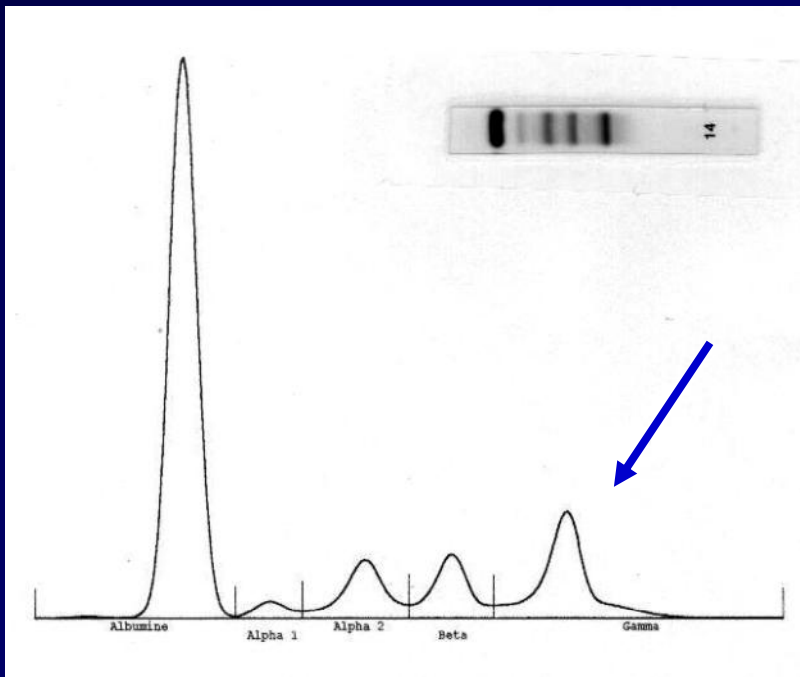
Quand demander un avis spécialisé?

Surveillance

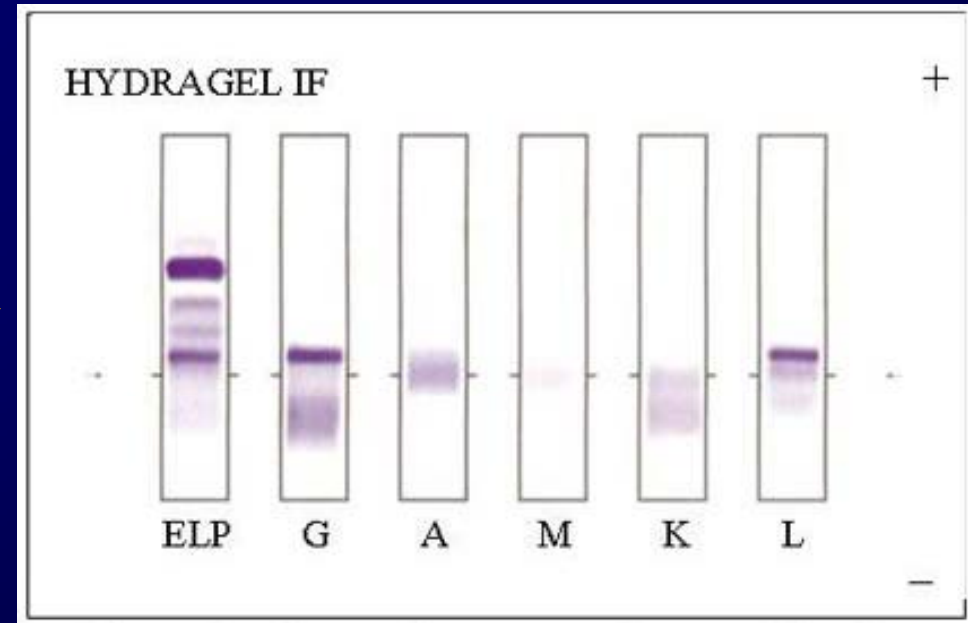
Démarche diagnostique (1)

Confirmation et caractérisation de la gammopathie monoclonale

Électrophorèse des protides



Immunofixation



Démarche diagnostique (2)

Enquête étiologique

Enquête étiologique orientée par la **clinique** et le **type du composant monoclonal**

Ig G, Ig A

Myélome multiple

Ig M

Maladie de Waldenström,
Lymphome malin non hodgkinien

Démarche diagnostique (2)

Enquête étiologique

Interrogatoire et examen clinique +++

recherche de signes cliniques orientant vers une
hémopathie maligne

Interrogatoire, examen clinique

Patient symptomatique
< 70 ans

Patient asymptomatique
> 70 ans

Hémogramme, calcémie, créatininémie
Protéinurie sur échantillon

Anormal

Normal

Estimation du pic

> 15 g/l

< 15 g/l

AVIS SPECIALISE

MGUS

EN PRATIQUE

Découverte fortuite d'une gammopathie monoclonale

Limiter les cas de gammopathies monoclonales de découverte fortuite

Quand demander une électrophorèse des protides (EPP)?

Limiter les investigations initiales

Quand demander un avis spécialisé?

Surveillance

Surveillance des MGUS

Abstention thérapeutique

Surveillance **clinique et biologique régulière et prolongée**

Clinique

État général

Douleurs osseuses

Syndrome tumoral

Biologique

Hémogramme

Calcémie

Créatininémie

EPP

Protéinurie échantillon

Tous les 6 mois puis tous les ans

Il n'y a pas d'indication à répéter l'immunofixation au cours du suivi.

L'évolution est suivie sur le pic à l'EPP.

Le seul intérêt du dosage pondéral des immunoglobulines est de rechercher une diminution des immunoglobulines polyclonales.

2 situations

- Découverte fortuite d'une gammopathie monoclonale
- **Manifestations cliniques ou biologiques évocatrices d'une hémopathie maligne, d'une amylose,...**

En cas de symptomatologie clinique ou biologique évocatrice de myélome, d'amylose, ...

Il est nécessaire de poursuivre les explorations y compris si l'électrophorèse des protides sériques est normale

→ Appel laboratoire

→ Avis spécialisé

Gammapathies monoclonales : guide pratique pour l'interprétation et l'orientation diagnostique.

Épidémiologie des gammapathies monoclonales

Critères diagnostiques

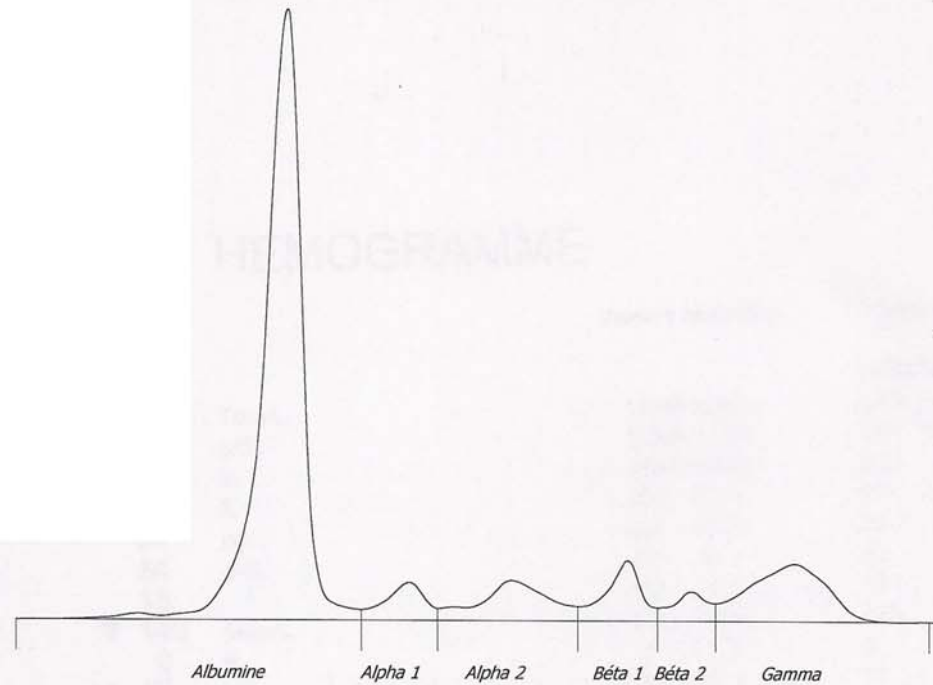
- MGUS
- Myélome – SMM
- Maladie de Waldenström
- Autres pathologies associées aux gammapathies monoclonales

En pratique

Dialogue cliniciens - biologistes +++

Nécessaire dialogue cliniciens - biologistes

- Anomalies dont la signification clinique n'est pas clairement établie
- Commentaires standardisés difficilement compréhensibles
 - Consultations et/ou des examens inutiles.
- Prise en compte antériorités (pic déjà connu,...)
 - Consultations et/ou des examens inutiles.
- Intégration du pic **indispensable** pour suivre précisément l'évolution sous traitement.
- **Confrontation entre les données cliniques et les résultats biologiques.**



Protéines totales = **69** g/l

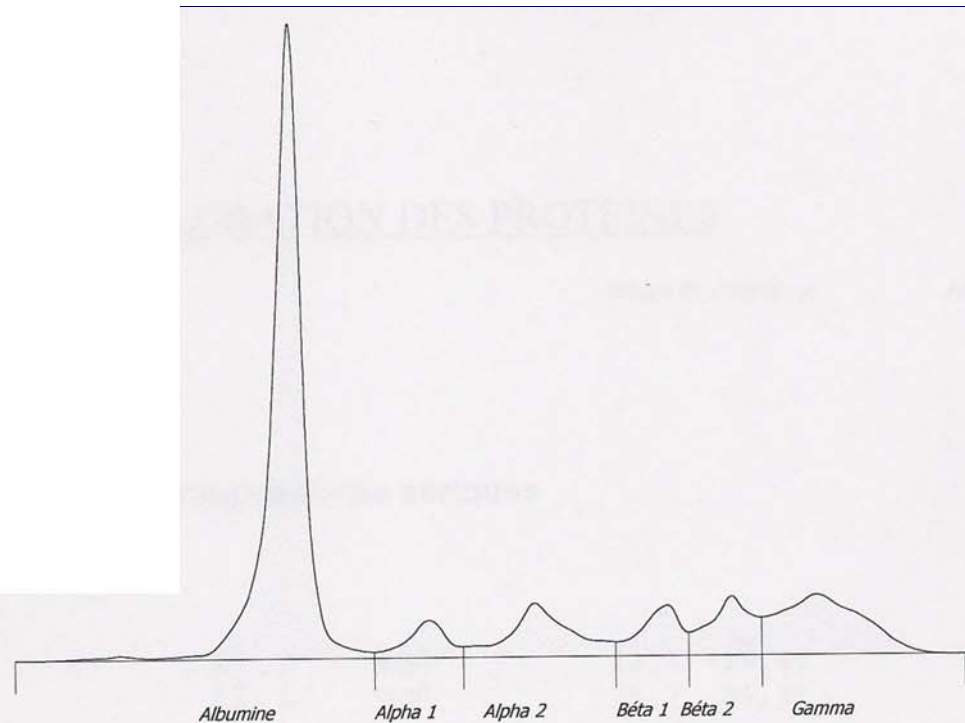
Rapport A/G = **1,95**

Nom	%	Normales %	g/l	Normales g/l
Albumine	66,1	55,8 - 66,1	45,61	40,20 - 47,60
Alpha 1	4,3	2,9 - 4,9	2,97	2,10 - 3,50
Alpha 2	7,9	7,1 - 11,8	5,45	5,10 - 8,50
Beta 1	6,0	4,7 - 7,2	4,14	3,40 - 5,20
Beta 2	3,0	3,2 - 6,5	< 2,07	2,30 - 4,70
Gamma	12,7	11,1 - 18,8	8,76	8,00 - 13,50

NB : Interférences analytiques si produits de contraste iodés (zone bêta 1 ou bêta 2) ou gélatine fluide modifiée (zone gamma)

Commentaires :

C039 -Discrètes anomalies de distribution des gammaglobulines.



Protéines totales = **71** g/l

Rapport A/G = **1,35**

Nom	%	Normales %	g/l	Normales g/l
Albumine	57,5	55,8 - 66,1	40,83	40,20 - 47,60
Alpha 1	4,4	2,9 - 4,9	3,12	2,10 - 3,50
Alpha 2	9,6	7,1 - 11,8	6,82	5,10 - 8,50
Beta 1	5,9	4,7 - 7,2	4,19	3,40 - 5,20
Beta 2	7,5	3,2 - 6,5	> 5,33	2,30 - 4,70
Gamma	15,1	11,1 - 18,8	10,72	8,00 - 13,50

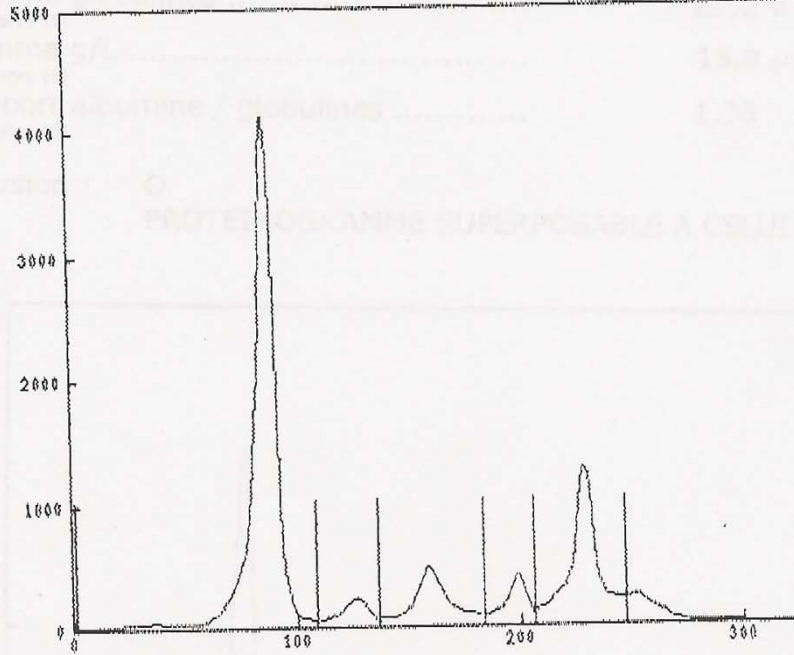
NB : Interférences analytiques si produits de contraste iodés (zone bêta 1 ou bêta 2) ou gélatine fluide modifiée (zone gamma)

Commentaires :

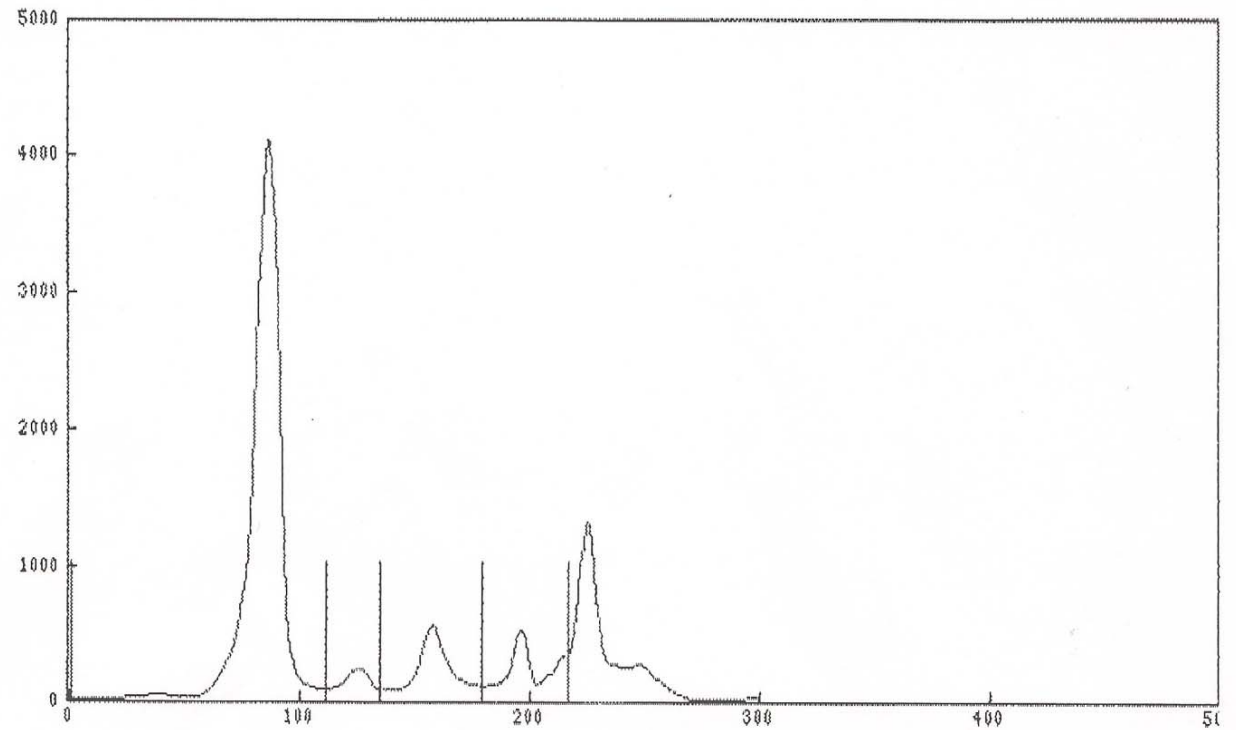
C025 -Discret profil oligoclonal des gammaglobulines.

Conclusion :
 Présence d'un PIC en Béta
 Importante diminution des Gammaglobulines.

ELECTROPHORESE



- ✓ Protides totaux
 Test colorimétrique
- Albumine sérique
- Alpha 1 globulines
- Alpha 2 globulines
- Béta 1 globulines
- Béta 2 globulines
- Gamma globulines
- Rapport albumine / globulines



Quantification du pic

« Pic monoclonal »

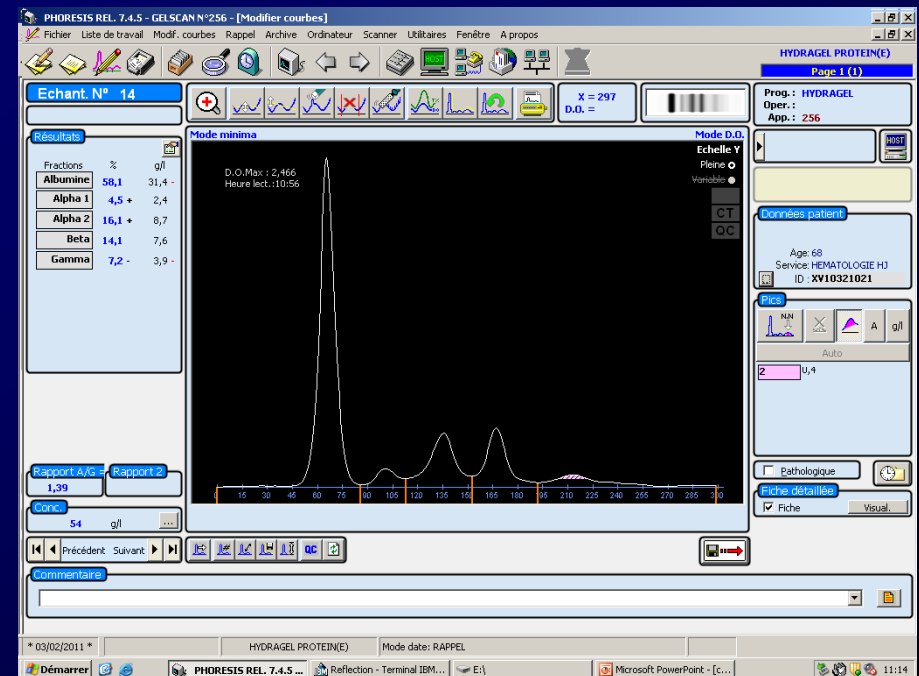
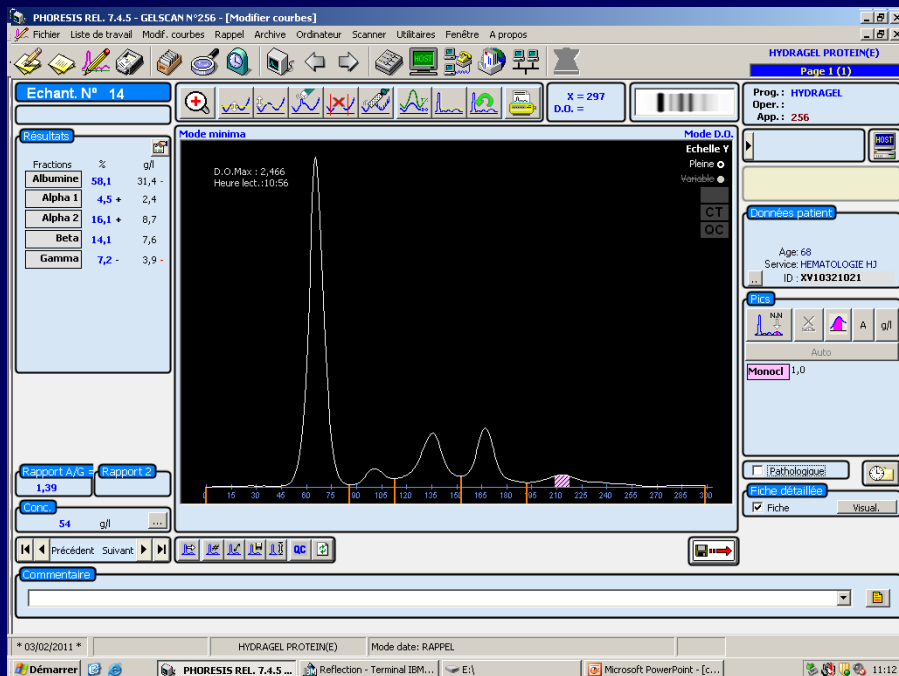
- Élément central de l'évaluation de la réponse au traitement

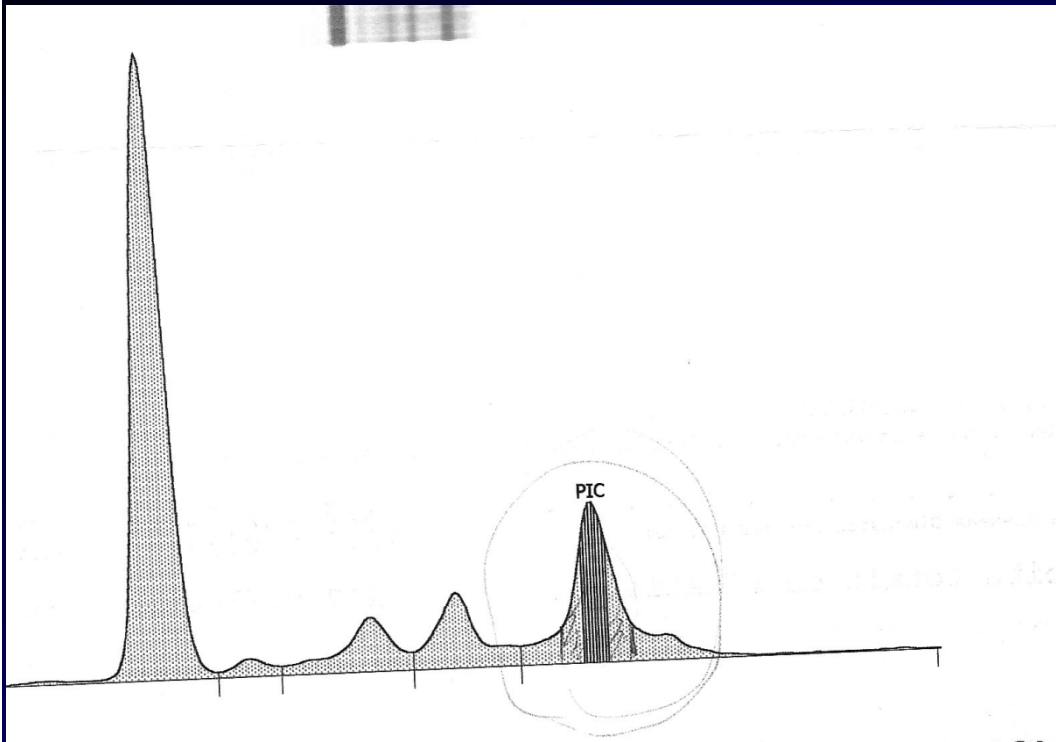
Critères de réponse IMWG	MM à immunoglobuline intacte ≈80%	MM à chaînes légères ≈20%	MM oligo sécrétant <3%
Critère biologique de suivi de la réponse	Electrophorèse protides sériques (pic)	Protéinurie 24 heures	Dosage CLL
Maladie quantifiable	Pic > 10 g/l	Protéinurie > 200 mg/j	CLL > 100 mg/l
RC stricte	Critères de RC + CLL - + Pas de plasmocytes monoclonaux médullaires		
RC	ELP- IF- < 5% plasmocytes médullaires	IF-	
TBRP	Diminution > 90%	< 100 mg/j	
RP	Diminution > 50%	Diminution 90% ou < 200 mg/jour	Diminution 50% dCLL

Quantification du pic

« Pic monoclonal »

- Élément central de l'évaluation de la réponse au traitement
- Deux techniques d'estimation logicielles disponibles

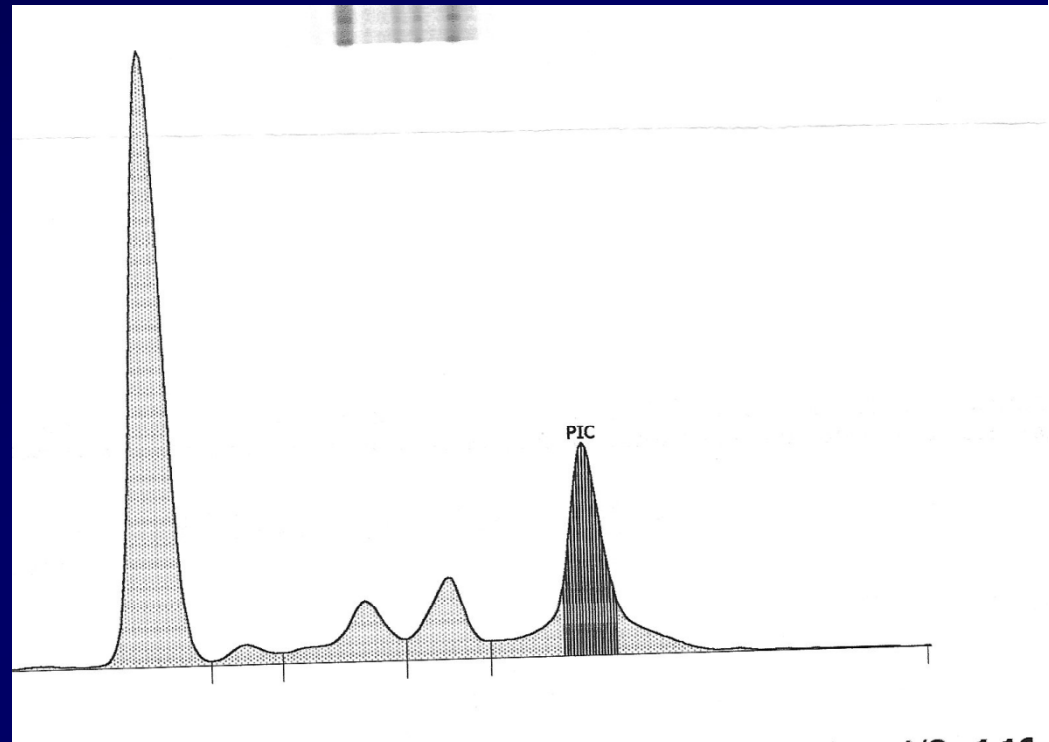




Rapp. A/G = **1,31**

89 g/l

Nom	%	Normales %	g/l	Normales g/l
Albumine	56,8	< 60,0 - 71,0	50,6	36,0 - 57,0
Alpha 1	1,8	1,4 - 2,9	1,6	1,0 - 2,0
Alpha 2	8,1	7,0 - 11,0	7,2	4,0 - 9,0
Beta	9,6	8,0 - 13,0	8,5	5,0 - 10,0
Gamma	23,7	> 9,0 - 16,0	21,1	5,0 - 13,0
PIC	10,0		8,9	



Rapp. A/G = **1,16**

87 g/l

Nom	%	Normales %	g/l	Normales g/l
Albumine	53,8	< 60,0 - 71,0	46,8	36,0 - 57,0
Alpha 1	2,1	1,4 - 2,9	1,8	1,0 - 2,0
Alpha 2	8,4	7,0 - 11,0	7,3	4,0 - 9,0
Beta	8,9	8,0 - 13,0	7,7	5,0 - 10,0
Gamma	26,8	> 9,0 - 16,0	23,3	5,0 - 13,0
PIC	18,2		15,8	

Groupe de travail IFM -SEBIA

- Approche de la justesse (vraie valeur du pic)
- Rédactions des recommandations
 - Myélome multiple +++
 - Gammapathies monoclonales

Conclusion (1)

Gammopathies monoclonales

= Problème de plus en plus fréquent

Angoisse patients et médecins

Clinique et explorations simples permettent de
« clarifier » la situation

Conclusion (2)

Importance du contexte clinique et biologique

1. Explorations raisonnées en cas de découverte d'une gammopathie monoclonale
2. Ne pas s'arrêter à une ELP normale en cas de suspicion clinique ou biologique de myélome, d'amylose,...
3. Dialogue cliniciens – biologistes +++

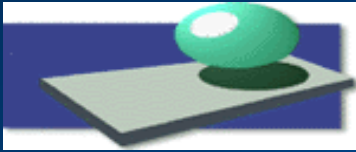
Gammapathies monoclonales

Importance de l'électrophorèse des protéines urinaires : cas cliniques

Sophie CLAEYSSENS - CHU Rouen

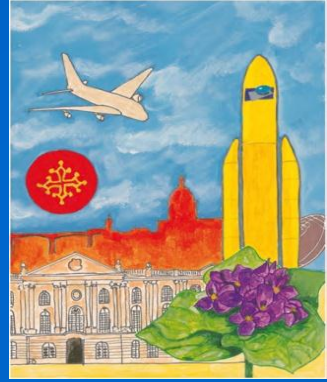
CNBH Toulouse, 26 -09-2012

ACNBH



Agrément FMC
N° 100 168

41^{ème} Colloque National
des Biologistes des Hôpitaux
Toulouse, 24-28 septembre 2012



DECLARATION D'INTERET
DANS LE CADRE DE MISSIONS DE FORMATION
REALISEES POUR L'ACNBH

Pr, Dr, Mme, Melle, M. CLAEYSSENS Sophie.....
Exerçant au CHU de ROUEN.....ou dans la société

déclare sur l'honneur
ne pas avoir d'intérêt, direct ou indirect (financier) avec les entreprises
pharmaceutiques, du diagnostic ou d'éditions en relation avec le DMDIV et/ou le
sujet présenté.

Merci de compléter cette diapo et de supprimer la proposition inutile (et cette phrase)

L'électrophorèse des protéines urinaires :

⇒ 1 – composant monoclonal (PBJ, Ig)

- détection
- quantification

(- IF ur : monoclonalité)

⇒ 2 – fonction rénale / composition de la protéinurie (± selon les techniques d'électrophorèse)

- typage de la protéinurie: tubulaire, glomérulaire
- « quantification » différentes fractions

L'électrophorèse des protéines urinaires :
pourquoi
dans les gammopathies monoclonales ?

Gammopathies monoclonales

Atteintes rénales

• Hémopathies malignes

✓ Myélome multiple

✓ Amylose AL, Mie dépôts

✓ Lymphome, LLC

✓ (Mie Waldenström)

• **liées à PBJ**

→ tubulopathies (myélomateuse, Fanconi)

• **liées à dépôts PBJ, chaîne lourde, Ig**

• **liées à cryoglobuline, dépôts Ig**

• (liées à cryoglobuline)

→ glomérulopathies

• (MGUS)

• -

• associées à ≠ pathologies

✓ POEMS,...

• **mécanisme inflammatoire**

→ glomérulopathies

L'électrophorèse des protéines urinaires :

indications

➔ Myélome multiple et ≠ hémopathies malignes

- diagnostic
- traitement : évaluation de la réponse (*pic* ≥ 200 mg/24h)
- suivi après la rémission

➔ MGUS

- diagnostic
- surveillance

HAS 2010 - ALD n°30 – Guide « Myélome multiple »

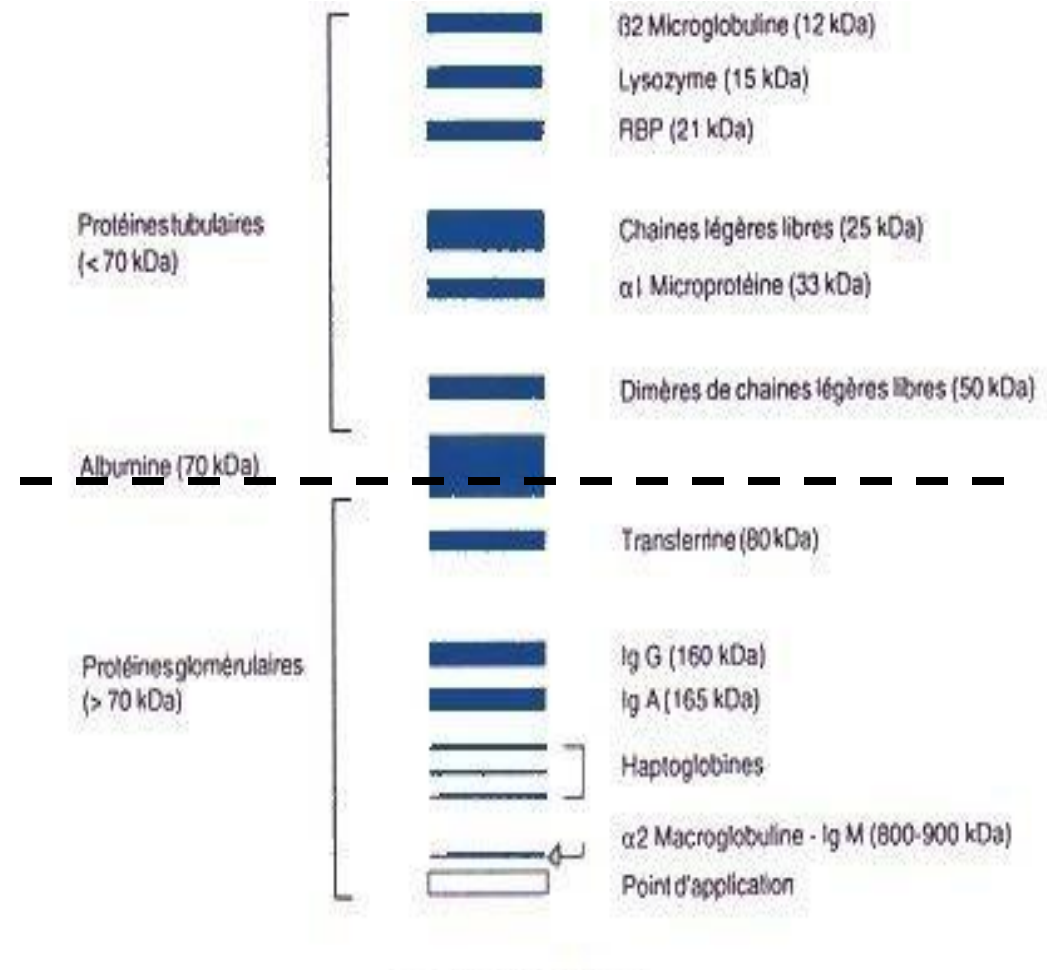
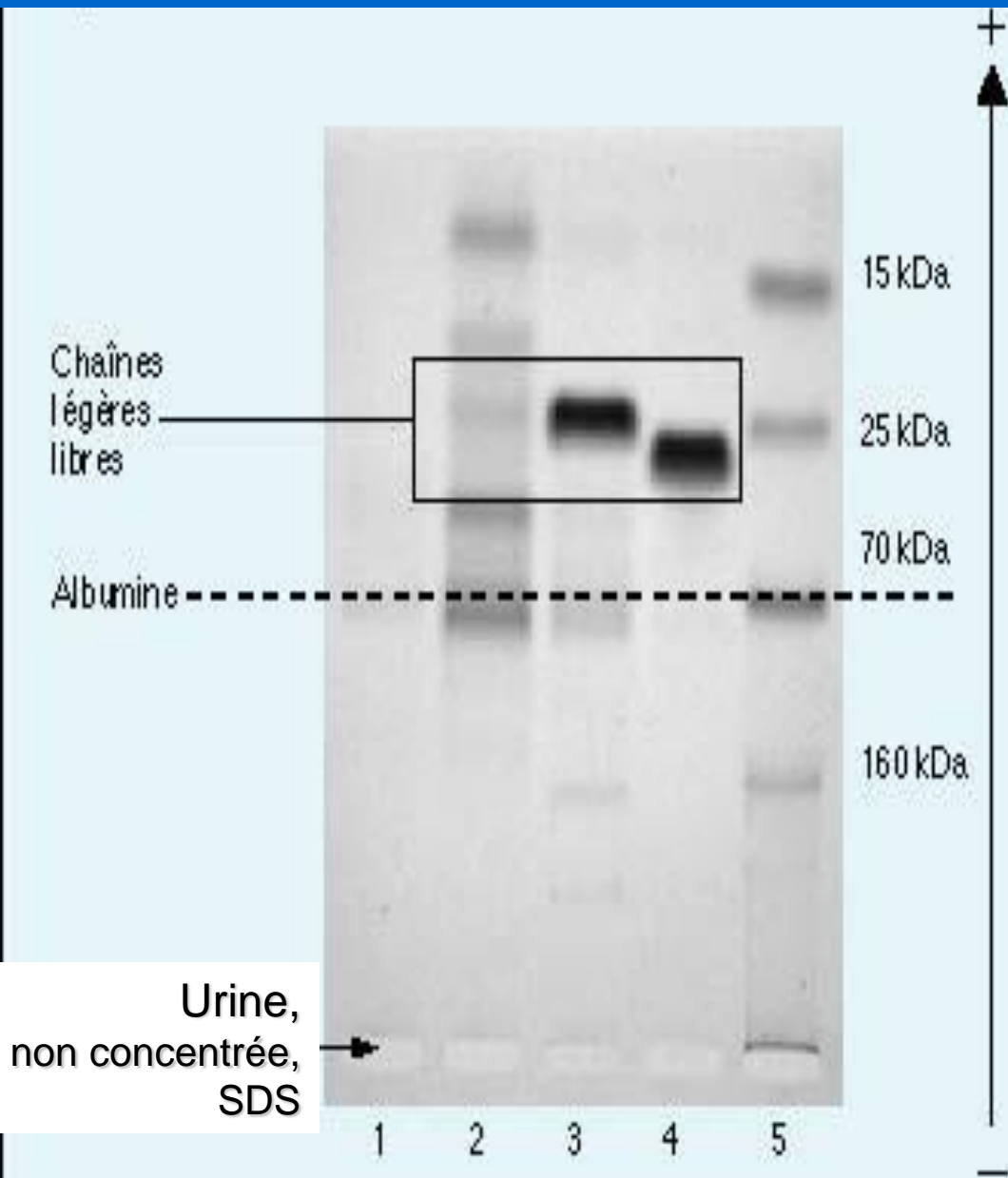
IMWG - Leukemia. 2006, 20:9 ,1467-1473

IMWG - Leukemia. 2009, 23:2, 215-224

L'électrophorèse des protéines urinaires :

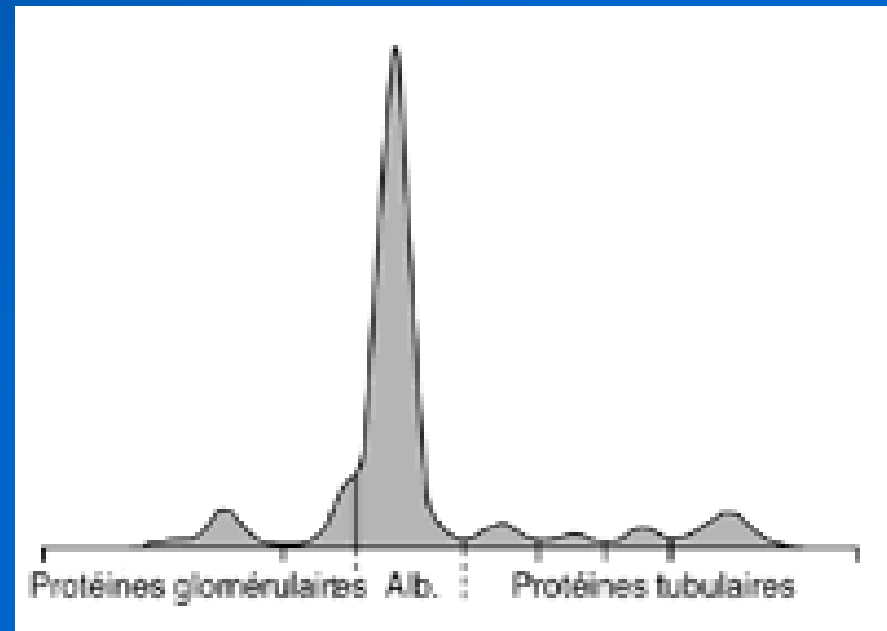
Hydragel Protéinurie® (SEBIA)

➔ séparation en fonction de la masse moléculaire



Hydrasys

→ Hyrys : densitométrie



- sensibilité, spécificité de la détection de PBJ
- « quantification » des ≠ fractions
- typage de la protéinurie

T. Le Bricon et al., *Clinical Chemistry* 1998, 44:6, 1191–1197

A. Umbreit et al, *Clinica Chimica Acta* 2000, 297, 163–172

L'électrophorèse des protéines urinaires :

cas cliniques

1 - Mr Dje. 71 ans

23 nov. 2011 : douleurs abdominales, AEG / hypergamma-globulinémie monoclonale

Créat $\mu\text{mol/l}$	66	50 – 100
Anémie		

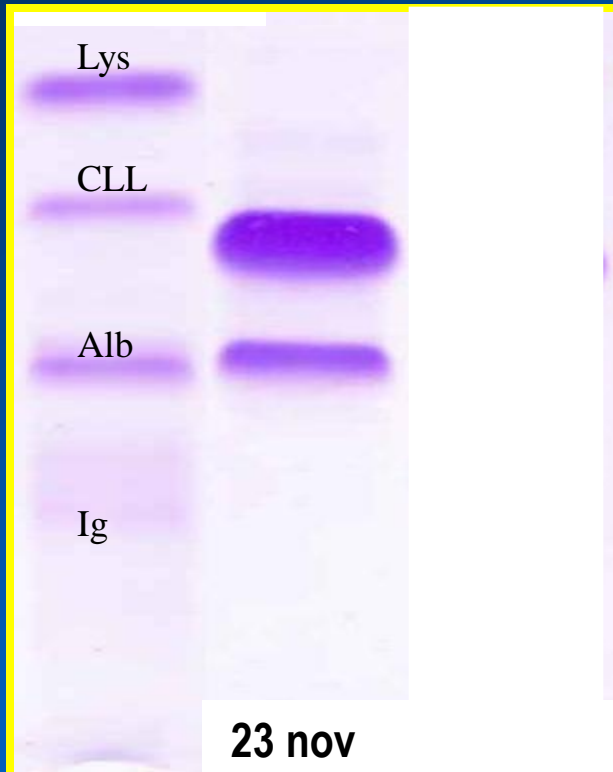
Prot mg/j	<u>835</u>	< 150
-----------	------------	-------

⇒ m.e.e d'un fécalome

ttt : amélioration clinique

25 nov. 2011 : sortie

1 - Mr Dje. 71 ans

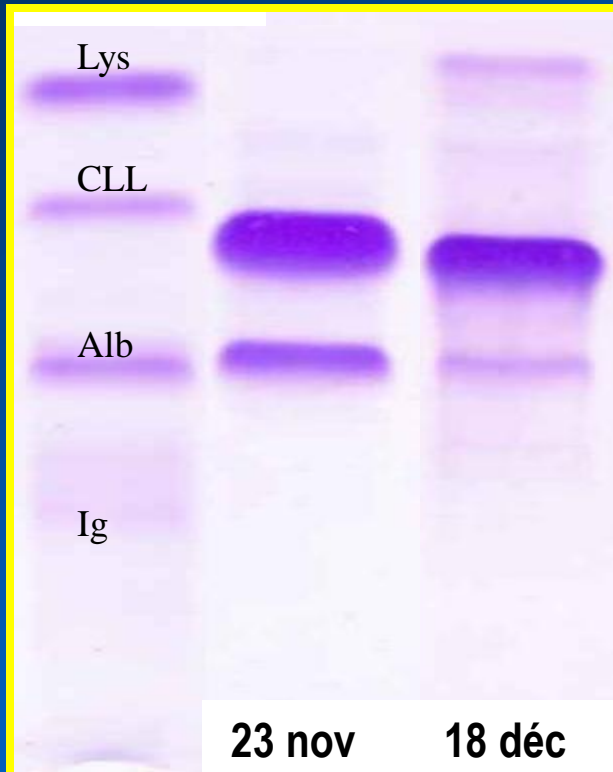


IF Ur : PBJ L

IF S : PM L

- protéinurie de surcharge (pré-rénale)
- suspicion MM à CLL L

Prot mg/j	<u>835</u>		< 150
Alb mg/j	<u>14</u>		< 30
CLL mg/j	<u>625</u>		
Créat $\mu\text{mol/l}$	66		65 -120



18 déc. 2011 (3 sem. après) : douleurs abdominales, vomissements, IRA..

➤ IRA / tubulopathie myélomateuse
« NCM » néphropathie cylindres myélomateux

• présence de ≠ protéines tubulaires
→ sévérité, défavorable

→ ttt symptomatique inefficace :
4 jan Créat. 750 $\mu\text{mol/l}$ (avt ttt)

Prot mg/j	<u>835</u>	<u>1865</u>	< 150
Alb mg/j	<u>14</u>	<u>148</u>	< 30
CLL mg/j	<u>625</u>	<u>1165</u>	
Créat $\mu\text{mol/l}$	66	<u>680</u>	65 -120

Tubulopathie myélomateuse :

facteurs favorisant la précipitation des CLL → IRA

- Hypercalcémie
- Déshydratation extracellulaire
(fièvre, diarrhée, vomissements, ttt diurétique...)
- Infections
- Médicaments
néphrotoxiques (aminosides)
modifient l'hémodynamique rénale (AINS, anti-hypertenseurs :
IEC, ARA II, chez un patient deshydraté)
- Produits de contraste iodés

Tubulopathie myélomateuse :

traitement

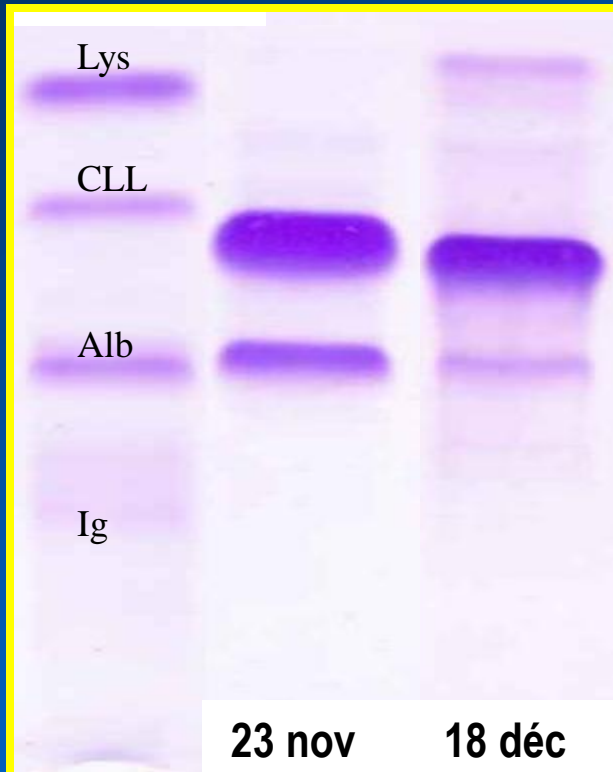
1- symptomatique : limiter la précipitation des CLL =

- rétablir une volémie normale

- supprimer tous les facteurs favorisants

- assurer le maintien d'une diurèse abondante (≥ 3 litres / j) et alcaline (pH ur > 7) : \nearrow la solubilité de la protéine de Tamm-Horsfall

2- chimiothérapie : réduire rapidement la production des CLL ..



18 déc. 2011 (3 sem. après) : douleurs abdominales, vomissements, IRA..

➤ IRA / tubulopathie myélomateuse
« NCM » néphropathie cylindres myélomateux

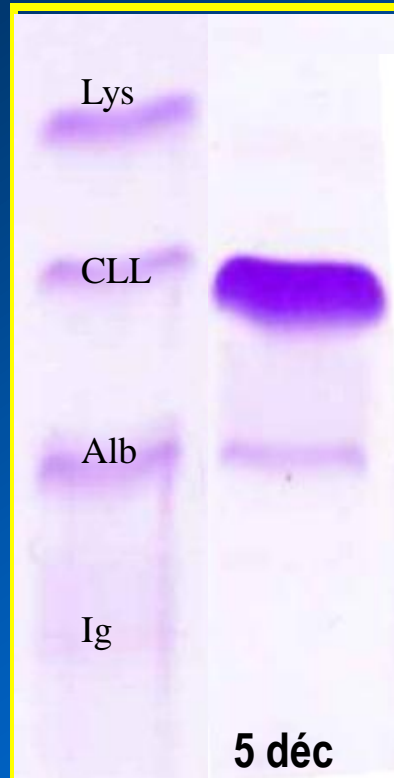
• présence de ≠ protéines tubulaires
→ sévérité, défavorable

→ ttt symptomatique inefficace :
4 jan Créat. 750 μmol/l (avt ttt)

Prot mg/j	<u>835</u>	<u>1865</u>	< 150
Alb mg/j	<u>14</u>	<u>148</u>	< 30
CLL mg/j	<u>625</u>	<u>1165</u>	
Créat μmol/l	66	<u>680</u>	65 -120

2 - Mr Chi. 54 ans

5 déc 2009 : lombalgies basses, résistantes aux AINS (palier 1 et 2) et IRA



IF Ur : PBJ K

IF S : PM AK (8g/l) + K

➤ IRA / tubulopathie myélomateuse

• peu de protéines tubulaires (hors CLL)
= peu d'atteinte tub., favorable

• 12 déc Créat 411 $\mu\text{mol/L}$ malgré ttt symptomatique

• ttt chimio : Créat 93 $\mu\text{mol/l}$

➔ IR réversible

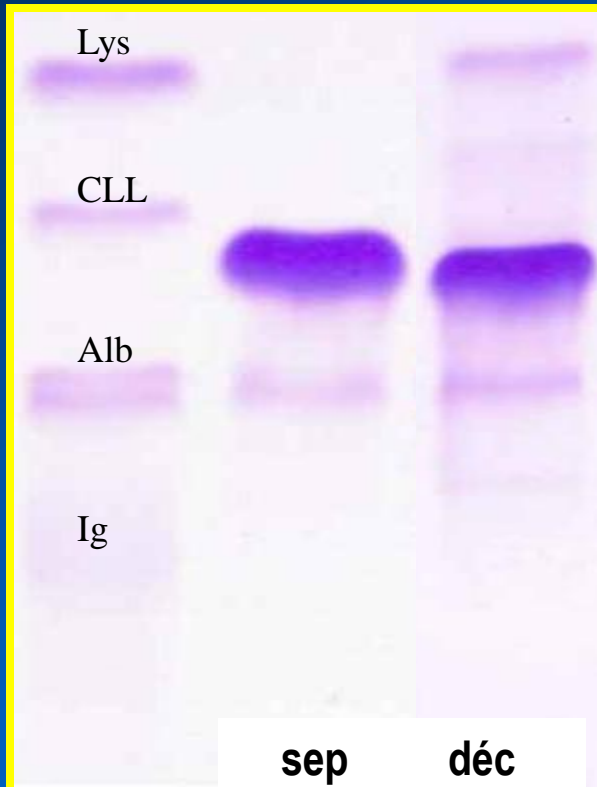
Prot mg/j	<u>4850</u>	< 150
Alb mg/j	<u>182</u>	< 30
CLL mg/j	<u>4600</u>	

Créat $\mu\text{mol/l}$	<u>252</u>	65 -120
-------------------------	------------	---------

3 - Mme Pru. 66 ans

sept 2011 : exploration PM (m.e.e en ville / mai 2011)

➤ diagnostic MM GL (35 g/l) + L



sept 2011 :

➤ protéinurie de surcharge (pré-rénale)

→ ttt chimio

déc 2011 :

pneumopathie infectieuse, Sd lyse tumorale

➤ IRA / tubulopathie myélomateuse

• présence de ≠ protéines tubulaires

→ sévérité, défavorable

→ IR irréversible

→ HMD chronique

	sep	déc	
Prot mg/j	<u>9690</u>	<u>1256</u>	< 150
Alb mg/j	<u>417</u>	<u>55</u>	< 30
CLL mg/j	<u>8900</u>	<u>720</u>	
Créat $\mu\text{mol/l}$	61	<u>642</u>	50 -100

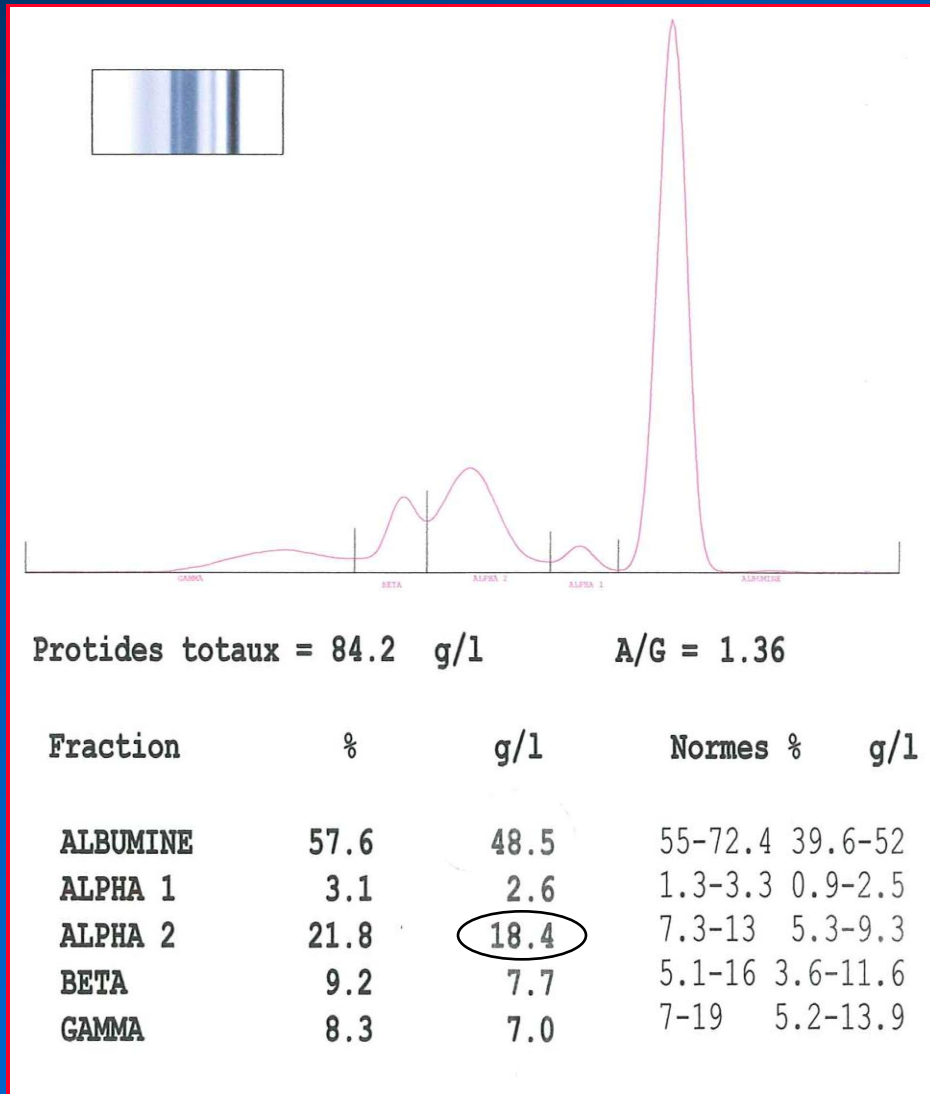
4 - Mme Car. 29 ans

2009 : accouchement

juin 2012 : AEG depuis 15 jours, sueurs nocturnes, perte de poids : 8 kg, toux grasse avec expectorations jaunâtres, diarrhées

?? Lymphome : pas adénopathie...

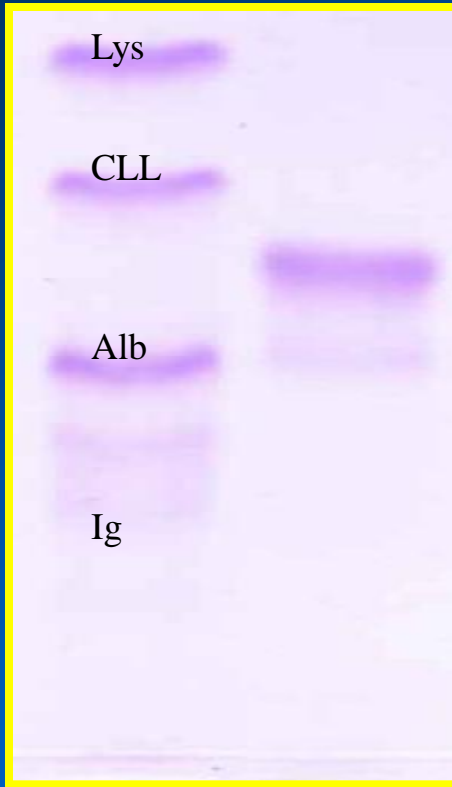
4 - Mme Car. 29 ans



CRP	mg/l	<u>14</u>	< 5
VS	mm	<u>94</u>	5 - 15
Ca	mmol/l	<u>3.3</u>	2.2 - 2.6
ECA	U/l	41	12 - 68
Créat	μmol/l	77	50 - 100

Anémie + thrombopénie

Prot	mg/j	<u>525</u>	< 150
------	------	------------	-------



IF Ur : PBJ L

IF S : PM L

- protéinurie de surcharge (pré-rénale)
- MM CLL L

Téléphoner : urgence médicale

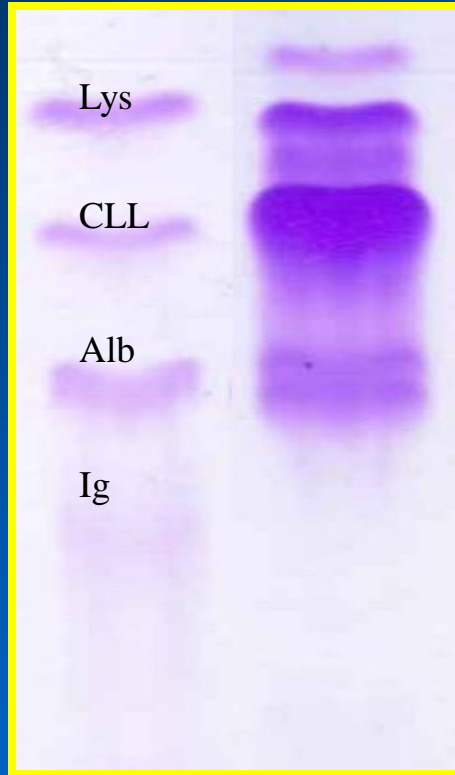
Prot mg/j	<u>525</u>	< 150
Alb mg/j	<u>48</u>	< 30
CLL mg/j	<u>350</u>	

5 - Mme Tre. 69 ans

Jan 2012 : ... IRA

➤ diagnostic MM AK (15 g/l) + K

5 - Mme Tre. 69 ans



Ca = 3.4 mmol/L

ttt : réhydratation + biphosphonates

→ normalisation en 3 jours

- Ca = 2.2 mmol/L

- fonction rénale, Créat 91 μ mol/L

Prot mg/j	<u>8240</u>	< 150
Alb mg/j	?	< 30
CLL mg/j	<u>4800</u>	
Créat μ mol/l	<u>221</u>	50 -100

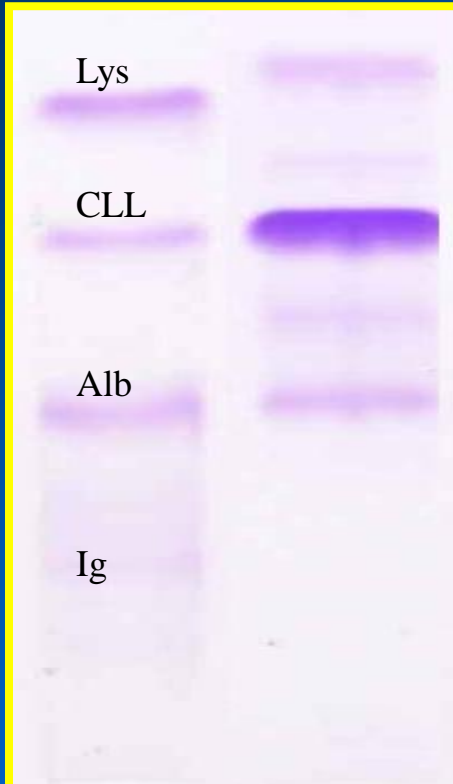
➤ IRA fonctionnelle / hypercalcémie

Téléphoner : urgence médicale ...

7 - Mr Sor. 61 ans

nov 2009 :

➤ diagnostic MM K



➤ aspect en barreau d'échelle

- glycosurie normoglycémique
- ↗ amino-acidurie
- ↘ taux réabsorption du Pi
- protéinurie tubulaire

- ↘ uricémie

➤ Syndrome de Fanconi

→ ttt : supplémentation en Pi, bicar., K...

Prot mg/j	<u>2880</u>	< 150
Alb mg/j	<u>158</u>	< 30
CLL mg/j	<u>2700</u>	
Créat $\mu\text{mol/l}$	121	65 -120

8 - Mme Mar. 48 ans

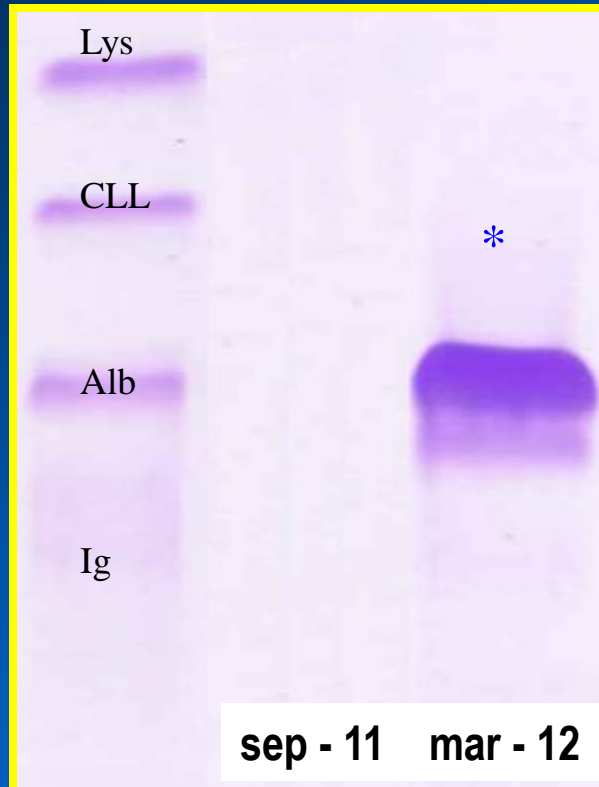
printemps 2011 : AEG, perte 16 kg / 6 mois, diarrhées intermittentes, douleurs hypocondre droit

explorations abdomino-pelviennes / hépato-gastro : nég.

automne 2011 : suspicion anorexie mentale

Créat $\mu\text{mol/l}$	<u>40</u>	50 – 100	Prot mg/j	<u>730</u>	< 150
Anémie microcytaire..			(Elec Ur : -)		
Elec S : ∇ γ globulinémie			IF Ur : très discrète PBJ L		
IF S : très discrète PM L			Myélo : 12 % plasmo (peu dystro)		

➤ MM asymptomatique → pas de ttt



mars 2012

➤ glomérulopathie..

?? atteinte rénale / amylose AL

- BGSA : *rouge congo* +
+ albuminurie ≥ 500 mg/24h

Prot mg/j	<u>730</u>	<u>2480</u>	< 150
Alb mg/j		<u>2050</u>	< 30
CLL mg/j		<u>10</u>	
Créat $\mu\text{mol/l}$	<u>40</u>	<u>29</u>	50 -100

AEG + cachexie → pas de chimio.

Décès

9 - Mr Fre. 77 ans

juil 2009 : purpura vasculaire / MGUS GK

cryoglobuline GK, type I

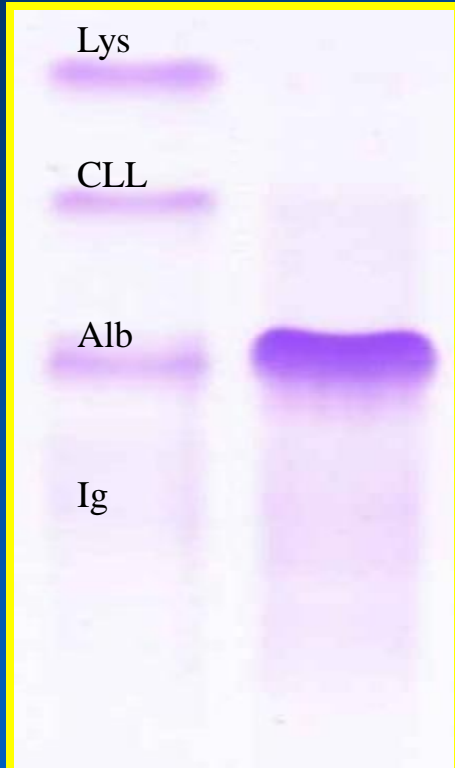
ttt : corticoïdes

mar 2010 :

Créat $\mu\text{mol/l}$	65	65 – 120
-------------------------	----	----------

Prot mg/j	130	< 150
-----------	-----	-------

juil 2010 : IRA ..



➤ glomérulopathie...

cryoglobuline de type II....??

- changement récent de ttt : rituximab
(risque de précipitation avec cryoglobuline)

→ arrêt du rituximab, reprise de la corticothérapie et amélioration de la fonction rénale

Prot mg/j	<u>1350</u>	< 150
Alb mg/j	<u>1090</u>	< 30
CLL mg/j	-	
Créat $\mu\text{mol/l}$	<u>353</u>	65 -120

Suspicion de dysglobulinémie monoclonale

→ électrophorèse des protéines urinaires :

- protéinurie des 24 h +
- téléphoner : URGENCE MEDICALE....



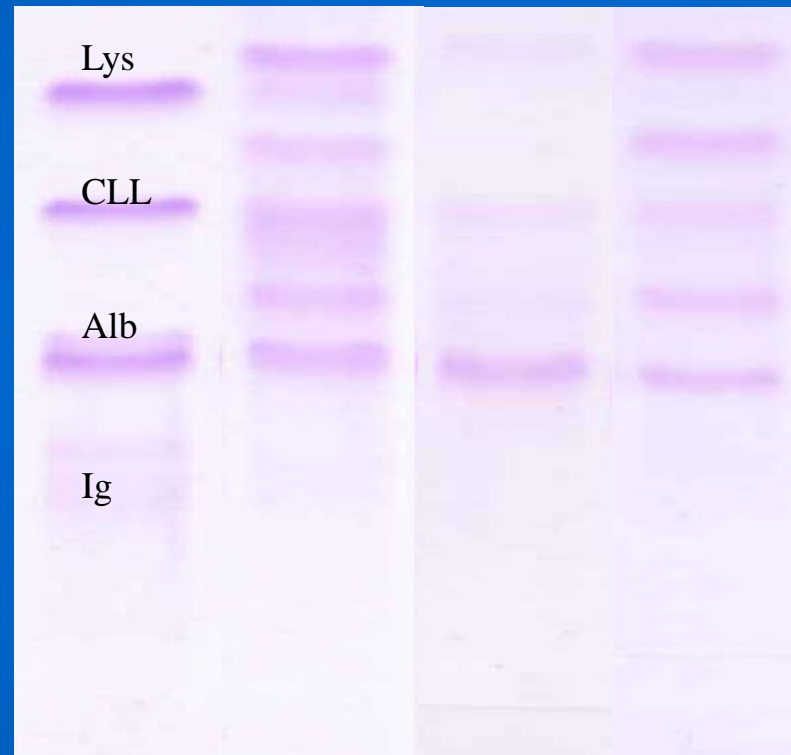
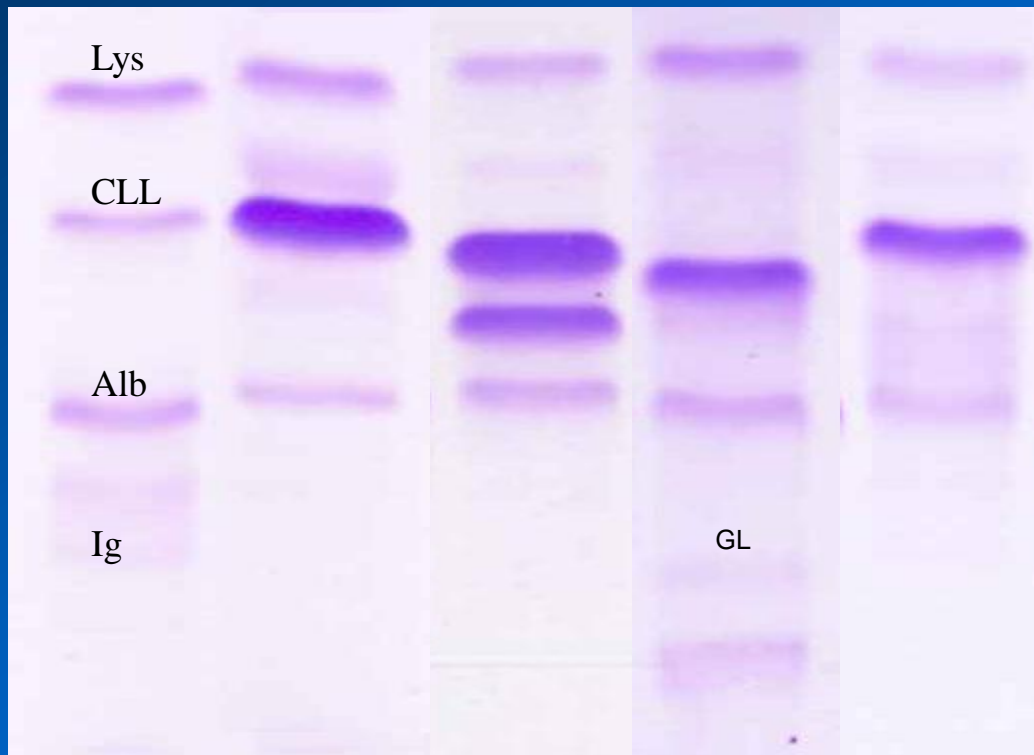
Sophie.Claeyssens@chu-rouen.fr



Tubulopathies

myélomateuses

non myélomateuses



Prot mg/j	<u>1875</u>	<u>2330</u>	<u>2070</u>	<u>1216</u>
-----------	-------------	-------------	-------------	-------------

Prot mg/j	<u>2244</u>	<u>748</u>	<u>2070</u>
-----------	-------------	------------	-------------

Créat $\mu\text{mol/l}$	50	<u>415</u>	<u>257</u>	68
-------------------------	----	------------	------------	----

Créat $\mu\text{mol/l}$	<u>510</u>	99	<u>257</u>
-------------------------	------------	----	------------

Pathologie MM	K mee	AK + K mee	GL + L rechutte	AK + K rémission
------------------	----------	---------------	--------------------	---------------------

Pathologie	IRA	VIH	Granulomat. Wegener
------------	-----	-----	------------------------

Quantification de l'albumine urinaire : corrélation néphélogométrie vs électrophorèse :

Albumin concentration (mg/l)	n	Hydragel-Proteinuria
0-20	24	0.591*
20-300	64	0.666*
300-1000	40	0.806*
>1000	32	0.938*
Σ	160	0.939*

* Significant $P < 0.01$.

Techniques d'électrophorèse des protéines urinaires

Hydragel Urine Profil	Immunofixation	Typage protéinurie Identification, PBJ, Ig
Hydragel Bence Jones	Immunofixation	Typage PBJ, Ig
Hydragel HR	Electrophorèse	Quantification PBJ (Typage des protéinuries)
Hydragel Protéinurie	Electrophorèse / SDS	Détection, « quantification » PBJ, Ig Typage des protéinuries

Classification de Durie et Salmon

Stade	critères nécessaires	Hb g/dl	Pic IgG (g/l)	Pic IgA (g/l)	PBJ(g/24h)	Ca (mmol/l)	Lésion osseuses	Estimation masse tumorale (nb de cellules)
I	Tous	> 10	< 50	< 30	< 4	<= 3	≤ 1	< 0,6.10 ¹²
II	ni I ni III							≥ 6.10 ¹²
III	1 seul	< 8,5	> 70	> 50	> 12	> 3	Plusieurs	>1,2.10 ¹²

le myélome est dit de stade B dès qu'il existe une insuffisance rénale (définie par une créatininémie > 180 µmol/L). L'insuffisance rénale es un facteur de mauvais pronostic

Permet une stratification des myélomes et d'orienter le choix des options thérapeutiques

Tableau des différentes formes cliniques

Tableau 1. Définition des formes cliniques¹³

MGUS	Pas de symptômes [critères CRAB]	Immunoglobuline monoclonale détectée mais < 30 g/L si IgG et plasmocytose médullaire < 10 %
Myélome multiple asymptomatique	Pas de symptômes [pas de critères CRAB]	Immunoglobuline monoclonale détectée à des taux > 30 g/L si IgG ou IgA ou IgD monoclonale et/ou plasmocytose médullaire ≥ 10 %
Myélome multiple symptomatique	Symptômes [critères CRAB]	Immunoglobuline monoclonale détectée dans le sérum et/ou les urines et/ou Plasmocytose médullaire ≥ 10 %

(critères CRAB) :

C : hypercalcémie

R : insuffisance rénale

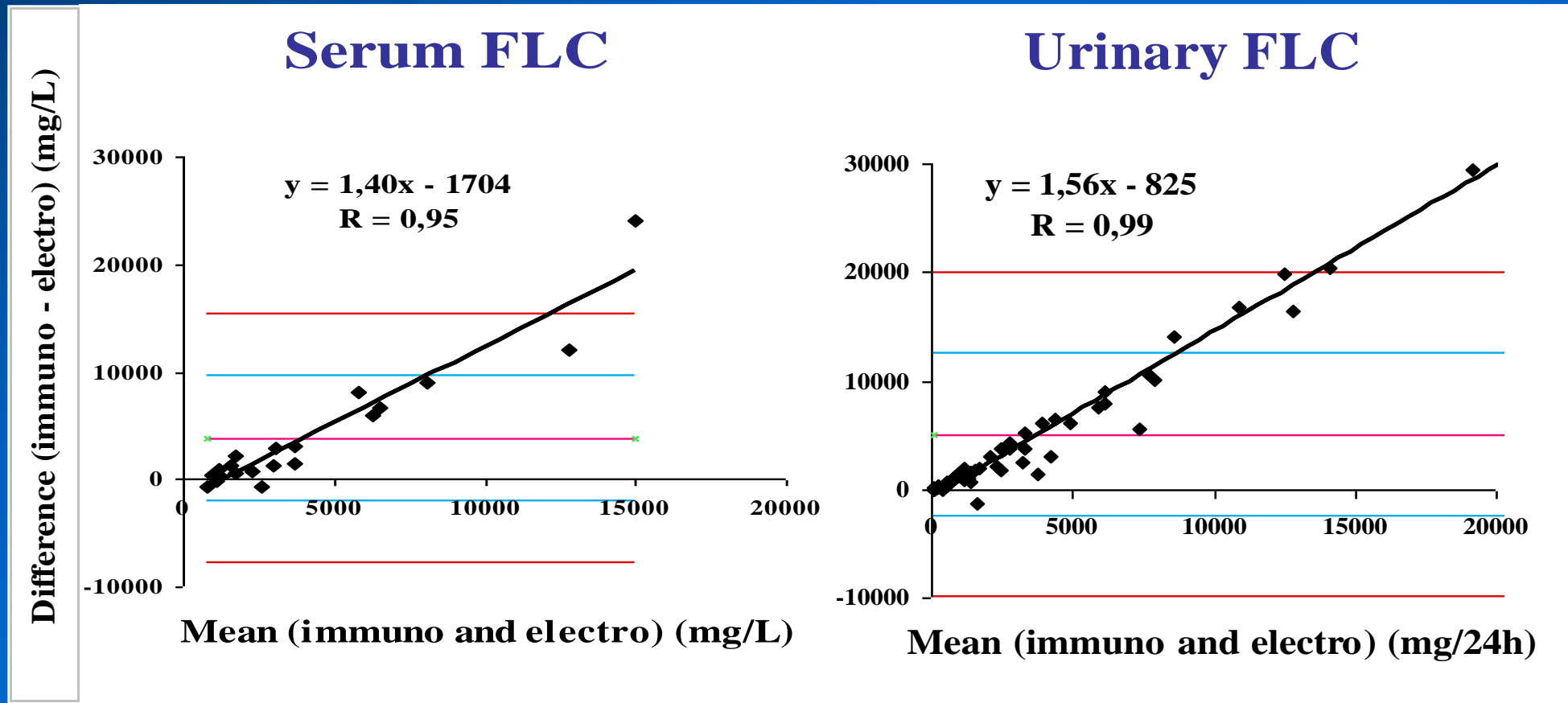
A : anémie

B : atteinte osseuse

Quantitation CLL

CV	500 mg/l	50 mg/l
Répétabilité (n=9)	1 %	4 %
Reproductibilité (n=9)	2 %	5 %

Bland-Altman plots presenting comparison of serum and urinary free light chains quantification by immunonephelometry and electrophoresis

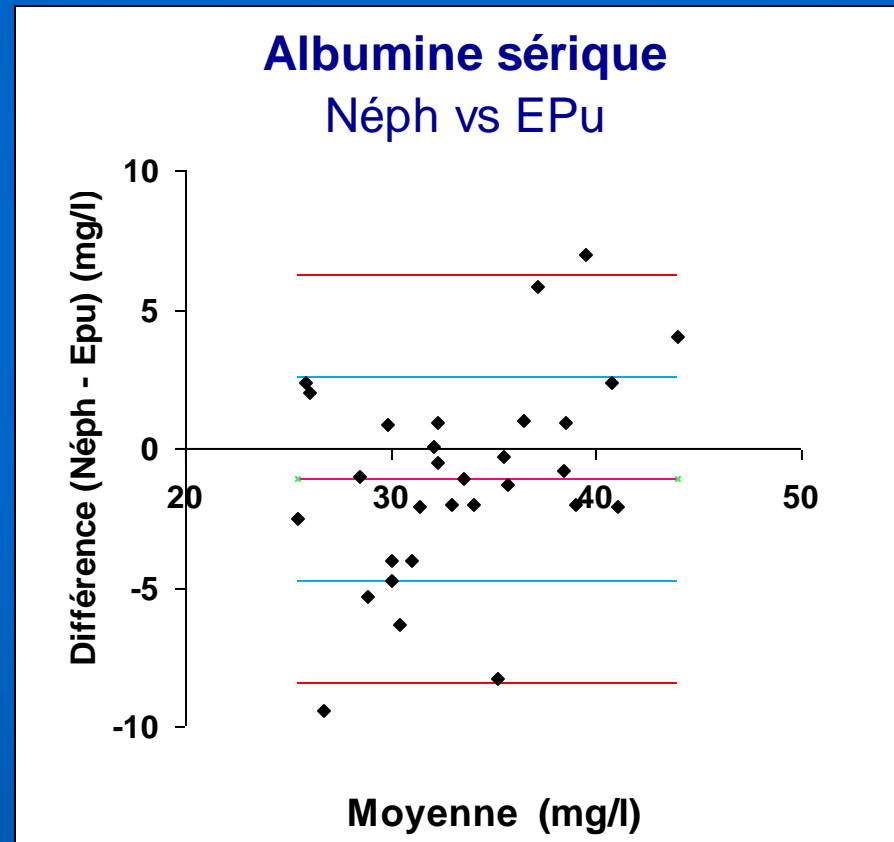
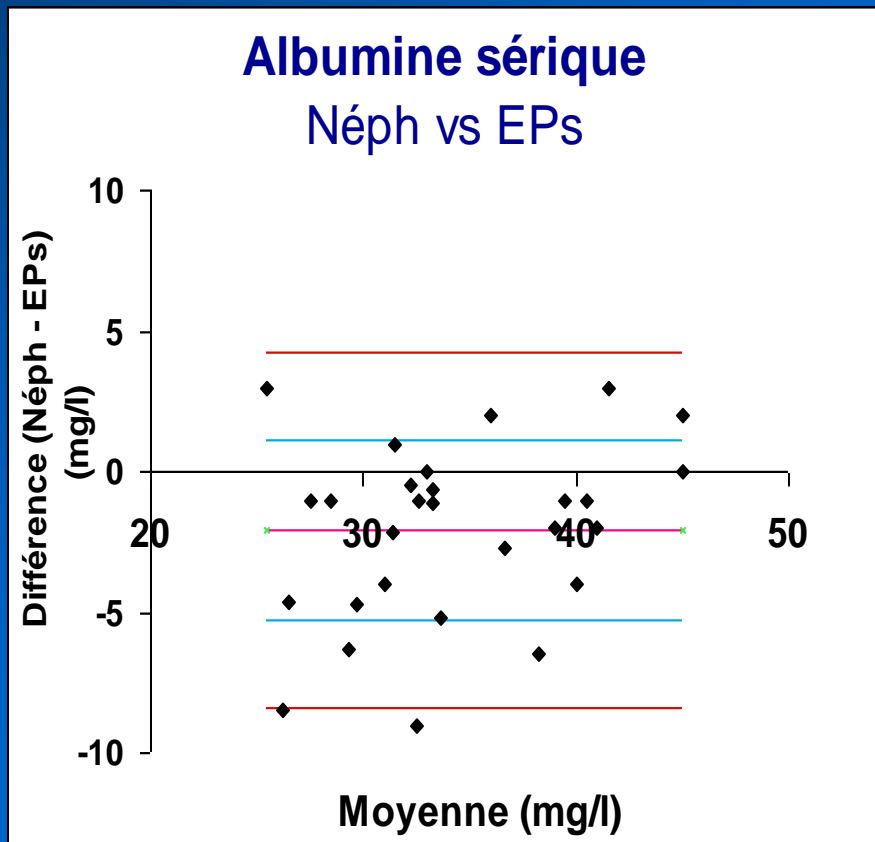


Bland-Altman plots presenting comparison of serum and urinary free light chains quantification by immunonephelometry and electrophoresis

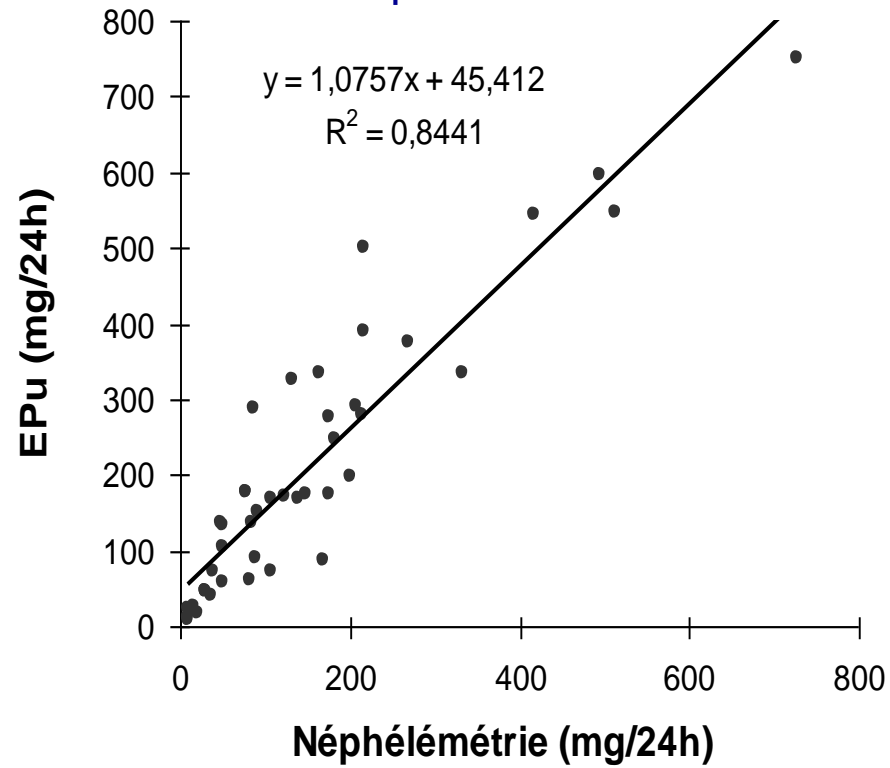
Table 2. Intraclass coefficients of correlation

		r	95% CI
FLC	urines (mg/24h)	0,06	-0,20 _ 0,33
	serum (mg/L)	0,11	-0,31 _ 0,53
Albumin	urines (mg/24h)	0,99	0,99 _ 1,00
	serum (mg/L)	0,94	0,53 _ 0,87

comparison of serum albumin quantification by immunonephelometry and electrophoresis : Bland-Altman



Albumine urinaire Néph vs EPu



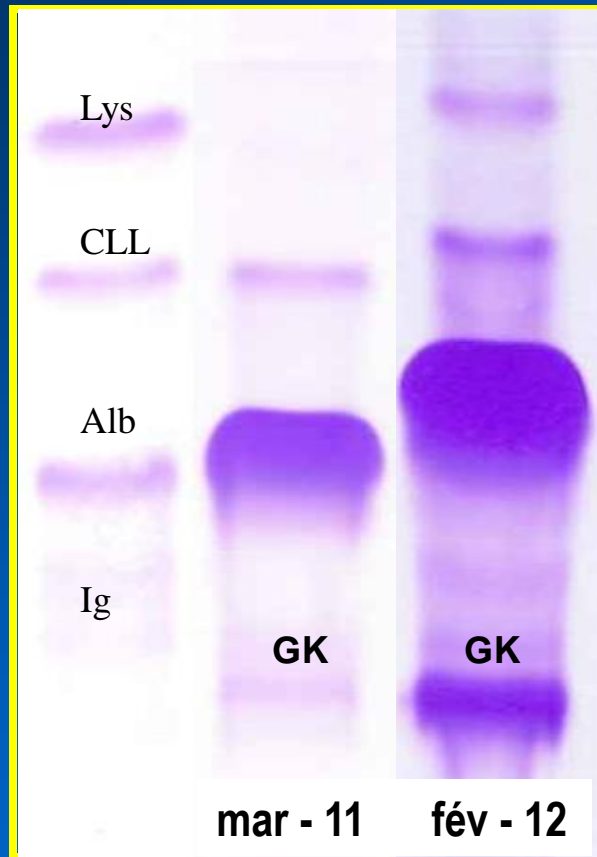
12 - Mr Mai. 68 ans

mars 2011 : exploration d'une PM / AEG

IF S : PM GK (14g/l)

Myélo. : 7.8 % plasmo. (+ dystro.)

Elec Ur



IF Ur : PBJ K

- diagnostic MM GK, quiescent (non ttt)
- Sd néphrotique impur
- atteinte rénale / PM (?) (ttt?)

BGSA : -

PBR : pas dépôt PM

→ Centre de référence des amyloses primitives et des Mies de dépôts d'Ig monoclonales - Pr Bridoux, Poitiers = chimiothérapie

Prot mg/j	<u>4250</u>	<u>8410</u>	< 150
Alb mg/j	<u>3340</u>	<u>5600</u>	< 30
CLL mg/j	<u>210</u>	<u>330</u>	
Créat $\mu\text{mol/l}$	<u>135</u>	<u>530</u>	65 -120

10 - Mr Fon. 77 ans

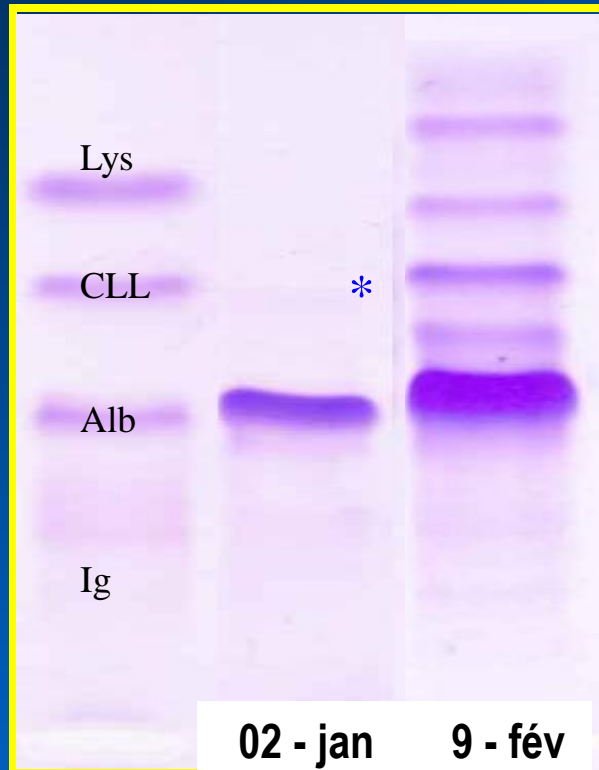
2 janv 2012 : AEG, perte de 6 kg depuis 6 sem.

Créat $\mu\text{mol/l}$	<u>177</u>	65 – 120
Ca mmol/l	<u>2.75</u>	
pancytopénie		

Prot mg/j	<u>1520</u>	< 150
--------------------	-------------	-------

Elec S : \searrow γ globulinémie
IF S : discrète PM CLL K

Myélo. : 47 % plasm. (+ dystro.)



2 janv 2012 : diagnostic MM CLL K

➤ Néphropathie glomérulaire et discrète anomalie évoquant PBJ

?? atteinte rénale / amylose, Randall

BGSA : -

PBR : contre – indication

IRM cardiaque : hypertrophie

9 fév (ttt chimio. en cours) :

sévère aggravation fonction rénale

→ IRT

→ HMD

Prot mg/j	<u>1520</u>	<u>2090</u>	< 150
Alb mg/j	<u>1155</u>	<u>1100</u>	< 30
CLL mg/j	<u>27</u>	<u>190</u>	
Créat $\mu\text{mol/l}$	<u>177</u>	<u>563</u>	65 -120

