



*Université Lille 2
Droit et Santé*

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année: 2013

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**QUAND ADRESSER LE PATIENT ATTEINT D'UNE GAMMAPATHIE
MONOCLONALE DE SIGNIFICATION INDETERMINEE A
L'HEMATOLOGUE**

**Présentée et soutenue publiquement le 19 Décembre 2013 à 18H
au Pôle Formation**

Par Kossi AMOUZOU

Jury

Président : Monsieur le Professeur Thierry FACON

Assesseurs : Monsieur le Professeur Ibrahim YAKOUB-AGHA

Monsieur le Docteur Xavier LELEU

Monsieur le Docteur Denis DELEPLANQUE

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Xavier LELEU

Table des matières

Introduction	9
I) Les gammopathies monoclonales de signification indéterminée.....	10
1) Historique.....	11
2) Electrophorèse des protéines sériques.....	11
3) Immunofixation.....	12
4) Bilan urinaire.....	13
5) Etiologies (principales des gammopathies monoclonales).....	13
6) Physiopathologie.....	14
7) Diagnostic.....	14
8) Prévalence, incidence	15
9) Evolution.....	15
10) Complications.....	16
10 – 1 : Thromboses.....	16
10 – 2 : Ostéoporose et fractures	16
10 – 3 : Neuropathies dysglobulinémiques.....	17
10 – 4 : Gammopathies monoclonales à signification rénale	18
10 – 5 : Maladies auto-immunes	18
11) Facteurs pronostics	18

II) Objectif	22
III) Matériel et Méthodes.....	23
V) Résultats.....	24
VI) Discussion	29
Conclusion	30
Références.....	31

Introduction

Les gammopathies monoclonales, et notamment la gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI) sont fréquentes dans la population générale (1). La GMSI, caractérisée par la présence d'une monoclonalité n'est pas associée à la malignité et représente plus de 60% des gammopathies monoclonales (2). Cependant, nous assistons, de nos jours, à une augmentation des découvertes fortuites de pics d'immunoglobine monoclonale. Ceci est probablement secondaire au vieillissement de la population, mais aussi à une généralisation de la prescription d'électrophorèses des protéines sériques et au développement des techniques de détection utilisées dans les laboratoires de biologie.

Beaucoup de patients présentant une GMSI sont adressés en consultation spécialisée d'hématologie au CHRU de Lille. Ce sont des patients qui se sont vus découvrir un pic monoclonal et chez qui il a été réalisé un bilan étiologique qui est revenu négatif. Néanmoins ils sont adressés à la consultation de l'hématologue pour avis spécialisé. La majorité de ces patients sont adressés par des médecins généralistes.

La prise en charge d'une GMSI se résume à une surveillance clinico-biologique, surveillance qui pourrait être réalisée en ambulatoire sans passer « obligatoirement » par la consultation spécialisée avec un hématologue. Ce dernier interviendrait pour des dossiers qui présentent d'emblée des complications, ou si le risque d'évolution vers une hémopathie maligne est important ou si une évolution de la GMSI est constatée dans le cadre de la surveillance. Les médecins généralistes pourraient donc « suivre » la majorité des patients « GMSI », d'autant plus que les critères pronostics et de surveillance ont fait l'objet de recommandations scientifiquement validées.

L'objectif de notre travail est de démontrer que les médecins généralistes peuvent prendre en charge le patient atteint de GMSI sans recourir à une consultation spécialisée. Les buts sont ici multiples :

- recentrer le diagnostic et le suivi des GMSI par les médecins généralistes
- diminuer le stress des patients face à un diagnostic de GMSI
- diminuer le nombre de consultations spécialisées de GMSI en service d'hématologie pour privilégier l'adressage des GMSI les plus urgents ou qui relèvent d'un suivi hématologique.

Ceci permettra l'harmonisation du suivi des GMSI entre les médecins généralistes et les hématologues.

I) Les gammopathies monoclonales de signification indéterminée (GMSI)

Les gammopathies monoclonales de signification indéterminée (GMSI) se traduisent par la présence dans le sang d'une immunoglobuline (Ig) monoclonale sérique, en concentration modérée, sans anomalie biologique, ou manifestation clinique faisant évoquer une hémopathie maligne dysglobulinémique (3). Elles sont souvent découvertes de façon fortuite sur des bilans sanguins réalisés de façon systématique, le plus souvent au cours d'investigations biologiques dans le cadre d'une pathologie donnée. Les GMSI ne nécessitent pas de prise en charge thérapeutique particulière en l'absence de complications, mais pour autant le terme d'affection bénigne n'est plus utilisé du fait du risque évolutif vers une hémopathie maligne dysglobulinémique, tel le myélome multiple ou autre lymphoprolifération maligne.

Il a été décrit récemment une entité clinique représentant l'équivalent des GMSI avec des chaînes légères (4). Les GMSI se caractérisent, dans 80% des cas, par l'expression d'une chaîne lourde d'immunoglobuline. L'hypothèse a été émise par un groupe de chercheurs américains qu'il existe dans 20% des cas un équivalent de GMSI où la chaîne lourde d'immunoglobuline n'est pas exprimée, une chaîne légère est exprimée « anormalement » seule : ce sont les gammopathies monoclonales à chaînes légères de signification indéterminée. Elles évoluent principalement vers les **Myélomes multiples à chaînes légères**. Il a été démontré que certaines GMSI exprimant une chaîne lourde d'immunoglobuline (80% des cas) expriment également une chaîne légère. La fréquence des GMSI à chaînes légères est de 0,8% dans une population de personnes de plus de 50 ans. Le risque de transformation maligne est de 0,3% par an. Notons que les GMSI à chaînes légères ont été associées dans 23% des cas à une maladie rénale.

Certaines gammopathies monoclonales, dans leur évolution, sont à l'origine de maladies rénales. Ces dernières sont isolées ou associées à d'autres maladies systémiques, notamment dans l'amylose AL, la maladie de dépôts d'immunoglobuline monoclonale de type Randall, ou les cryoglobulinémies monoclonales (5). Malgré leur caractère non malin, ces maladies sont associées à un taux élevé de morbidité et de mortalité. Elles sont nommées « gammopathies monoclonales avec atteinte rénale » (MGRS : *Monoclonal Gammopathy of Renal Significance*) afin de les différencier des GMSI (6).

Une étude conduite par le Dr Kyle (Mayo Clinic, USA) a étudié 21079 pics d'immunoglobuline sur une période de 35 ans (7). La gammopathie monoclonale est associée à un myélome multiple dans 21% des cas et à une GMSI dans 62% des cas. Une deuxième étude publiée par Ong et al (8), portant sur 1275 pics monoclonaux confirme que la majorité des gammopathies monoclonales sont des GMSI.

1) Historique

En 1961, le Dr Waldenström introduit le terme de « gammopathie monoclonale » qui fait référence à la migration des immunoglobulines au niveau de l'aire des gammaglobulines sur l'électrophorèse des protéines sériques (9).

2) Electrophorèse des protéines sériques

L'électrophorèse des protéines sériques (EPS) est un examen biologique simple qui permet une appréciation quantitative mais également qualitative (sur l'aspect du tracé) des principales composantes protéiques du plasma (supérieure au gramme/litre en quantité). Les protéines sont analysées par migration dans un champ électrique et déposées en fonction de leur poids et de leur charge électrique (10).

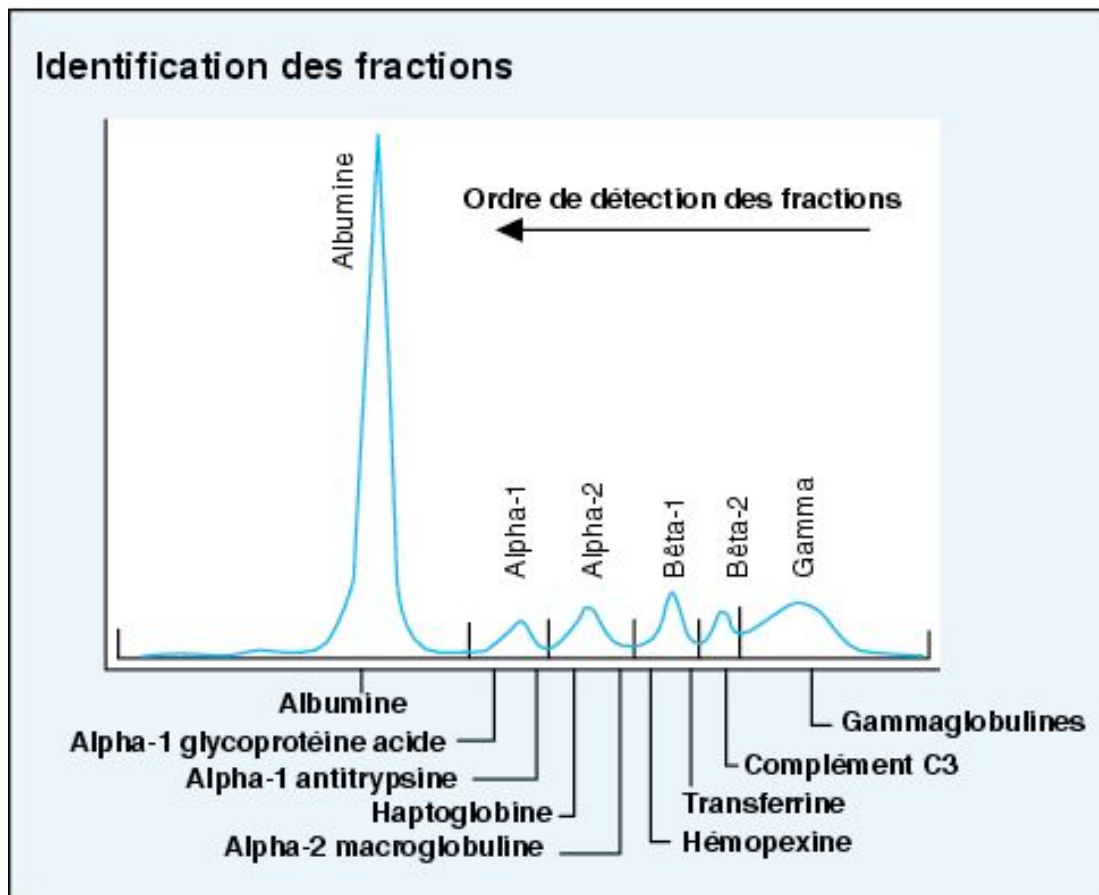


Figure 1 : Profil normal d'électrophorèse de protéines obtenu par Capillarys (11)

Il est prescrit dans les situations suivantes (liste non exhaustive) :

- un taux de protides circulants élevé ;
- une anémie arégénérative normo ou macrocytaire ;
- une élévation inexplicée de la vitesse de sédimentation ;
- des infections répétées, en particulier bactériennes ;
- une suspicion de syndrome inflammatoire ;
- une cirrhose éventuellement.

La présence d'un pic à base étroite et symétrique qui migre dans la zone des gammaglobulines lorsqu'il s'agit d'un IgG ou, plus rarement dans la zone des Bêta-globulines lorsqu'il s'agit d'une IgA ou IgM est évocatrice d'une dysglobulinémie monoclonale. La clonalité doit être confirmée par l'immunofixation (10). L'hypogammaglobulinémie mise en évidence à l'EPS doit faire rechercher une clonalité qui ne touche que les chaînes légères, alors visible sur d'autres examens.

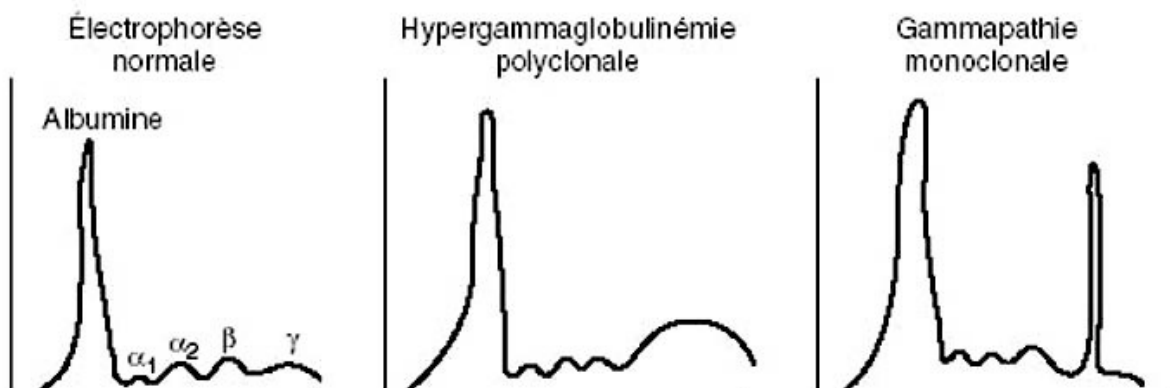


Figure 2 : Aspects électrophorétiques des anomalies des gammaglobulines (10)

3) L'immunofixation

L'immunofixation est un test immunologique réalisé sur les protéines sériques ou urinaires. Il permet de poser le diagnostic de dysglobulinémie monoclonale. Elle confirme la clonalité du pic visualisé sur l'électrophorèse en déterminant l'isotype de la chaîne lourde (G, A, M, D, E, rare pour les deux derniers) et/ou de la chaîne légère (kappa ou lambda) (12).

Les chaînes lourdes et légères sont des chaînes polypeptidiques. Elles sont les principales composantes (2 chaînes lourdes et 2 chaînes légères) des immunoglobulines, glycoprotéines douées d'une fonction anticorps.

4) Bilan urinaire

L'électrophorèse des protéines urinaires fait partie, avec la protéinurie des 24h et la recherche des chaînes légères libres urinaires (protéinurie de Bence Jones), du bilan urinaire devant être réalisé devant une situation clinico-biologique évocatrice de dysglobulinémie monoclonale. Le Dr Kyle (13) voulait inclure dans la définition des GMSI, une absence de protéinurie de Bence Jones mais il constatait cependant que l'on pouvait en découvrir une chez 7% des patients, avec des taux faibles (moins de 300mg/j, et ne dépassant 1g/24h que chez 1,5% des patients).

5) Etiologies (principales des gammopathies monoclonales) et facteurs favorisants

La GMSI et le Myélome multiple sont les étiologies majeures des gammopathies monoclonales. Ensuite viennent les autres hémopathies lymphoïdes (maladie de Waldenström, leucémie lymphoïde chronique, amylose AL, lymphome non hodgkinien, etc.) et les tumeurs solides (carcinome des voies biliaires, de la vessie, du sein, du foie, du poumon, de l'ovaire, de la prostate, de l'utérus, mélanome malin, angiosarcome) (7).

Il existe une association entre gammopathies et infections virales, qu'il s'agisse d'infections virales aiguës bénignes (cytomégalovirus, virus d'Epstein-Barr, rougeole, etc.) où la gammopathie est spontanément régressive ou de l'infection à VIH qui s'accompagne d'une gammopathie monoclonale dans 3 à 5% des cas (14).

On peut observer dans 12% des cas de syndromes myélodysplasiques, la découverte d'un pic monoclonal (15).

L'incidence de découverte d'un pic est également non négligeable au cours des affections auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux aigu disséminé, les polymyosites, la sclérodermie, l'hépatite chronique active (16).

Il est décrit de manière plus occasionnelle un pic monoclonal dans la maladie de Gaucher, la maladie de Willebrand acquise, les aplasies médullaires, diverses affections dermatologiques, les transplantations d'organes (rein, foie, moelle osseuse) etc. (17, 18).

L'exposition, à des rayons ionisants (19) et à des pesticides (20), a été identifiée comme étant un facteur de risque de présenter une GMSI.

La spondylarthrite ankylosante pourrait représenter un facteur de risque de développement de GMSI (21).

6) Physiopathologie

Une dysglobulinémie monoclonale, identifiée par sa chaîne lourde et/ou sa chaîne légère, est synthétisée par un clone de lymphocytes B ; elle est le témoin d'une prolifération lymphocytaire B clonale qui peut être bénigne ou maligne. Cette immunoglobuline peut avoir des effets propres en raison de particularités physicochimiques :

- augmentation de la viscosité sanguine ;
- précipitation à froid : dénommée cryoglobulinémie ;
- précipitation dans les tubules rénaux ;
- action auto-anticorps : anticorps anti-myéline (anti-MAG) responsable de neuropathie périphérique ou activité facteur rhumatoïde, hémolytique, etc. **(10)**

On suppose qu'une infection, une inflammation ou d'autres stimuli antigéniques agissant de concert avec le développement d'anomalies cytogénétiques dans les plasmocytes, sont les événements pathogéniques initiateurs chez la plupart des patients. Environ 50% des GMSI sont associées à des translocations impliquant le locus de la chaîne lourde des immunoglobulines (IgH) sur le chromosome 14q32 [translocations t (11 ; 14) et t (4 ; 14)]. Chez les 50% restants, on retrouve généralement une hyperdiploïdie **(22)**.

7) Diagnostic

Une GMSI est définie par :

- l'existence d'un pic monoclonal sérique d'Ig de concentration inférieure à 30 g/L ;
- une plasmocytose médullaire inférieure à 10% ;
- l'absence de signes de prolifération maligne (encore appelés critères **CRAB**) : lésions osseuses lytiques, anémie, hypercalcémie ou insuffisance rénale en rapport avec la dysglobulinémie **(23)** :
 - C pour hypercalcémie : ≥ 115 mg /l ou $\geq 2,65$ mmol/l
 - R pour insuffisance rénale : variation de la clairance (MDRD) $\geq 35\%$ sur 1 an, clairance ≤ 50 ml/mn sans autres causes, présence de cylindres de chaînes légères à la biopsie rénale [Ponction biopsie rénale (PBR) si absence de protéinurie de Bence - Jones (BJ), Pas de PBR si Protéinurie à BJ prédominante]
 - A pour anémie (taux d'hémoglobine < 10 g/dl ou plus de 2g/dl en dessous de la limite inférieure de la normale)
 - B pour lésions osseuses : présence de lésions lytiques sur les radiographies standards, plus de 3 lésions hypersignal ou 1 lésion « macrofocale » sur IRM (Imagerie par Résonance Magnétique), 1 lésion lytique > 1 cm ou plus de 3 lésions

(fixation + ou -) sur PET (Tomographie par Emission de Positons)/CT (Scanner), absence d'ostéopénie, investigation si présence de tassement, biopsie si suspicion autre cancer.

Cependant, un des meilleurs critères pour poser le diagnostic de GMSI est la stabilité dans le temps du pic monoclonal à l'électrophorèse des protéines sériques. En effet, l'évolution vers une pathologie maligne, principalement le myélome multiple, peut apparaître après de très nombreuses années.

8) Prévalence, incidence

La fréquence des GMSI a été estimée à 3,2 % dans une population de personnes de plus de 50 ans, et augmente avec l'âge allant de 1,7% entre 50 et 59 ans à 6,6% au delà de 80 ans. Les GMSI sont plus fréquentes chez les hommes (350/9469 – 3,7%) que chez les femmes (344/11994 – 2,9%) (1).

Il existe un risque plus élevé chez les patients ayant un antécédent familial de GMSI (RR : 2,6) que dans la population générale. Cela peut être expliqué par des facteurs génétiques et environnementaux (24).

Selon Landgren et al (25), le taux de prévalence selon l'âge pour les cas de MGUS est 3.0 fois plus élevé chez les afro-américains que chez les blancs. La race noire est donc un facteur de risque de présenter une GMSI. Notons que dans la population japonaise, particulièrement dans la gent féminine, la fréquence de la GMSI est inférieure à celle observée dans les populations occidentales (26).

9) Evolution

La série incluant le plus grand nombre de patients avec le plus grand recul est celle publiée en 2002 par Kyle (27). Sur 1384 patients avec une GMSI, suivis entre 1960 et 1994 (suivi médian 15,4 ans), 115 (soit 8% de l'effectif) ont développé une maladie lymphoproliférative : myélome multiple (75), lymphome non hodgkinien (19), amylose primitive (10), maladie de Waldenström (7), leucémie lymphoïde chronique (3), ou plasmocytome (1). Le risque de progression vers l'une de ces hémopathies était de 10% à 10ans, 21 % à 20 ans, et 26% à 25 ans. Le risque global de progression était de 1% par an, même chez les patients suivi pour une GMSI pendant plus de 25 ans.

La principale complication d'une GMSI est l'évolution vers une hémopathie lymphoïde, principalement le Myélome multiple. Il a été montré que le Myélome multiple était constamment précédé par une GMSI (28).

Les GMSI à isotype IgG, IgA et à chaînes légères (plus rarement IgD et très rarement IgE ou IgM) évoluent principalement vers le Myélome multiple. Ce dernier peut présenter des formes cliniques particulières (29) : plasmocytome solitaire, leucémie à myélocytes, myélome condensant, myélome à isotypes rares (chaînes légères libres, non sécrétant, à IgD et exceptionnellement à IgE ou IgM). Dans leur évolution vers le myélome multiple, certaines GMSI évoluent initialement vers le Myélome multiple indolent (ou SMM pour *Smoldering Myeloma*). Le Myélome multiple indolent peut être considéré comme une forme frontière entre la GMSI, à faible risque évolutif, et le Myélome multiple qui reste encore à ce jour une maladie incurable (30).

Les GMSI à isotype IgM évolue principalement vers **une maladie de Waldenström ou un lymphome**. Kyle et al. ont décrit une population de 213 patients ayant une GMSI à IgM (31). L'âge médian était de 74 ans. La durée moyenne de suivi était de 6,3ans (0 - 20,6 ans). Vingt-neuf patients (13,5%) ont progressé vers une hémopathie maligne : 17 cas de lymphome, 6 cas de maladie de Waldenström, 3 cas d'amylose primitive et 3 cas de leucémie lymphoïde chronique. Le risque actuariel de transformation était estimé à 10, 18 et 24 % à 5, 10 et 15 ans respectivement soit environ 1,5% par an.

Enfin, il faut toujours évoquer l'amylose AL surtout en présence de signes évocateurs associés à la gammopathie tels qu'une atteinte cardiaque, rénale, digestive ou neurologique (30).

10) Complications

10 – 1 : Thromboses veineuses

En dehors du risque d'évolution, les patients atteints de GMSI semblent présenter un risque accru d'événements thrombotiques surtout de thrombose veineuse profonde (32).

10 – 2 : Ostéoporose et fractures osseuses

Il a été rapporté par Abrahamsen et al. (33), dans une étude portant sur 799 patients, la présence d'une GMSI chez un patient ostéoporotique sur 20 contre seulement un patient non ostéoporotique sur 40 (4,9% versus 2,2%). Edwards et al (34) ont diagnostiqué 6% de GMSI parmi 157 patients ayant présenté une fracture de hanche. Malgré le caractère

asymptomatique de la GMSI, elle pourrait participer à la lyse osseuse et à la survenue de fractures itératives.

10 – 3 : Neuropathies dysglobulinémiques

Les neuropathies associées à une GMSI à IgM sont les plus fréquentes. Ce sont des polyneuropathies à prédominance sensitive, proprioceptives, avec tremblement, démyélinisantes par activité anti- *myelin associated glycoprotéin* (MAG) (60%), parfois antiglycolipides (*chronic ataxiante neuropathy with ophtalmoplegia, M-protéin and antidisialiosyl antibodies* [CANOMAD]). L'activité anti-MAG est une activité anticorps de l'IgM monoclonale (35).

Les neuropathies associées à une GMSI à IgG ou IgA (36) sont le plus souvent des polyneuropathies longueur-dépendantes sensibles ou à prédominance sensibles. Elles sont rarement proprioceptives, contrairement aux neuropathies à IgM. Elles sont marquées par une atteinte axonale ou mixte (axono-démyélinisante) sur le plan électromyographique.

Les polyneuropathies associées à une GMSI à IgG ou IgA et celles associées à une GMSI à IgM évoluent lentement sur plusieurs années. On observe souvent des rechutes dans l'évolution des polyneuropathies associées à une GMSI à IgM.

10 – 4 : Les gammopathies monoclonales avec atteinte rénale

Il s'agit de maladies rénales résultant du trouble hématologique qu'est la gammopathie monoclonale. Le terme de « *monoclonal gammopathy of renal significance* » (MGRS) traduit ici par « gammopathie monoclonale avec atteinte rénale » a été proposé pour distinguer la nature pathologique de ces maladies de la nature « bénigne » de la GMSI (6).

Les atteintes rénales associées aux gammopathies monoclonales sont variées et liées le plus souvent au dépôt d'une immunoglobuline (Ig) monoclonale entière ou d'un fragment (chaîne légère isolée ou chaîne lourde isolée). Elles sont classées en fonction du type d'atteinte (glomérulaire ou tubulaire) et du caractère (organisé ou non) des dépôts ou inclusions d'Ig monoclonales en microscopie électronique.

Les atteintes tubulaires à dépôts organisés : le syndrome de Fanconi et la néphropathie à cylindres myéломateux.

Les atteintes glomérulaires à dépôts organisés : l'amylose AL, la glomérulonéphrite à dépôts organisés microtubulaires d'immunoglobuline monoclonales (GOMMID) et les glomérulonéphrites des cryoglobulinémies de type I et II.

Les atteintes glomérulaires à dépôts non organisés : les glomérulonéphrites à dépôts non organisés et non Randall d'immunoglobuline monoclonales.

Les atteintes tubulaires et glomérulaires à dépôts non organisés : les maladies de dépôts d'immunoglobuline de type Randall. Ces dépôts sont constitués d'une chaîne légère isolée (*Light Chain Deposition Disease* [LCCD]), ou d'une chaîne lourde isolée (*Heavy Chain Deposition Disease* [HCDD]), ou d'une chaîne légère et d'une chaîne lourde (LHCDD) (5).

10 – 5 : Les maladies auto-immunes

La polyarthrite rhumatoïde, le lupus systémique, la pseudo polyarthrite rhizomélique, la polymyosite et la sclérodermie sont des maladies auto-immunes dont l'association avec la GMSI a été décrite (14).

11) Facteurs pronostics

Un certain nombre de facteurs pronostics associés au risque de progression d'une GMSI vers une hémopathie maligne, notamment vers un myélome multiple, a été rapporté dans la littérature:

- le taux de l'Ig.

Dans l'étude de Kyle, le risque de transformation en hémopathie maligne 10 ans après le diagnostic de GMSI est de 6% pour un pic initial de 5g/l ou moins, 7% pour 10 g/l, 11% pour 15 g/l, 20% pour 20 g/l, 24% pour 25 g/l et 34 % pour 30 g/l (27).

- l'isotype de l'Ig.

L'isotype A est associé à un risque accru de progression (27).

- le pourcentage de plasmocytes médullaires.

Un risque accru de progression est associé à un pourcentage de plasmocytes médullaire supérieur à 5% (37).

- le ratio des chaînes légères libres sériques.

L'équipe de Kyle (38) a étudié une cohorte de 1148 patients dont la GMSI avait été diagnostiquée à la Mayo Clinic entre 1960 et 1994. Un dosage des chaînes légères libres (CLL) a été effectué sur des sérums congelés prélevés dans les 30 jours suivants le diagnostic. Une analyse multivariée a permis de définir que le risque de transformation maligne était plus élevé en cas de rapport de κ/λ anormal. Pour les patients ayant un rapport κ/λ normal, le

risque évolutif est estimé à 5% à dix ans et 13% à 20 ans. Pour les patients ayant un rapport κ/λ anormal, le risque évolutif s'élève à 17% à dix ans, 35% à 20 ans. Ce risque est d'autant plus important que le rapport κ/λ est plus éloigné des valeurs normales, et il est dépendant de la concentration et de l'isotype du composant monoclonal.

Le dosage des CLL sériques (39) est un facteur prédictif de la transformation maligne des GMSI. Il faut réserver ce dosage aux GMSI avec facteurs de mauvais pronostics (isotype non IgG, taux de composant monoclonal supérieur à 15 g/l, plasmocytose médullaire supérieure à 5%) ou au cas de GMSI diagnostiquées chez des sujets de moins de 65 ans. Compte tenu de la fréquence des GMSI dans la population générale, et de l'absence de conséquences thérapeutiques, la généralisation du dosage des CLL sériques dans les cas de GMSI ne paraît pas actuellement justifiée.

- **l'immunophénotypage et l'étude cytogénétique des plasmocytes.**

Dans le suivi des GMSI, la détection précoce des patients à haut risque de transformation maligne reposera peut-être à l'avenir sur l'étude conjointe de l'immunophénotype plasmocytaire et des anomalies moléculaires du génome de ces cellules (3).

L'étude de l'immunophénotype des plasmocytes a montré l'intérêt de deux antigènes de surface, CD19 et CD56. L'antigène CD56, n'est pas exprimé par les plasmocytes normaux, mais à l'inverse une grande proportion des plasmocytes tumoraux de myélome multiple exprime fortement cette molécule (40). Le phénotype plasmocytaire « normal » est CD19⁺/CD56⁻ alors que le profil plasmocytaire « tumoral » est CD19⁻/CD56⁺ (41). On retrouve dans les GMSI, la coexistence de populations CD19⁺/CD56⁻ et CD19⁻/CD56⁺ dans la moelle osseuse (40, 42). La population CD19⁻/CD56⁺ constituerait la fraction à l'origine de la transformation maligne.

Zhan et al. ont étudié 6800 gènes provenant de plasmocytes de patients atteints de GMSI ou de Myélome Multiple (MM), de volontaires sains et de lignées cellulaires de Myélome Multiple (43). Les prélèvements regroupés en *clusters* d'après leur profil d'expression génique ont permis d'associer les GMSI avec les plasmocytes normaux et un groupe de MM étiqueté MM1, alors que les lignées cellulaires de Myélome Multiple avaient un profil d'expression génique proche d'un autre groupe de MM étiqueté MM4. L'analyse de ces *clusters* a permis de désigner 120 gènes pouvant permettre la discrimination entre plasmocytes normaux et malins. De plus, 156 gènes parmi lesquels les gènes codant la cycline D1 –impliqués dans la translocation illégitime t [11 ; 14] –, et FGFR3 –impliqué dans la translocation illégitime t [4 ; 14] – sont fréquemment surexprimés dans les groupes de

prélèvements de MM (3). Ces gènes pourraient servir de base à la construction d'une classification oncogénique des MM, classification qui permettrait de distinguer des GMSI à risque de transformation, des GMSI « à potentiel non malin », et des plasmocytes normaux (43).

Toutes ces études ont permis l'élaboration d'un certain nombre de recommandations pour permettre une surveillance optimale des patients présentant une GMSI. Un consensus a été publié à ce sujet sous l'égide de l'*International Myeloma Working Group (IMWG)* en 2010 (23) :

- les patients avec une GMSI et présentant les caractéristiques suivantes : isotype IgG, dosage du pic < 15 g/l, ratio κ/λ normal, ont un risque très faible de progression vers un myélome multiple ou une autre hémopathie lymphoïde. L'évaluation médullaire et le bilan radiologique osseux ne sont pas indiqués si les autres éléments d'évaluation (hémogramme, calcémie, fonction rénale, symptomatologie osseuse) sont normaux. La surveillance se fera par la réalisation d'une électrophorèse des protéines du sérum à 6 mois, puis tous les 2 ans, en l'absence de symptomatologie nouvelle.

- les patients avec une GMSI et présentant les caractéristiques suivantes : isotype IgA ou M, dosage du pic > 15 g/l, ratio κ/λ anormal, ont un risque de progression vers un myélome multiple ou une autre hémopathie lymphoïde plus élevé. L'évaluation médullaire et radiologique peut être indiquée. En cas d'isotype IgM, la recherche d'un syndrome tumoral profond par imagerie doit être réalisée à la recherche d'une maladie de Waldenström ou d'un lymphome non hodgkinien. Si les résultats de ces examens sont normaux, les patients peuvent être surveillés par une électrophorèse des protéines sériques à 6 mois puis tous les ans.

Les paramètres énumérés ci-dessous sont non discriminants dans la prédiction de l'évolution future de la GMSI. Il s'agit de : l'hémoglobine, la numération des leucocytes ou des plaquettes, la protidémie, l'albuminémie, la sous classe d'IgG, la lactico-deshydrogénase sérique, la créatinine, la calcémie, la Beta 2 microglobuline (18).

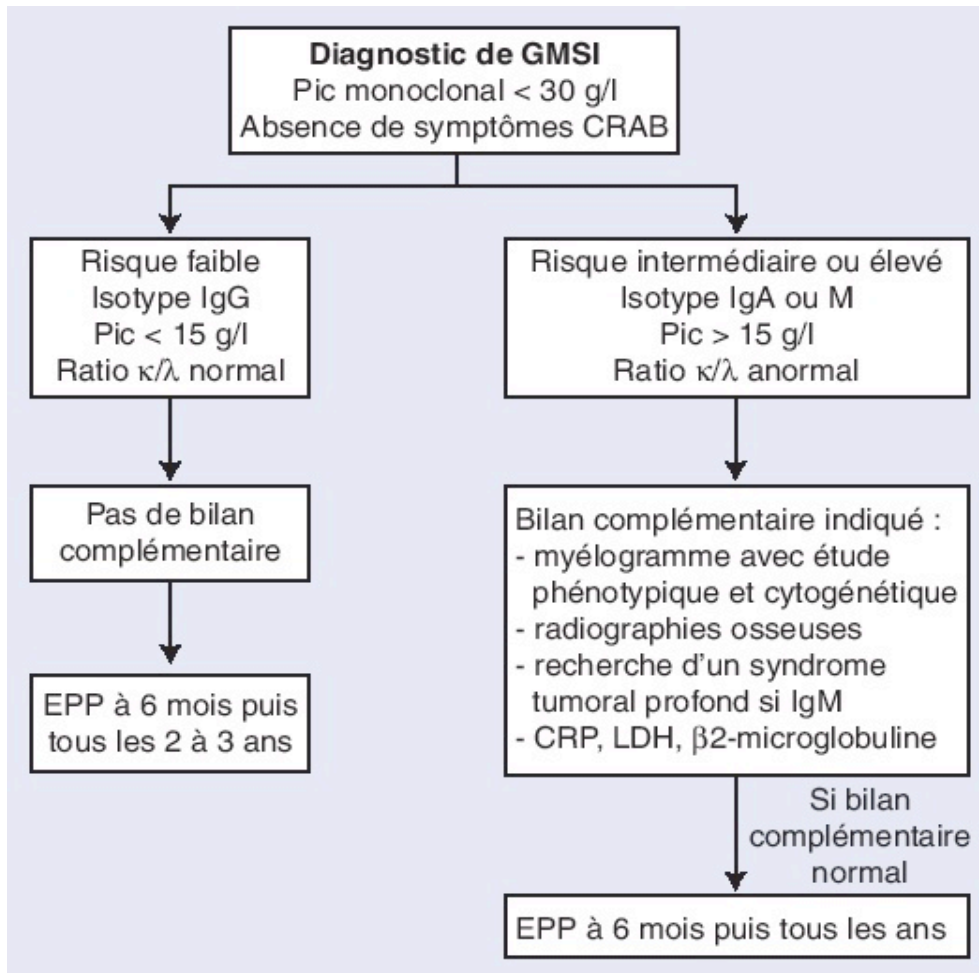


Figure 3 : Arbre décisionnel. Evaluation et surveillance d'une gammapathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI) : recommandations de l'*International Myeloma Working Group* (IMWG). CRAB : hypercalcémie, insuffisance rénale, anémie ou lésions osseuses ; EPP : électrophorèse des protéines plasmatiques ; CRP : *C-Reactive Protein* ; LDH : lactico-déshydrogénase ; Ig : immunoglobuline (3).

II) Objectif

Les gammopathies monoclonales de signification indéterminée sont une maladie potentiellement grave. La GMSI, dès le diagnostic posé, ne nécessite aucun traitement si ce n'est une surveillance clinique et biologique. C'est la surveillance clinique et biologique qui permet de détecter l'évolution vers une dysglobulinémie, ou de s'assurer de la stabilité de la maladie.

Les critères diagnostics de la GMSI sont simples, le diagnostic de GMSI peut être posé en ambulatoire par le médecin traitant (généraliste). Ce dernier peut également assurer la surveillance clinique et biologique du patient atteint de GMSI. Le recours au spécialiste (ici l'hématologue) ne se fera que pour des patients qui présentent d'emblée des complications, ou si le risque d'évolution vers une hémopathie maligne est important ou si une évolution de la GMSI est constatée dans le cadre de la surveillance.

La généralisation de la pratique de l'électrophorèse des protéines sériques et l'amélioration des techniques utilisées conduisent de plus en plus souvent à la découverte fortuite d'un pic d'immunoglobine monoclonale (2). De nombreux patients atteints de GMSI, sont ainsi adressés aux hématologues pour avis spécialisé dans le cadre d'un diagnostic et/ou d'un suivi de GMSI. Ils sont adressés par des médecins généralistes mais aussi par des médecins d'autres spécialités.

L'objectif de notre travail est de démontrer que les médecins généralistes peuvent prendre en charge le patient atteint de GMSI sans recourir à une consultation spécialisée.

La consultation pour découverte et/ou suivi d'un patient atteint de GMSI par un hématologue est donc inutile si le patient ne présente pas des signes d'évolution vers une dysglobulinémie car la prise en charge restera la même, à savoir la mise en place d'une surveillance clinique et biologique.

III) Matériel et Méthodes

Etude : L'étude réalisée est une étude rétrospective monocentrique.

Nous avons analysé des dossiers de patients adressés dans le service des maladies du sang du CHRU de Lille pour le diagnostic et le suivi d'une GMSI.

Il s'agit de dossiers de patients adressés au cours de la période du 14/11/2007 au 22/12/2009 à la consultation du Dr Xavier LELEU pour diagnostic et suivi de GMSI. La période choisie permet un suivi suffisant pour prédire une évolution dans les 5 ans vers une hémopathie. Les dossiers ont été recueillis sur site puis anonymisés pour analyse statistique.

Patients : Les patients ont plus de 18 ans, sans limite d'âge supérieure.

Pour que le dossier d'un patient soit inclus, le diagnostic de GMSI doit avoir été confirmé.

La taille de l'échantillon n'est pas prédéfinie. Cependant il est évident que plus grand sera l'échantillon, plus grande sera la puissance de l'étude.

Nous avons relevé dans les dossiers inclus les données suivantes :

- le genre : sexe masculin ou féminin ;
- l'âge au moment de la première consultation dans le service ;
- les antécédents médicaux : il s'agit ici d'antécédents pouvant expliquer des désordres biologiques non imputés à la GMSI ;
- le taux du pic monoclonal ;
- l'isotype du pic monoclonal ;
- le taux de gammaglobulines (recherche d'hypogammaglobulinémie) ;
- le dosage pondéral de l'Immunoglobine monoclonale ;
- le dosage des chaînes légères libres (CLL) sériques (valeurs du composant clonal, rapport kappa /lambda);
- les résultats de la numération formule sanguine (Hémoglobine, Plaquettes, et Polynucléaires neutrophiles) ;
- la calcémie (et la calcémie corrigée) ;
- la créatininémie (et la clairance de la créatinine) ;
- la C-Reactive Protein (CRP) ;
- la présence de douleurs osseuses ;
- les résultats d'un éventuel bilan radiologique (radiographies du squelette, IRM) ;
- les résultats d'un éventuel myélogramme ;

- le patient a t'il été adressé par un médecin généraliste ou un spécialiste ?
- l'évolution de la maladie (surveillance simple ou évolution en dysglobulinémie).

Nous avons défini certains paramètres pour la réalisation de notre étude :

- un taux de gammaglobulines inférieur à 5 g/l défini l'hypogammaglobulinémie ;
- l'anémie est définie pour un taux d'hémoglobine inférieur à 10g/dL ;
- le taux normal de plaquettes est compris entre 150.000 et 400.000/mm³;
- le taux normal de polynucléaires est compris entre 2000 et 7000/mm³ ;
- l'atteinte rénale est définie par une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/mn ;
- l'hypercalcémie est définie par une calcémie supérieure à 115 mg/l.

La calcémie corrigée a été calculée en fonction de l'albuminémie ou la protidémie (44).

Nous avons utilisé la protidémie pour le calcul de la calcémie corrigée que lorsque l'albuminémie n'était pas renseignée dans le dossier du patient.

La clairance de la créatinine a été calculée selon la formule du MDRD (45).

Les valeurs normales sont, pour les CLL kappa, de 3,3 à 19,4 mg/L, pour les CLL lambda de 5,7 à 26,3 mg/L et pour le rapport kappa/lambda de 0,26 à 1,65 (46).

IV) Résultats

Nous avons inclus 190 patients dans notre étude. Il y a 92 hommes (48,4%) et 98 femmes (51,6%).

La médiane d'âge à la première consultation en service d'hématologie des patients inclus est de 64 ans (déviatoin standard : 11,89), l'âge minimum étant de 26 ans et l'âge maximum étant de 90 ans.

67,4% de ces patients (n=128) sont adressés par des médecins généralistes ; 32,6% (n=62) sont adressés par des médecins spécialistes divers (rhumatologues, neurologues, ophtalmologue, etc.).

	Effectifs	Pourcentage (ou Fréquence en %)
Patients adressés par les médecins généralistes	128	67,4
Patients adressés par les médecins d'autres spécialités	62	32,6
Total	190	100,0

Tableau 1 : Effectifs des patients en fonction des médecins les ayant adressés (généralistes ou non)

Caractéristiques du composant monoclonal

11,1%(n=21) des patients inclus ont une GMSI à IgA, 66,3%(n=126) des patients ont une GMSI à IgG et 22,6% (n=43) des patients ont une GMSI à IgM.

		Isotype			Total
		A	G	M	
Type de surveillance	Surveillance simple	18	119	35	172
	Evolution maladie de Waldenström	0	0	8	8
	Evolution myélome	3	7	0	10
Total		21	126	43	190

Tableau 2 : Tableau croisé des paramètres : Evolution et Isotype

Dans notre série d'étude, les valeurs présentées par les pics monoclonaux vont de 1mg/l à 25,6 mg/l. La moyenne est de 8,99 (déviations standard : 5,89).

Les patients qui ont un isotype IgG présentent des valeurs de pics monoclonaux allant de 1mg/l à 25,6 mg/l ; la moyenne est de 9,1 (déviations standard : 5,7).

Les patients qui ont un isotype IgM présentent des valeurs de pics monoclonaux allant de 1 mg/l à 24,6 mg/l ; la moyenne est de 7,1 (déviations standard : 6).

Les patients qui ont un isotype IgA présentent des valeurs de pics monoclonaux allant de 3,9 mg/l à 22,3 mg/l ; la moyenne est de 11,1 (déviations standard : 5,1).

Aucun des patients inclus ne présentait une GMSI à chaînes légères.

L'histogramme ci-dessous illustre le nombre de patients en fonction de la valeur du pic dans la population des patients inclus.

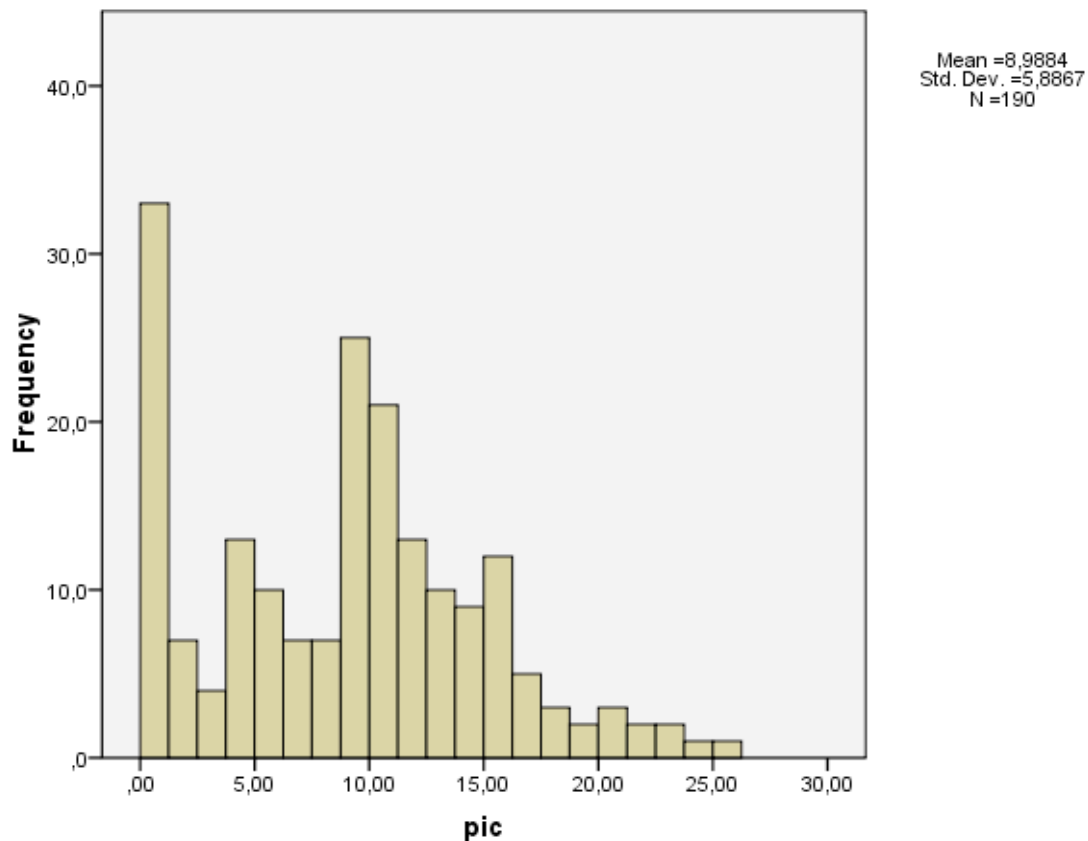


Tableau 3: Histogramme descriptif des pics monoclonaux

Autres caractéristiques des patients dans notre cohorte de gammopathies

2 patients présentent une anémie au bilan biologique (insuffisance rénale et carence martiale), les 188 autres patients ont une hémoglobine normale.

13 patients présentent une insuffisance rénale au bilan biologique (néphropathie diabétique, insuffisance rénale chronique préexistante, insuffisance rénale fonctionnelle), les 177 autres patients ont une fonction rénale normale.

Tous les patients ont une calcémie normale.

Caractéristiques des patients qui ont évolué vers des hémopathies malignes

Les patients ayant évolué péjorativement sont au nombre de 18.

90,5% des patients (n=172) n'ont pas évolué de façon péjorative, 4,2% (n=8) ont vu leur GMSI évoluer en maladie de Waldenström ; 5,3% (n=10) ont évolué en myélome multiple.

		Patients adressés par :		Total
		Médecins généralistes	Autres spécialistes	
Type de surveillance	Surveillance simple	118	54	172
	Evolution maladie de Waldenström	4	4	8
	Evolution myélome	6	4	10
Total		128	62	190

Tableau 4 : Tableau croisé des paramètres : Evolution et Mode d'adressage des patients

Au stade de GMSI : 14,3% de patients (n=3) présentant une GMSI avec l'isotype IgA ont évolué en myélome ; 18,6% de patients (n=8) présentant une GMSI avec l'isotype IgM ont évolué en maladie de Waldenström ; et 5,6% de patients (n=7) présentant une GMSI avec l'isotype IgG ont évolué en myélome. Notons que les patients présentant une GMSI à IgM qui ont évolué de manière défavorable l'ont fait exclusivement en maladie de Waldenström. Il existe une différence significative sur l'évolution péjorative selon le type d'Immunoglobuline (p= 0.03).

Il y a une proportion égale d'hommes et de femmes. 1 (un) patient sur les 18 a une anémie sur le bilan biologique diagnostique, 6 patients présentent une hypogammaglobulinémie et 5 se sont plaints de douleurs osseuses au cours de leur surveillance.

Au stade d'hémopathie : La moyenne des valeurs des pics présentées par ces patients est 12,7 (déviation standard : 5,73). Les patients ayant progressé en myélome multiple sont au nombre de 10 ; ils présentent des pics monoclonaux dont les valeurs vont de 10 mg/l à 19 mg/l. La moyenne est de 13,69 (déviation standard : 3,3). Les patients ayant évolué en maladie de Waldenström sont au nombre de 8 ; ils présentent des pics monoclonaux dont les valeurs vont de 1mg/l à 24,6 mg/l. La moyenne est de 11,4 (déviation standard : 7,9).

Caractéristiques des patients selon la classification pronostique de l'IMWG.

Il existe, indifféremment de l'isotype, une différence significative entre l'évolution défavorable dans la population des patients ayant un pic supérieur ou égale à 15g/l et celle dans la population des patients ayant un pic inférieur à 15g/l (p= 0.011).

Patients présentant un risque faible : Les patients présentant un isotype IgG sont au nombre de 126 soit 66,3% et seulement 7 d'entre eux soit un pourcentage de 5,6% ont évolué défavorablement en myélome multiple (tableau 2).

Les patients présentant un pic inférieur à 15g/l sont au nombre de 159 soit 83,7% et seulement 10 patients soit 6,3% ont évolué défavorablement (dont 5 en Myélome Multiple et 5 en Maladie de Waldenström).

Sur les patients inclus, seuls 42, soit 22,1% ont un dosage des chaînes légères libres et donc un rapport κ/λ . 25 patients soit 59,5% ont un rapport κ/λ normal. 96% des patients ayant un rapport κ/λ normal n'ont pas évolués péjorativement.

Les patients « IMWG faible », présentant à la fois un isotype IgG et un pic d'une valeur inférieure à 15g/l sont au nombre de 105 soit 55,3% ; 3,8% (n=4) ont évolué de façon péjorative (myélome multiple)

Patients ayant un risque d'évolution péjorative plus élevé : Les patients présentant un isotype IgA ou IgM sont au nombre de 64 soit 33,7%. Ils sont au nombre de 4 (soit 4,7%) à avoir évolué vers un myélome et au nombre de 8 (soit 12,5%) à avoir évolué vers une maladie de Waldenström (tableau 2).

16,3% (n=31) de la population incluse a un pic monoclonal supérieur à 15g/l. 80,6% (n=25) de la population des patients ayant un pic supérieur à 15g/l n'ont pas eu une évolution péjorative ; 6,5% (2) ont évolué en maladie de Waldenström ; 12,9% ont évolué en myélome.

Sur les 42 patients chez qui l'on a pu calculer le rapport κ/λ , 40,5% ont un rapport κ/λ anormal. 11,76 % des patients ayant un rapport κ/λ anormal ont évolué péjorativement.

Les patients à risque élevé d'évolution vers une hémopathie selon les critères de l'IMWG, présentant à la fois un isotype IgM ou IgA et un pic d'une valeur supérieure ou égale à 15 sont au nombre de 10 soit 5,26% ; cependant seulement 4 d'entre eux soit 25% ont évolué péjorativement (3 vers une maladie de Waldenström et 1 vers un myélome multiple).

Limites des critères internationaux

Dans notre série, nous avons dénombré 15 patients qui, en se basant sur les recommandations de l'IMWG, ont un risque très faible de progression vers un myélome multiple ou une hémopathie lymphoïde ; cependant ces 15 patients ont évolué pour 5 d'entre eux vers une maladie de Waldenström et pour les 10 restants vers un myélome multiple.

Sur les 18 patients ayant évolué de façon péjorative (myélome multiple ou maladie de Waldenström), 4 soit 22,2% présentent selon l'IMWG un risque très faible d'évolution péjorative.

Caractéristiques de la population qui pourrait théoriquement être suivie en ville par le médecin généraliste (sans recours initial à l'hématologue)

Les patients présentant une GMSI à IgG et ayant un pic monoclonal d'une valeur inférieure à 15g/l entrent dans la description du patient type que peut théoriquement suivre le médecin généraliste en ville et qui a les taux les plus faibles d'évolution vers une hémopathie.

Ils représentent 55,3% des patients inclus. 3,8% de ce groupe que l'on peut considérer comme ambulatoire, soit 4 patients, ont évolué en myélome multiple ; et donc 96,2% n'ont pas évolué de façon péjorative.

V) Discussion

Cette étude montre que sur une population de 190 patients adressés avec une GMSI, 9,5% ont évolués vers une hémopathie maligne. Le reste de la population, la très grande majorité, 90,5%, a bénéficié d'une simple surveillance ; et aurait potentiellement pu bénéficier d'une simple surveillance par le médecin généraliste depuis le diagnostic de GMSI. Cette étude montre que le diagnostic et le suivi des GMSI peuvent être réalisés par le médecin traitant en ville dans une certaine mesure et pour une population de patients sélectionnés sur des critères précis. L'adressage au spécialiste pourrait n'être que secondaire à un signe péjoratif d'emblée au diagnostic ou à une évolution péjorative de la GMSI, soit clinique ou soit biologique pour laquelle une prise en charge spécialisée serait donc nécessaire. Ceci permettrait d'alléger les consultations chez l'hématologue et ainsi de diminuer le délai d'attente pour avoir une consultation spécialisée.

Cette étude montre sur la population incluse les limites des recommandations internationales quant à la conduite à tenir devant une GMSI. La surveillance clinique et biologique des patients GMSI revêt ici une importance toute particulière.

Une étude menée auprès des médecins généralistes concernant la prise en charge des patients présentant une gammopathie monoclonale de signification indéterminée montre que, malgré la simplicité d'un algorithme décisionnel issu des recommandations internationales sur la prise en charge des patients présentant une GMSI mise à leur disposition, le recours au spécialiste hématologue ou interniste reste l'attitude la plus répandue (47). L'adhérence des médecins généralistes aux critères (proposés par les hématologues) pour différencier les

patients ambulatoires des patients nécessitant un avis spécialisé, serait une avancée vers une meilleure coordination entre médecins généralistes et hématologues dans la prise en charge du diagnostic et du suivi du patient atteint de GMSI.

Notre étude présente des biais de sélection et de suivi. Le biais de sélection provient du fait que les patients inclus dans notre étude proviennent exclusivement de la population de patients consultant le Dr LELEU. Le biais de suivi provient du fait que les patients inclus dans notre étude ont un suivi minimum d'un an ; les patients inclus n'ont donc pas forcément la même durée de suivi.

L'adressage à l'hématologue des patients pour diagnostic et suivi de GMSI par des médecins généralistes serait secondaire au fait que ces patients constituent un faible pourcentage de la patientèle des médecins généralistes. Ces derniers n'ayant pas l'habitude de prendre en charge assez régulièrement ce type de pathologie, préfèrent se référer à l'hématologue plutôt que de faire un impair. Cela soulève ici la question de la formation médicale continue qui doit être plus axée sur ces pathologies assez méconnues des médecins généralistes, qui ont le double avantage de pouvoir être suivies en ville (uniquement par des médecins généralistes) et d'avoir une prise en charge bien codifiée.

Conclusion :

Cette étude montre que le diagnostic et le suivi des GMSI peuvent être réalisés par le médecin généraliste en ville dans une certaine mesure et pour une population de patients sélectionnés sur des critères précis. Le médecin généraliste pourrait donc prendre en charge initialement (diagnostic et/ou suivi) le patient présentant une GMSI ayant les caractéristiques suivantes : isotype IgG et valeur du pic monoclonal inférieure à 15g/l. Le recours à l'hématologue, pour ce type de patients, se ferait devant une évolution péjorative de la GMSI (apparition de douleurs osseuses, augmentation de la valeur du pic, etc.) constatée lors de la surveillance clinico-biologique. Pour les GMSI présentant des caractéristiques différentes de ceux cités ci-dessus, un recours à l'hématologue est souhaitable ; le médecin généraliste demeurant cependant un acteur important dans la surveillance clinique et biologique du patient « GMSI ».

Références

- (1) : Kyle R.A., Therneau T.M., Rajkumar S.V., Larson D.R., Plevak M.F., Offord J.R., et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance *N. Engl. J. Med.* 2006 ; 354 : 1362-1369 [cross-ref].
- (2) : Decaux O, Rodon P, Ruelland A, et al. Épidémiologie descriptive des gammopathies monoclonales. Comparaison de l'expérience d'un centre hospitalier général et d'un service de Médecine interne de centre hospitalier et universitaire. *Rev Med Interne* 2007 ;28(10) :670-676.
- (3) : C. Touzeau, P. Moreau. Gammopathies monoclonales de signification indéterminée. *EMC - Hématologie* 2012;7(2):1-6 [Article 13-014-F-10].
- (4) : Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyle RA, et al. Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: A retrospective population-based cohort study. *Lancet* 2010; **375**: 1721–1728.
- (5) : F. Bridoux, S. Delbes, C. Sirac et al. Atteintes rénales des dysglobulinémies : avancées diagnostiques et thérapeutiques. *La presse médicale*, mars 2012 ; 41(3P1) :276-289.
- (6) : N. Leung, F. Bridoux, C.A. Hutchison. Monoclonal gammopathy of renal significance: when mgus is no longer undetermined or insignificant. *Blood*, 120(2012), pp. 4292–4295.
- (7) : Kyle R.A. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and solitary plasmacytoma. Implications for progression to overt multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin N Am* 1997 ; 11 : 71-87 [crossref].
- (8) : Ong F., Hermans J., Noordijk E.M., Wijermans P.W., Seelen P.J., De Kieviet W., et al. A population-based registry on paraproteinaemia in the Netherlands. *Br J Haematol* 1997 ; 99 : 914-920.
- (9) : Médecine des arts. (page consultée le 25/09/2013). Gammopathie monoclonale, [en ligne]. <http://www.medecine-des-arts.com/+Gammopathie-monoclonale-GM-+.html>
- (10) : Université médicale virtuelle francophone. (page consultée le 23/09/2013). Item 126 : Immunoglobine monoclonale, [en ligne]. <http://umvf.univ-nantes.fr/rhumatologie/enseignement/rhumato19/site/html/cours.pdf>
- (11) : Szymanowicz A, Cartier B, Couaillac JP et al. Proposition de commentaires interprétatifs prêts à l'emploi pour l'électrophorèse des protéines sériques. *Annales de biologie clinique* 2006 ; 64(4) :367-80.
- (12) : Kolopp- Sarda MN. Les immunoglobulines et leurs fonctions [en ligne]. Octobre 2009 [consultée le 23/09/2013]. http://allergo.lyon.inserm.fr/M1_2009-2010/07-Immunoglobulines_M1_2009.pdf

- (13) : Kyle R.A. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *Eur J Haematol* 1989 ; 43 Suppl 51 : 70-75.
- (14): P. Chaïbi, L. Merlin, C. Thomas, F. Piette. Les gammopathies monoclonales de signification indéterminée. *Ann. Med. Interne*, 2002 ; 153(7) :459-466.
- (15) Kyle R.A. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). *Clin Haematol* 1995 ; 8 : 761-781 [crossref].
- (16) Zandecki M, Genevieve F, Jego P, Grosbois B. Gammopathies monoclonales de signification indéterminée. *Rev Med Interne* 2000 ; 21(12) :1060-74.
- (17) Foerster J. Plasma cell dyscrasias : general considerations. In: Wintrobe (Ed.) *Clinical haematology* Philadelphia Lippincott, Williams & Wilkins: 1998; 2612-2630.
- (18) Kyle R.A. “Benign” monoclonal gammopathy. After 20 to 35 years of follow-up *Mayo Clin Proc* 1993 ; 68 : 26-36.
- (19) Iwanaga M, Tagawa M, Tsukasaki K, Kamihira S, Tomonaga M. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance : study of 52, 802 persons in Nagasaki City, Japan. *Mayo Clin Proc* 2007 ; 82 : 1474-9.
- (20) Landgren O, Gridley G, Turesson I, Caporaso NE, Goldin LR, Baris D, et al. Risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and subsequent multiple myeloma among African American and white veterans in the United States. *Blood* 2006 ; 107: 904-6.
- (21) : D.Wending, C. Prati, J.-M. Berthelot, P. Claudepierre, T. Pham. Spondylarthrite et gammopathie monoclonale. *Brown LM et al. Blood*. 2008 Apr 1 ;11(7) :3388-94.
- (22) S. Vincent Rajkumar. Plasma cell disorders. In : Lee Goldman, Andrew I. Schafer, editors. *Goldman’s Cecil Medicine 24th Edition*. Philadelphia : ELSEVIER Saunders ; 2011.p. 1233-1243
- (23) Kyle R.A., Durie B.G., Rajkumar S.V., Landgren O., Blade J., Merlini G. , et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management *Leukemia* 2010 ; 24 : 1121-1127 [cross-ref]
- (24) Vachon CM, Kyle RA, Therneau TM, Foreman BJ, Larson DR, Colby CL, et al. Increased risk of monoclonal gammopathy in first-degree relatives of patients with multiple myeloma or monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2009 ; 114 : 785-90.
- (25) Landgren O, Gridley G, Turesson I, Caporaso NE, Goldin LR, Baris D, et al. Risk of

monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and subsequent multiple myeloma among African American and white veterans in the United States. *Blood* 2006 ; 107 : 904-6.

(26) Iwanaga M, Tagawa M, Tsukasaki K, Kamihira S, Tomonaga M. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance : study of 52, 802 persons in Nagasaki City, Japan. *Mayo Clin Proc* 2007 ; 82 : 1474-9.

(27) Kyle R.A., Therneau T.M., Rajkumar S.V., Offord J.R., Larson D.R., Plevak M.F. , et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 564-569 [cross-ref]

(28) : Landgren O., Kyle R.A., Pfeiffer R.M., Katzmann J.A., Caporaso N.E., Hayes R.B., et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study *Blood* 2009 ; 113 : 5412-5417 [cross-ref]

(29): Manier S, Leleu X. Myélome multiple : diagnostic clinique et perspective de traitement. Recommandation de l'International Myeloma Working Group (IMWG). *Immuno-analyse et Biologie spécialisée* 2011 ;26(3) :125-136

(30): Fouquet G et al. Myélome multiple indolent. *Rev Med Interne* (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2013.08.004>

(31) Vuckovic J., Ilic A., Knezevic N., Marinkovic M., Zemunik T., Dubravcic M. Prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance *Br J Haematol* 1997 ; 97 : 649-651

(32) Kristinsson S.Y., Pfeiffer R.M., Bjorkholm M., Goldin L.R., Schulman S., Blimark C. , et al. Arterial and venous thrombosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma: a population-based study *Blood* 2010 ; 115 : 4991-4998 [cross-ref]

(33) Abrahamsen B., Andersen I., Christensen S.S., et al. Utility of testing for monoclonal bands in serum of patients with suspected osteoporosis: retrospective, cross-sectional study *BMJ* 2005 ; 330 : 818 [cross-ref]

(34) Edwards B.J., Langman C.B., Bunta A.D. , et al. Secondary contributors to bone loss in osteoporosis related hip fractures *Osteoporos Int* 2008 ; 19 : 991-999 [cross-ref]

(35) : Adams D., Lozeron P., Théaudin M., Adam C., Lacroix C. Neuropathies périphériques au cours des dysglobulinémies. EMC (Elsevier Masson SAS,Paris), Neurologie, 17-101-A-10, 2011.

(36) Nobile-Orazio E., Marmiroli P., Baldini L., Spagnol G., Barbieri S., Moggio M. , et al. Peripheral neuropathy in macroglobulinemia: incidence and antigen-specificity of M proteins *Neurology* 1987 ; 37 : 1506-1514.

- (37) Cesana C., Klersy C., Barbarano L., Nosari A.M., Crugnola M., Pungolino E., et al. Prognostic factors for malignant transformation in monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 1625-1634 [cross-ref].
- (38) Rajkumar S.V., Kyle R.A., Therneau T.M., Melton L.J., Bradwell A.R., Clark R.J., et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance *Blood* 2005 ; 106 : 812-817 [cross-ref].
- (39) Guenet L, Decaux O, Lechartier H, Ropert M, Grosbois B. Intérêt du dosage des chaînes légères libres pour le diagnostic et le suivi des gammopathies monoclonales. *Rev Med Interne* 2007; 28(10) :687-697.
- (40) Ocqueteau M., Orfao A., Almeida J., Blade J., Gonzalez M., Garcia-Sanz R. , et al. Immunophenotypic characterization of plasma cells from monoclonal gammopathy of undetermined significance patients. Implications for the differential diagnosis between MGUS and multiple myeloma *Am J Pathol* 1998 ; 152 : 1655-1665.
- (41) Harada H., Kawano M.M., Huang N., Harada Y., Iwato K., Tanabe O., et al. Phenotypic difference of normal plasma cells from mature myeloma cells *Blood* 1993 ; 81 : 2658-2663.
- (42) Zandecki M., Facon T., Bernardi F., Izydoreczyk V., Dupond L., Francois M., et al. CD19 and immunophenotype of bone marrow plasma cells in monoclonal gammopathy of undetermined significance *J Clin Pathol* 1995 ; 48 : 548-552 [cross-ref] (54)
- (43) Bergsagel L, Kuehl WM. Molecular pathogenesis of multiple myeloma. American Society of Hematology Education Book Program; 2001. p. 157-63.
- (44) Manuel Merck 3^{ème} édition. Ed. d'Après (Paris) 1999.
- (45) Groupe de travail de la Société de Néphrologie. Évaluation de la fonction rénale et de la protéinurie pour le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte. Recommandations pour la pratique clinique. *Néphrologie & Thérapeutique* 2009;5:302-305.
- (46) Katzmann JA, Clark RJ, Abraham RS, Bryant S, Lymp JF, Bradwell AR, et al. Serum reference intervals and diagnostic ranges for free kappa and free lambda immunoglobulin light chains: relative sensitivity for detection of monoclonal light chains. *Clin Chem* 2002 ; 48 : 1437-44.
- (47) O. Lefebvre, J. Pouchot, B. Ranque. Utilisation d'un algorithme simple pour améliorer la prise en charge des gammopathies monoclonales en médecine de ville. *Rev.Med.Interne* 2012 ; 33(2) A47. <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2012.10.049>

AUTEUR : Nom : AMOUZOU

Prénom : Kossi

Date de Soutenance : 19/12/2013

Titre de la Thèse : Quand adresser le patient atteint d'une gammopathie monoclonale de signification indéterminée à l'hématologue

Thèse - Médecine - Lille 2013

Cadre de classement : Thèse de Médecine Générale

Mots-clés : gammopathie monoclonale de signification indéterminée, médecine générale, hématologue, myélome multiple

Résumé :

Les gammopathies monoclonales de signification indéterminée (GMSI) sont fréquentes dans la population générale. Nous assistons, de nos jours, à une augmentation des découvertes fortuites de pics d'immunoglobine monoclonale. Un nombre croissant de patients présentant une GMSI sont ainsi envoyés en consultation de diagnostic et/ou de suivi chez l'hématologue par les médecins généralistes.

La prise en charge d'une GMSI se résume à une surveillance clinico-biologique, surveillance qui pourrait être réalisée en ambulatoire sans passer « obligatoirement » par la consultation spécialisée avec un hématologue.

Nous avons étudié une population de 190 patients adressés pour diagnostic et/ou suivi d'une GMSI au CHRU de Lille ; 9,5% ont évolués vers une hémopathie maligne et 90,5% n'ont pas eu d'évolution péjorative. Ces derniers auraient potentiellement pu bénéficier d'une simple surveillance par le médecin généraliste dès le diagnostic de GMSI. L'adressage au spécialiste pourrait n'être que secondaire à un signe péjoratif d'emblée au diagnostic ou à une évolution péjorative de la GMSI, constatée au cours de la surveillance clinique et biologique, pour laquelle une prise en charge spécialisée serait donc nécessaire.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Thierry FACON

Asseseurs : Monsieur le Professeur Ibrahim YAKOUB-AGHA

Monsieur le Docteur Xavier LELEU (directeur de thèse)

Monsieur le Docteur Denis DELEPLANQUE

