Synthèse

Ann Biol Clin 2012 ; 70 (3) : 251-61

Synthèse sur la prise en charge des gammapathies monoclonales en biochimie : des recommandations à la pratique quotidienne

Recommendations for the management of monoclonal gammopathies in biochemistry

Jean-Baptiste Oudart[1,2]
François-Xavier Maquart[1,2]
Laurent Ramont[1,2]

[1] Laboratoire central de biochimie, CHU de Reims

[2] Laboratoire de biochimie médicale, Université de Reims Champagne-Ardenne, Faculté de médecine, Reims
<lramont@chu-reims.fr>

Résumé. Le myélome multiple (MM) est une hémopathie maligne précédée dans la quasi-totalité des cas d'un état transitoire "pré-myélomateux" dont les principaux représentants sont la gammapathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI) et le MM asymptomatique. Le biologiste joue un rôle important dans le diagnostic au sens large des gammapathies monoclonales allant du diagnostic initial jusqu'au suivi. De nombreuses recommandations nationales et internationales ont été publiées ces dernières années, en particulier de la Haute autorité de santé (HAS) et de l'*International myeloma working group* (IMWG). L'HAS a édité un guide détaillant l'ensemble de la prise en charge du patient atteint de MM. Ces recommandations font actuellement référence en France. L'IMWG propose des recommandations pour un dépistage précoce de ces pathologies, permettant de diagnostiquer la quasi-totalité des gammapathies monoclonales, ce qui n'est pas sans poser des problèmes, avec un coût important de ce dépistage pour le patient, faisant entre autre appel à un dosage de chaînes légères coté hors nomenclature et non recommandé par l'HAS. Il n'existe pas de recommandations nationales à l'heure actuelle sur un éventuel dépistage des pathologies "pré-myélomateuses". Il existe donc des différences entre les recommandations nationales et internationales, ce qui n'est pas sans mettre parfois en difficulté cliniciens et biologistes. En l'absence de recommandations précises sur certains points, un dialogue entre clinicien et biologiste est plus que jamais capital pour permettre une prise en charge optimale du patient présentant une gammapathie monoclonale, en particulier pour l'établissement d'un diagnostic difficile.

Mots clés : *gammapathie monoclonale, myélome, recommandations HAS, recommandations IMWG*

Abstract. Multiple myeloma (MM) is a hematologic malignancy most frequently preceded by a transient state called "pre-myeloma", whose main representatives are the Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (MGUS) and asymptomatic MM. The biologist has an important role in the diagnosis of monoclonal gammopathy, from initial diagnosis to monitoring. Many national and international recommendations have been published in recent years, particularly that of the National Health Authority (HAS) and of the International Myeloma Working Group (IMWG). The HAS published a guide detailing all of the management of patients with MM. These recommendations are currently restricted to France. The IMWG made recommendations for early screening of these diseases, aiming to diagnose almost all of the monoclonal gammopathies. This is not without problems, with a significant cost to the patient, particularly for the expensive serum-free light chain measurement, not

Article reçu le 6 décembre 2011,
accepté le 2 février 2012

Tirés à part : L. Ramont

doi:10.1684/abc.2012.0698

recommended by the HAS. In France, there are no national guidelines for the detection of pre-myeloma pathologies. In the absence of specific recommendations for these cases, the dialogue between clinician and biologist is even more crucial for the optimal management of patients with monoclonal gammopathy, particularly for establishing a difficult diagnosis.

Key words: *monoclonal gammapathy, myeloma, recommendations HAS, recommendations IMWG*

Le myélome multiple (MM) est une hémopathie maligne due à une prolifération initialement médullaire d'un clone plasmocytaire. Il se caractérise par une synthèse d'immunoglobulines complètes ou de fragments en quantité variable. Il appartient à la famille des gammapathies monoclonales. La quasi-totalité des MM est précédée d'un état transitoire "pré-myélomateux" dont les principaux représentants sont la gammapathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI) et le MM asymptomatique [1, 2]. Le biologiste joue un rôle important dans le diagnostic au sens large des gammapathies monoclonales. Il ne se limite pas au diagnostic positif initial de la pathologie, mais participe également à l'établissement du diagnostic différentiel, du stade de la maladie et donc du pronostic qui en découle. Le biologiste intervient également dans le suivi des patients.

Les gammapathies ont fait l'objet ces dernières années de nombreuses recommandations nationales et internationales, en particulier de la Haute autorité de santé (HAS) [3, 4], de l'*International myeloma working group* (IMWG) [5-7], et de l'*European society for medical oncology* (ESMO) [8]. Ces recommandations concernent l'ensemble de la prise en charge du patient, de la découverte de la maladie à la gestion des complications et du traitement.

Nous évoquerons, après un bref rappel historique et épidémiologique, les principales circonstances cliniques et biologiques de découverte d'une gammapathie. Puis nous ferons le point sur la prise en charge biologique des gammapathies "pré-myélomateuse" et du MM, selon les dernières recommandations nationales et internationales. Dans un second temps, nous étudierons l'apport de la biologie dans les différents critères diagnostiques d'un MM et le diagnostic différentiel avec les principaux états "pré-myélomateux". Nous ferons le point sur les différentes classifications pronostiques actuellement employées, selon les recommandations internationales.

Historique

La première description clinique de MM fut réalisée en 1844 par Samuel Solly [9]. Le second cas probable fut décrit en 1847 par le docteur Henry Bence Jones (1813-1873) [10]. Le médecin traitant, le docteur McIntyre, prescrivit au patient un prélèvement urinaire à la recherche d'albuminurie. Les urines devinrent troubles en les chauffant, avec apparition d'un précipité entre 40 °C et 60 °C qui disparut à ébullition. Ce précipité réapparut lorsque la température diminua. Il correspondait à la première description des chaînes légères d'immunoglobulines. Cette découverte fut publiée dans *The Lancet* en 1847 par le docteur Bence Jones et prit le nom de protéinurie de Bence Jones. Le terme de myélome multiple fut utilisé pour la première fois en 1873, par un médecin russe le docteur J. Von Rustizky qui travaillait dans le laboratoire du docteur Von Recklinghausen [11]. Une description clinique précise du MM intervint quelques années plus tard en 1889 [12]. Elle est l'œuvre d'un médecin tchèque, le professeur Otto Kahler (1849-1893), le premier à associer la protéinurie de Bence Jones et le MM. Quelques années plus tard en 1956, deux médecins, Korngold et Lipari [13], isolèrent deux protéines au sein des protéines de Bence-Jones et les relièrent aux gammaglobulines sériques en utilisant des techniques d'immunodiffusion. En hommage à cette découverte, les deux protéines identifiées portent les initiales de ces deux chercheurs : la chaîne légère Kappa (Korngold) et Lambda (Lipari). L'adaptation et la modernisation de techniques, telles que l'électrophorèse (1939), l'immunoélectrophorèse (1953) et l'immunofixation (IF) (1964) ont facilité grandement le diagnostic du MM et le suivi des patients en routine. Les premiers traitements du MM furent disponibles à la fin des années 1950. La première classification fut proposée en 1975 par Salmon et Durie [14, 15]. Elle est encore très utilisée à ce jour. Depuis le début des années 2000, le nombre de recommandations sur la prise en charge biologique des gammapathies monoclonales augmente.

Place de la biologie dans le dépistage et le suivi des gammapathies monoclonales « pré-myélomateuses »

Épidémiologie

L'incidence des gammapathies monoclonales est supérieure à 3 % dans la population de 50 ans et plus [3, 16], et augmente avec l'âge, ce qui en fait un problème important de santé publique. Le MM ne représente qu'une faible proportion de ces gammapathies (environ 18 %). La GMSI

et le MM asymptomatique représentent plus de 60 % de ces pathologies et sont par définition complètement asymptomatiques [17].

Importance du dépistage et du suivi des patients porteurs de gammapathie monoclonale asymptomatique

Certaines études récentes ont montré une augmentation du risque de fracture ou de thrombose veineuse profonde chez les patients atteints de GMSI. Elles montrent également une tendance à l'augmentation de la mortalité par cancers, infections bactériennes, maladies rénales, hépatiques ou cardiopathies ischémiques.
Compte tenu de leur incidence, et des potentielles complications de ces pathologies, les GMSI vont nécessiter un dépistage dans la population générale et un suivi des patients, qui seront différents du bilan biologique initial à effectuer lors de la découverte d'une gammapathie monoclonale [18].

Bilan biologique de dépistage

De nombreux examens biologiques sont disponibles pour aider au diagnostic de gammapathie monoclonale. L'enjeu principal est de définir la meilleure stratégie de dépistage de ces pathologies, en particulier chez les sujets asymptomatiques.
En 2009, une étude réalisée sur une cohorte de 1 877 patients compare la sensibilité de différentes combinaisons d'examens biologiques pour le diagnostic positif de gammapathie monoclonale [17, 19]. L'association d'une électrophorèse des protéines sérique (EPS) et d'un dosage des chaînes légères libres sériques (CLL) permet 94 % de diagnostic positif de l'ensemble de ces pathologies. Par comparaison, la combinaison EPS, IF des protéines sériques et IF des protéines urinaires donne une sensibilité de 97 % *(tableau 1)*.
Pour Katzmann [19], le dépistage d'une gammapathie monoclonale fait appel à l'association d'une EPS et d'un dosage des CLL avec le calcul du ratio κ/λ. Pour cet auteur, ces examens apparaissent comme ayant le meilleur rapport sensibilité, coût, simplicité de réalisation. En 2009, l'IMWG recommande de réaliser conjointement une EPS, une IF et un dosage des CLL sériques pour le dépistage des gammapathies monoclonales [5] *(figure 1)*. Actuellement en France, le dosage sérique des CLL (recommandé par l'IMWG et non recommandé par HAS) est coté BHN 150, et par conséquent non remboursé par la sécurité sociale. Le coût de cet examen (40,50 euros en 2011) est donc supporté par le patient. Ceci pose nécessairement la question de sa prescription chez un patient asymptomatique.
Les recommandations de l'IMWG ne préconisent pas de réaliser des explorations urinaires lors du dépistage, compte tenu des difficultés à obtenir un recueil fiable des urines des 24 heures chez un patient non hospitalisé. Des explorations urinaires seront néanmoins réalisées lors du bilan initial des gammapathies monoclonales [6, 20].
À l'heure actuelle, il n'y a pas de recommandations de l'HAS concernant la stratégie de dépistage des gammapathies monoclonales asymptomatiques. Compte tenu de l'augmentation de l'incidence de ces pathologies et du vieillissement de la population, l'établissement d'une démarche diagnostique claire apparaît cependant comme une priorité pour ces prochaines années.

Diagnostic des différentes gammapathies monoclonales

Les différentes formes cliniques des gammapathies monoclonales et l'attitude thérapeutique qui en découle sont largement influencées par des paramètres biologiques. Il existe 3 critères diagnostiques essentiels pour le diagnostic positif et différentiel des pathologies plasmocytaires : la mise en évidence d'une immunoglobuline monoclonale sérique ou urinaire, l'existence d'une plasmocytose médullaire significative, et la présence de signes cliniques ou biologiques pouvant être directement imputables à un MM. Ce caractère symptomatique du MM est actuellement déterminé par les critères CRAB [20]. L'acronyme CRAB est défini par les 4 paramètres suivants : C pour calcémie (> 3 mmol/L), R pour insuffisance rénale (créatininémie > 173 µmol/L), A pour anémie (hémoglobinémie < 100 g/L), B pour "bone", atteinte osseuse à type de lésions lytiques, ostéoporose sévère ou fractures pathologiques.
Ces 4 critères dont trois sont biologiques entrent dans la définition des GMSI, des MM asymptomatiques, et des MM symptomatiques (*tableau 2*).

Tableau 1. Sensibilité des différentes associations d'examens biologiques pour le dépistage d'une gammapathie monoclonale, d'après Katzmann *et al.* [17].

Examens réalisés	EPS + IFS + IF urinaire	EPS + CLL + IFS	EPS + CLL	EPS	CLL
Ensemble des gammapathies monoclonales	97 %	97,4 %	94,3 %	79 %	74,3 %
MM	98,7 %	100 %	100 %	87,6 %	96,8 %
MM asymptomatique	100 %	100 %	99,5 %	94,2 %	81,2 %
GMSI	100 %	97,1 %	88,7 %	81,9 %	42,4 %

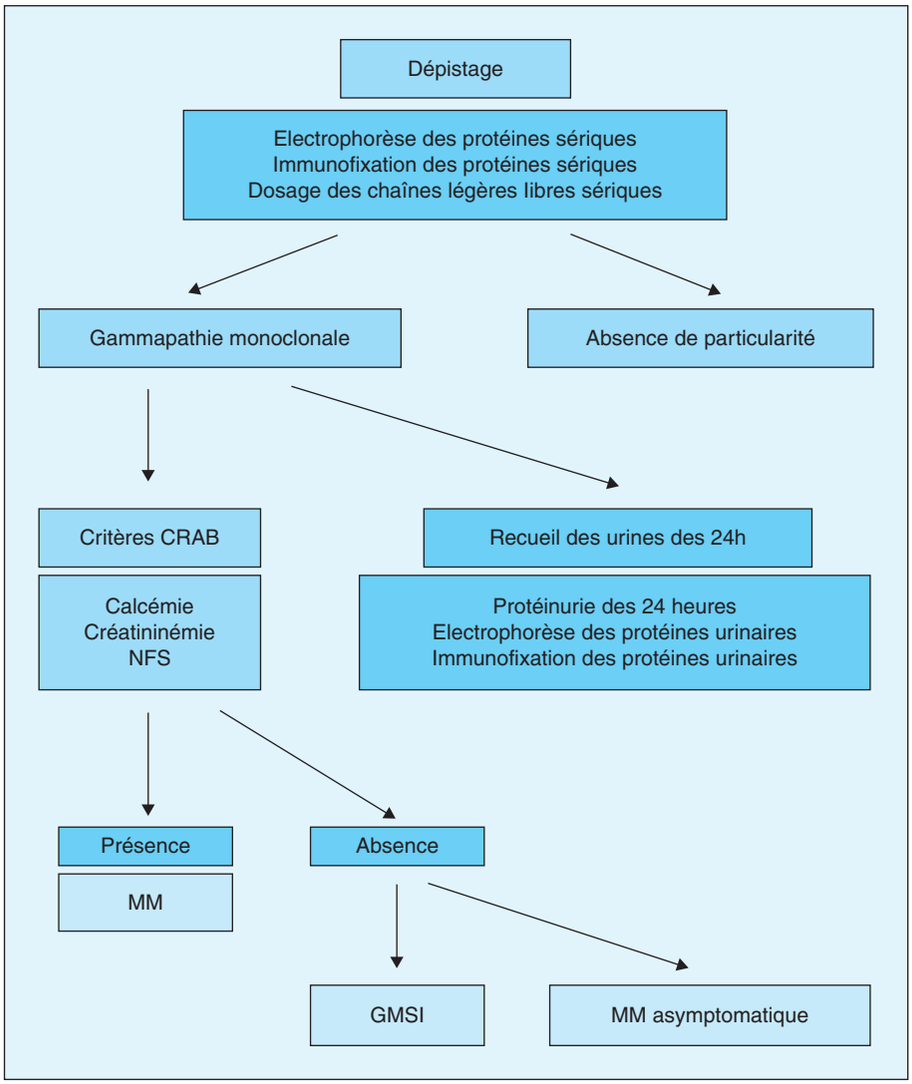

Figure 1. Recommandations de l'IMWG 2010 pour le diagnostic positif des gammapathies monoclonales [5, 6].

Tableau 2. Critères diagnostiques des différentes formes cliniques de gammapathies monoclonales d'après Kyle *et al.* [25].

Stade	**Définition**
GMSI	Les 3 critères suivants sont présents : - Immunoglobuline monoclonale sérique < 30 g/L si IgG - Plasmocytose médullaire < 10 % - Absence de lésions organiques attribuables aux plasmocytes dystrophiques (évaluées par l'absence de critères CRAB)
MM asymptomatique	- Immunoglobuline monoclonale sérique ≥ 30 g/L si IgG ou IgA - **et/ou** plasmocytose médullaire ≥ 10 % - Absence de lésions organiques attribuables aux plasmocytes dystrophiques (évaluées par l'absence de critères CRAB)
MM symptomatique	- Immunoglobuline monoclonale détectée dans le sérum et/ou dans les urines - **et/ou** plasmocytose médullaire ≥ 10 % - Présence de lésions organiques attribuables aux plasmocytes dystrophiques (présence de critères CRAB)

La gammapathie monoclonale de signification indéterminée

Généralités

L'acronyme GMSI, largement utilisé, provient de l'anglais *monoclonal gammapathy of undetermined significance* (MGUS). Sa définition est fortement liée aux examens biologiques.

Facteurs de risque de développer une GMSI

Différents facteurs de risque présumés ont été identifiés : antécédent familial au premier degré de GMSI ou de MM [21] ; ethnie africaine [22] (alors que l'incidence est réduite dans la population japonaise [23]) ; exposition à des rayonnements ionisants [23] ou des toxiques chimiques, comme les pesticides [22].

Classification et risque de transformation en MM

Le risque de transformation en MM est globalement estimé à 1 % par an, mais varie considérablement d'un patient à l'autre [24]. Pour évaluer cette probabilité de transformation, deux classifications ont été proposées. Celle de l'IMWG utilise 3 critères biochimiques : la concentration de l'immunoglobuline monoclonale < 15 g/L, le type d'immunoglobuline monoclonale (IgG) et le ratio des CLL κ/λ compris entre 0,26 et 1,65. Le risque relatif de transformation en MM varie de 1 à 20,8 en fonction de ces 3 paramètres biologiques (*tableau 3*). Le groupe Pethema propose quant à lui d'utiliser des méthodes de cytométrie en flux pour caractériser les plasmocytes médullaires [24]. En 2010, des recommandations de l'IMWG ont été éditées pour la prise en charge spécifique des GMSI [5]. Il n'y a pas d'indication à un traitement médicamenteux dans la GMSI. Ces recommandations internationales ont précisé la fréquence et le type de suivi des patients en fonction du risque de transformation en MM [5] (*figure 2*). Actuellement, il n'existe pas de recommandations de l'HAS spécifiques du suivi des GMSI.

Le myélome multiple asymptomatique

Généralités

Le MM asymptomatique est une gammapathie monoclonale appartenant aux pathologies "pré-myélomateuses". Il se différencie du MM par l'absence de manifestations clinico-biologiques entrant dans les critères CRAB. Le principal risque est la progression en MM symptomatique, bien supérieur à celui des GMSI.

Risque de transformation en MM

Le risque cumulé de progression est de 51 % à 5 ans, 66 % à 10 ans et 73 % à 15 ans [25], pour une médiane de survie estimée à 4,8 ans. Les principaux facteurs augmentant de manière significative la probabilité de progression du MM asymptomatique sont biologiques : une concentration de la protéine monoclonale au moment du diagnostic ≥ 30 g/L, la présence d'une plasmocytose médullaire ≥ 10 % au moment du diagnostic, le ratio des chaînes légères κ/λ ≤ 0,125 ou ≥ 8 [5].
Selon l'IMWG [5], le caractère asymptomatique ne doit pas conduire à l'instauration d'un traitement chez ces patients. Le bilan biologique initial sera plus complet et la surveillance plus étroite (*figure 3*) que lors de la découverte d'une GMSI (*figure 2*). À ce jour, l'HAS n'a pas édité de recommandations concernant spécifiquement le suivi du MM asymptomatique.

Le myélome multiple

Épidémiologie

Les principales données épidémiologiques françaises sont recueillies conjointement par l'Institut de veille sanitaire (InVS) et l'Institut national du cancer (INCa). Le MM constitue, avec 5 500 nouveaux cas par an en France, la seconde cause d'hémopathies malignes après les lymphomes, ce qui représente environ 1,5 % de l'ensemble des cancers.
La projection pour 2010 est estimée à 5 450 cas. Le sexe ratio est de 1,18 homme pour 1 femme. Le MM est, au même titre que le mélanome chez l'homme et le cancer du poumon chez la femme, un des rares cancers dont l'incidence et la mortalité augmentent conjointement en France.

Tableau 3. Classification des différents stades des GMSI en fonction du risque de transformation en MM d'après Rajkumar *et al.* [26].

Groupes de patients	Risque relatif de transformation
Risque faible de transformation : Immunoglobuline monoclonale < 15 g/L Type d'immunoglobuline : IgG Ratio κ/λ compris entre 0,26 et 1,65	1
Risque intermédiaire faible (1 critère absent)	5,4
Risque intermédiaire élevé (2 critères absents)	10,1
Risque élevé (3 critères absents)	20,8

Principales circonstances de découverte d'un MM

Les circonstances de découverte d'un MM sont nombreuses et polymorphes. Il faut savoir évoquer le diagnostic dans de nombreuses situations médicales courantes, parfois banales et très aspécifiques [26].

Manifestations cliniques

Dans la majorité des cas, les douleurs osseuses diffuses et chroniques sont au premier plan. Les principales localisations sont rachidiennes, puis viennent les côtes et les os longs. La découverte d'un MM peut également se faire au décours d'un événement aigu comme une fracture osseuse, des signes neurologiques, une insuffisance rénale. Le tassement vertébral est une manifestation classique : il se produit en l'absence de facteur déclenchant. Un aspect radiographique peut évoquer une pathologie maligne avec une lyse osseuse marquée.

Manifestations biologiques

Certains MM sont découverts suite à des anomalies biologiques. La principale anomalie biologique conduisant à le suspecter est une augmentation de la vitesse de sédimentation (VS) à la première heure, contrastant avec l'absence de syndrome inflammatoire biologique et en particulier une protéine C réactive (CRP) normale. Un tableau

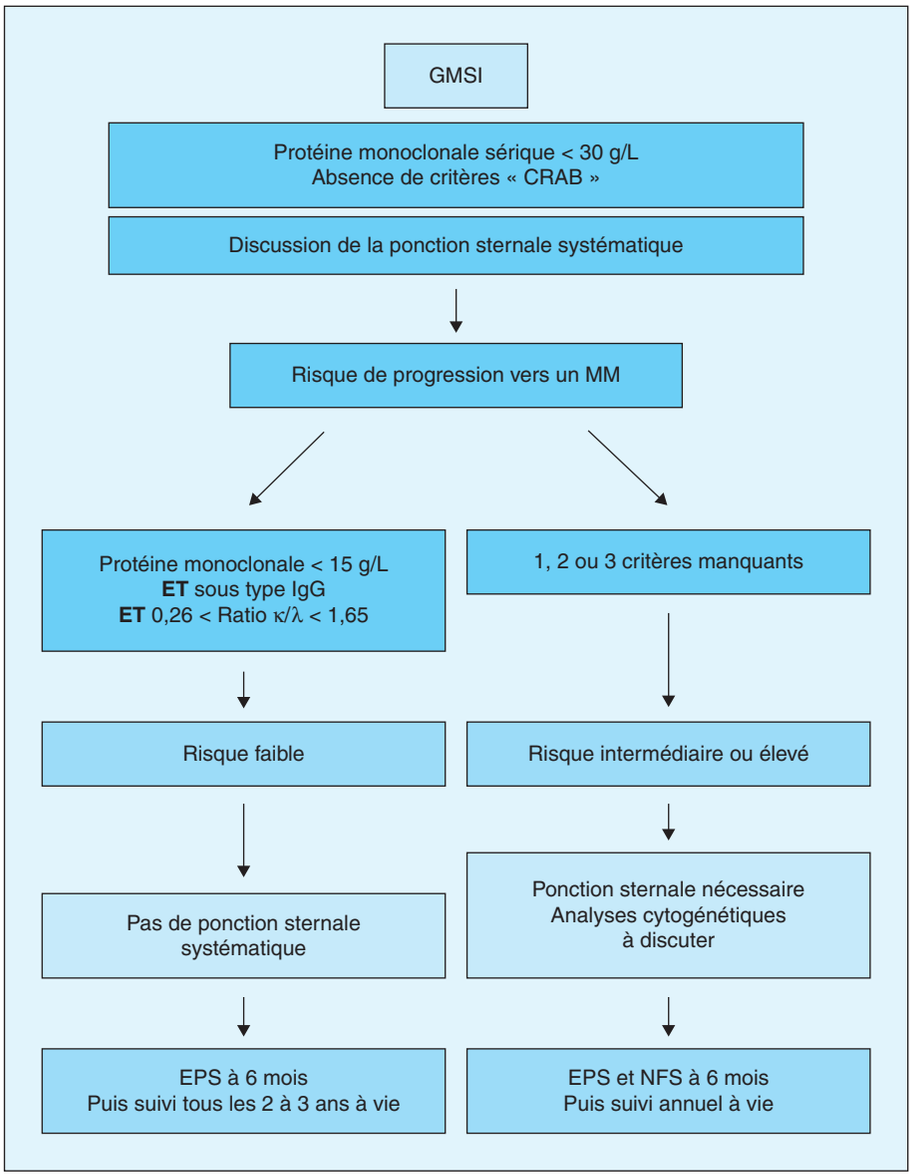

Figure 2. Recommandations de l'IMWG 2010 pour la classification et le suivi des GMSI [5].

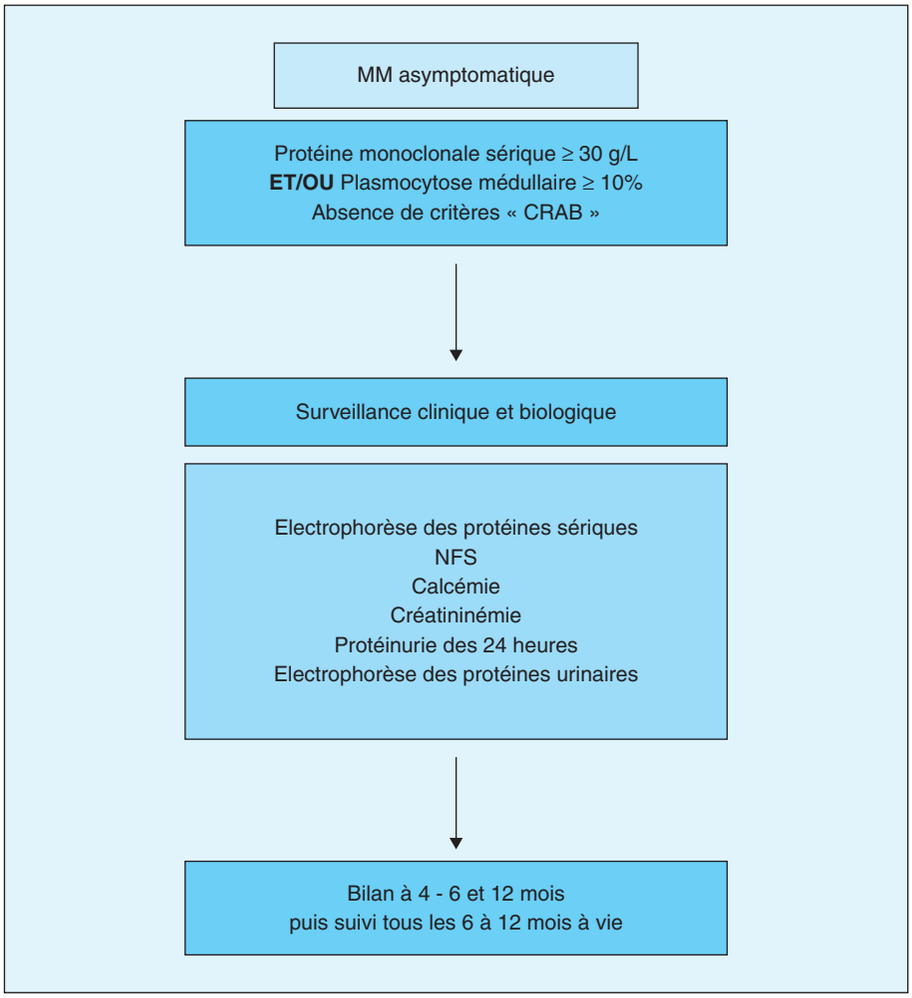

Figure 3. Synthèse des recommandations de l'IMWG pour la classification et le suivi des MM asymptomatiques.

d'hypercalcémie peut être une circonstance de découverte d'un MM. D'autres circonstances biologiques doivent faire évoquer le diagnostic, en particulier la présence d'une hyperprotéinémie, ou la découverte fortuite d'une bande mince suite à la réalisation d'une EPS pour une toute autre indication.

Un MM est très souvent diagnostiqué lors du suivi d'une pathologie "pré-myélomateuse", en particulier une GMSI, un MM asymptomatique ou un plasmocytome solitaire.

Critères diagnostiques du myélome

Le diagnostic du myélome est clinico-biologique et répond à une définition précise : la présence d'une immunoglobuline monoclonale sérique ou urinaire, et/ou une plasmocytose médullaire ≥ 10 %, et/ou la présence de lésions organiques directement attribuables aux plasmocytes dystrophiques (selon les critères CRAB).

Le bilan biologique du patient atteint de MM ne se limite pas au diagnostic initial positif de la pathologie. Les données biochimiques et cytologiques permettent la classification des patients en différents groupes dont découle directement la prise en charge thérapeutique et le suivi des malades. Il existe plusieurs classifications permettant d'évaluer le pronostic du MM et de guider la décision thérapeutique. Chacune possède ses avantages et ses inconvénients : en pratique courante, chaque patient est donc confronté aux principales classifications internationales existantes.

Facteurs et classifications pronostiques du MM

La classification de Salmon et Durie a été proposée en 1975 pour permettre de guider le traitement des patients [14, 15]. Elle est encore aujourd'hui largement utilisée (*tableau 4*).

En 2005, un score pronostique international du MM a été proposé [27]. L'*International staging system* (ISS) est basé

Tableau 4. Classification de Salmon et Durie d'après Salmon [14].

Stade	Critères	Masse tumorale
I	Ensemble des critères présents : Hémoglobinémie > 100 g/L Calcémie < 3 mmol/L Concentration de l'immunoglobuline monoclonale faible : Ig G < 50 g/L Ig A < 30 g/L Chaînes légères urinaires < 4 g/24h Absence de lésions osseuses	Faible $< 0{,}6 \times 10^{12}$ cellules/m^2
II	Absence des critères du stade I et III	Intermédiaire
III	Présence d'au moins un critère parmi : Hémoglobinémie < 85 g/L Calcémie > 3 mmol/L Concentration de l'immunoglobuline monoclonale élevée : Ig G > 70 g/L Ig A > 50 g/L Chaînes légères urinaires > 12 g/24h Présence d'au moins 3 lésions osseuses	Forte $> 1{,}2 \times 10^{12}$ cellules/m^2
Sous-classification	A : fonction rénale normale B : insuffisance rénale (créatininémie > 180 µmol/L)	

sur 2 critères biochimiques qui sont corrélés à la médiane de survie des patients (*tableau 5*). Il est très largement utilisé à ce jour. La β2-microglobuline sérique est utilisée dans ce cadre comme marqueur de masse tumorale. Le second critère est l'albuminémie.

L'analyse de la littérature met en évidence les différents avantages à utiliser ce score ISS.

Il est simple à calculer avec seulement deux paramètres biochimiques : un seul prélèvement est nécessaire, sa reproductibilité est supérieure à celle de la classification de Salmon et Durie et il est bien corrélé à la médiane de survie des patients.

Ces deux classifications pronostiques sont actuellement largement utilisées au quotidien et apparaissent comme complémentaires. Chacune utilise quasi exclusivement des paramètres biologiques, ce qui renforce d'autant la place de la biologie dans la prise en charge du MM.

Depuis quelques années une nouvelle approche de cytogénétique moléculaire a été développée. L'IMWG a publié une première classification moléculaire en 2009 [28]. Actuellement de nombreuses études sont en cours pour corréler les différentes anomalies génétiques retrouvées dans les plasmocytes dystrophiques à différents facteurs tels que l'évolution de la maladie, la réponse au traitement ou la survie.

Recommandations de l'HAS de décembre 2010 (tableau 6)

Le bilan biologique réalisé devant une suspicion de MM doit comporter selon l'HAS [3] : un bilan biologique de première intention, un bilan complémentaire, un bilan de confirmation du diagnostic et un bilan biologique pré-thérapeutique.

Le bilan biologique de première intention comprend les éléments suivants.

Un dosage des protéines plasmatiques est réalisé pour rechercher une augmentation secondaire à la présence d'une immunoglobuline monoclonale. Une électrophorèse des protéines sériques sera effectuée en première intention. Différents profils de migration des protéines peuvent orienter vers une gammapathie monoclonale. Une hyperprotéinémie et une bande mince, secondaire à la présence d'une immunoglobuline monoclonale, une hypo-gammaglobulinémie isolée, une bande mince dans la zone des bêta- ou des alpha2-globulines peuvent également être rencontrées. L'IF des protéines sériques permet de déterminer le type de chaîne lourde et/ou de chaîne légère en cause. L'absence de bande mince à l'électrophorèse ne doit pas conduire à écarter le diagnostic de gammapathie monoclonale, en particulier en cas de contexte clinique évocateur. Un dosage pondéral des immunoglobulines peut compléter cette approche quantitative, mais la réalisation de cet examen n'est pas recommandée par l'HAS. La découverte d'une protéinurie (> 150 mg/24h) doit, en cas de suspicion de MM, faire pratiquer une électrophorèse des protéines urinaires (EPU).

Le bilan biologique complémentaire comprendra : une numération formule sanguine (NFS) à la recherche d'une anémie, une numération plaquettaire à la recherche d'une thrombopénie, une formule sanguine qui pourra mettre en évidence des anomalies quantitatives et qualitatives de la répartition des leucocytes, un dosage de la calcémie plasmatique qui va permettre la classification du MM par le biais des critères CRAB, une albuminémie et une créatininémie à la recherche d'une atteinte rénale.

Le bilan biologique de confirmation du diagnostic nécessitera la réalisation d'un myélogramme. Celui-ci est un élément-clé du diagnostic de gammapathie monoclonale. Il nécessite une aspiration médullaire, réalisée par ponction sternale ou iliaque (par voie antérieure ou postérieure). C'est un geste invasif nécessitant des conditions d'asepsie strictes. C'est un examen de référence du diagnostic de MM, de MM asymptomatique et de GMSI. Il permet d'apprécier le degré d'infiltration plasmocytaire médullaire, en termes quantitatifs et qualitatifs. La présence de plasmocytes dystrophiques et une augmentation du pourcentage de plasmocytes entrent dans le diagnostic positif, mais également dans le diagnostic différentiel de ces gammapathies monoclonales.

Tableau 5. Score pronostique international (ISS) d'après Greipp *et al.* [27].

Stades	Critères	Médiane de survie
I	β2-microglobuline sérique < 3,5 mg/L et Albumine sérique ≥ 35 g/L	62 mois
II	β2-microglobuline sérique < 3,5 mg/L et albumine sérique < 35 g/L ou 3,5 mg/L < β2-microglobuline sérique < 5,5 mg/L	44 mois
III	β2-microglobuline sérique ≥ 5,5 mg/L	29 mois

Tableau 6. Synthèse des recommandations de l'HAS 2010 pour le diagnostic biologique du MM.

Bilan biologique initial et complémentaire	Bilan préthérapeutique
Créatininémie	25-hydroxyvitamine D
Calcémie	β2-microglobuline sérique
Protéinémie	Albuminémie
Albuminémie	
Numération formule sanguine	
Protéinurie des 24 heures	
Électrophorèse des protéines sériques	
Électrophorèse des protéines urinaires *	
Immunofixation des protéines sériques **	
Immunofixation des protéines urinaires **	

* L'électrophorèse des protéines urinaires sera réalisée en cas de protéinurie > 150 mg/24h ; ** L'immunofixation sera réalisée en cas de bande mince retrouvée au niveau électrophorétique.

En pratique courante, la décision de réaliser un myélogramme est prise par le clinicien à partir d'un faisceau d'arguments. La suspicion clinique reste l'élément fort du choix de réaliser un myélogramme. Les résultats du bilan biologique viennent en complément, principalement les résultats de l'électrophorèse des protéines sériques.
Le bilan biologique pré-thérapeutique doit associer un dosage de la 25-hydroxyvitamine D (25-OH D2 et D3) pour dépister une carence en vitamine D, un dosage de la β2-microglobuline sérique utilisé principalement dans l'établissement du score ISS [27], un dosage d'albuminémie utilisé pour le calcul de la calcémie corrigée et pour l'établissement du score ISS.
Outre ces recommandations de l'HAS, certains auteurs préconisent un dosage de la CRP pour rechercher un syndrome inflammatoire. La place du dosage des CLL d'immunoglobulines n'est pas clairement établie.

Place du dosage des chaînes légères libres d'immunoglobulines sériques

Les CLL sont produites par les lymphocytes B activés et les plasmocytes. La production des chaînes légères d'immunoglobulines est supérieure à celle des chaînes lourdes, expliquant la présence de CLL dans le plasma. La chaîne légère κ représente environ 2/3 des CLL totales. La quantité produite quotidiennement est estimée à 0,5 à 1 g [29]. Leur demi-vie sérique ne dépasse pas 2 à 4 heures pour les CLL κ et 3 à 6 heures pour les CLL λ. Elles sont ultrafiltrées au niveau glomérulaire, réabsorbées et métabolisées au niveau du tubule proximal rénal. Le seuil de saturation du métabolisme tubulaire, estimé à 10 à 30 g/jour, est très élevé comparé à la production journalière. La présence de grandes quantités de CLL sériques est donc nécessairement secondaire à une augmentation importante de la production ou à une diminution du métabolisme rénal [6]. La CLL κ est principalement retrouvée sous forme de monomères et la CLL λ sous forme de dimères, ce qui explique leurs migrations électrophorétiques différentes.

Techniques de dosage

En 2001, une nouvelle technique immunologique, utilisant deux anticorps polyclonaux de mouton, a été développée. La détection est néphélémétrique par mesure de la cinétique d'augmentation de la lumière diffusée à partir des complexes antigènes-anticorps. L'un des avantages de cette technique immuno-néphélémétrique est sa grande sensibilité. Elle est bien supérieure à celle des autres méthodes utilisées dans le diagnostic positif du MM, comme l'EPS ou l'IF des protéines sériques. Lors de la validation biologique des résultats, il convient de rester vigilant face à un résultat de CLL supérieur au domaine de mesure, associé à

un résultat de l'autre CLL très faible. Il existe en effet un risque de faux négatif par excès d'antigène entraînant "un effet crochet".

Place de ce dosage dans la prise en charge des gammapathies

Le ratio des CLL sériques κ/λ est maintenant largement reconnu dans la littérature comme un facteur pronostique indépendant dans les GMSI [30], le MM asymptomatique [25] et le plasmocytome solitaire [31]. Il est donc nécessaire de préciser la place de ce dosage dans la démarche diagnostique, pronostique et thérapeutique des gammapathies monoclonales. Il existe de nombreuses publications à ce sujet. Les recommandations nationales de l'HAS et internationales de l'IMWG sont présentées ci-dessous.

Recommandations de l'HAS 2006

Les recommandations de l'HAS de décembre 2006 [4] sur le dosage sérique des CLL retiennent les 5 indications suivantes :
- Suivi du MM à chaînes légères ;
- Suivi des MM non- ou pauci-sécrétants ;
- Suivi des plasmocytomes ;
- Diagnostic et suivi des amyloses AL ;
- Suivi des maladies de dépôt de chaînes légères.

Recommandations de l'IMWG 2009

L'IMWG a publié en 2009 de nouvelles recommandations de prescription du dosage de CLL dans le MM et les pathologies apparentées [6]. Quatre principales indications ont été retenues pour ce dosage :
– Suspicion d'une gammapathie monoclonale en association avec l'EPS et l'IFS ;
– Facteur pronostique du MM et de l'ensemble des gammapathies apparentées ;
– Suivi quantitatif des patients présentant un MM pauci-sécrétant ;
– Utilisation du ratio κ/λ dans certaines circonstances comme critère de réponse au traitement [32].
Au total, il existe donc des différences très marquées entre les recommandations internationales de l'IMWG et celles de l'HAS.

Conclusion

Le MM est une hémopathie dont l'incidence et la mortalité progressent actuellement en France. Il est précédé d'un état "pré-myélomateux" représenté par la GMSI et le MM asymptomatique. Le diagnostic initial de ces pathologies "pré-myélomateuses", par définition asymptomatiques, peut être délicat. Le diagnostic positif de ces gammapathies monoclonales fait appel, en complément de l'examen clinique complet du patient et des examens radiologiques, à un bilan biologique. L'IMWG recommande un dépistage basé sur l'association EPS, IF et dosage des CLL sériques, permettant de diagnostiquer la quasi-totalité des gammapathies monoclonales [6]. Ces recommandations ne sont pas toutefois sans poser des problèmes, avec un coût pour le patient important lié au dosage de chaînes légères, actuellement non remboursé. La découverte d'une anomalie de l'un de ces examens faisant réaliser un bilan complet, les explorations urinaires ne seront réalisées que dans un second temps. Il n'existe pas de recommandations nationales à l'heure actuelle sur la mise en évidence d'un éventuel dépistage de la population et pour la prise en charge spécifique des pathologies "pré-myélomateuses".
Dans le cas du MM, les recommandations de l'HAS publiées en décembre 2010 [3] font référence en France. La place du dosage des CLL sériques fait également l'objet de recommandations de l'HAS [4].
Concernant le bilan initial à réaliser en cas de suspicion de gammapathie monoclonale, on soulignera qu'il existe des différences importantes entre les recommandations de l'HAS et celle de l'IMWG, ce qui n'est pas sans mettre parfois en difficulté clinicien et biologiste. En absence de recommandations univoques sur certains points, le dialogue clinico-biologiste est donc plus que jamais capital pour permettre une prise en charge optimale du patient présentant une gammapathie monoclonale, en particulier pour l'établissement d'un diagnostic difficile [33].

Conflits d'intérêts : aucun.

Références

1. Landgren O, Kyke R, Pfeiffer RM, Katzmann JA, Caporaso NE, Hayes RB, *et al*. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma : a prospective study. *Blood* 2009 ; 113 : 5412-7.

2. Weiss BM, Abadie J, Verma P, Howard RS, Kuehl WM. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood* 2009 ; 113 : 5418-22.

3. Haute autorité de santé. ALD n° 30 - Guide médecin sur le myélome multiple 2010. Disponible à partir de URL : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1021489.

4. Haute autorité de santé. Dosage sérique des chaînes légères libres. 2006. Disponible à partir de URL : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_522669.

5. Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, 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 : 1121-7.

6. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, Miguel JS, Ludwig H, Hajek R, *et al*. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia* 2009 ; 23 : 215-24.

7. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, Shaughnessy J, Gutierrez N, Stewart AK, *et al*. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma : spotlight review. *Leukemia* 2009 ; 23 : 2210-21.

8. Harousseau JL, Dreyling M. Multiple myeloma : ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009 ; 20 (Suppl. 4) : 97-9.

9. Solly S. Remarks on the pathology of mollities ossium ; with cases. *Med Chir Trans* 1844 ; 27 : 435-8.

10. Bence-Jones H. Chemical pathology. *Lancet* 1847 ; 50 : 88-92.

11. Von Rustizky J. Multiple Myelom. *Dtsch Z Chir* 1873 ; 3.

12. Kahler O. Zur symptomatologii des multiplen Myeloms ; beobachtung von albumosurie. *Prag med wochenschr* 1889 ; 14.

13. Korngold L, Lipari R. Multiple-myeloma proteins. III. The antigenic relationship of Bence Jones proteins to normal gammaglobulin and multiple-myeloma serum proteins. *Cancer* 1956 ; 9 : 262-72.

14. Salmon SE, Durie BG. Cellular kinetics in multiple myeloma. A new approach to staging and treatment. *Arch Intern Med* 1975 ; 135 : 131-8.

15. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 1975 ; 36 : 842-54.

16. Landgren O. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering myeloma : new insights into pathophysiology and epidemiology. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010 ; 2010 : 295-302.

17. Katzmann JA. Screening panels for monoclonal gammopathies : time to change. *Clin Biochem Rev* 2009 ; 30 : 105-11.

18. Kristinsson SY, Björkholm M, Andersson TM, Eloranta S, Dickman PW, Goldin LR, *et al*. Patterns of survival and causes of death following a diagnosis of monoclonal gammopathy of undetermined significance : a population-based study. *Haematologica* 2009 ; 94 : 1714-20.

19. Katzmann JA, Kyle RA, Benson J, Larson DR, Snyder MR, Lust JA, *et al*. Screening panels for detection of monoclonal gammopathies. *Clin Chem* 2009 ; 55 : 1517-22.

20. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 2009 ; 23 : 3-9.

21. 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.

22. 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.

23. 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.

24. Pérez-Persona E, Vidriales MB, Mateo G, García-Sanz R, Mateos MV, de Coca AG, *et al*. New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of uncertain significance and smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells. *Blood* 2007 ; 110 : 2586-92.

25. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, Dispenzieri A, Kurtin PJ, Hodnefield JM, *et al*. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 2582-90.

26. Rajkumar SV, Kyle RA. Multiple myeloma : diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2005 ; 80 : 1371-82.

27. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J, *et al*. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 3412-20.

28. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, Shaughnessy J, Gutierrez N, Stewart AK, *et al*. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma : spotlight review. *Leukemia* 2009 ; 23 : 2210-21.

29. Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP, Harvey TC, Drayson MT. Serum test for assessment of patients with Bence Jones myeloma. *Lancet* 2003 ; 361 : 489-91.

30. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, Melton LJ, 3rd, Bradwell AR, Clark RJ, *et al*. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2005 ; 106 : 812-7.

31. Dingli D, Kyle RA, Rajkumar SV, Nowakowski GS, Larson DR, Bida JP, *et al*. Immunoglobulin free light chains and solitary plasmacytoma of bone. *Blood* 2006 ; 108 : 1979-83.

32. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K, *et al*. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006 ; 20 : 1467-73.

33. Oudart JB, Semouma W, Lauer M, Arthuis-Demoulin P, Maquart FX, Ramont L. Pleural effusion in a patient with multiple myeloma. *Clinical Chemistry* 2012 ; sous presse