

À PROPOS DE L'AUTRICE



Alissa Visram, M.D.

La D^{re} Alissa Visram est hématologue à l'Hôpital d'Ottawa et professeure adjointe au Département de médecine. Elle a complété sa formation en hématologie à l'Université Dalhousie, en Nouvelle-Écosse, et son stage postdoctoral en clinique et recherche sur les maladies plasmocytaires à la Clinique Mayo. La D^{re} Visram est titulaire d'une maîtrise en santé publique et en épidémiologie de l'Université Harvard. Elle s'est jointe à la faculté d'Ottawa en septembre 2021 en tant que clinicienne-chercheuse. Sa recherche clinique est centrée sur la compréhension et l'amélioration des résultats de santé des patients atteints de maladies plasmocytaires et sur le développement d'immunothérapies, pour les patients atteints de myélome multiple, qui sont efficaces et qui ont un bon rapport coût/efficacité.

Affiliations de l'autrice :

Département de médecine, Université d'Ottawa,
Institut de recherche de l'Hôpital d'Ottawa, Ontario

LES GAMMAPATHIES MONOCLONALES DE SIGNIFICATION INDÉTERMINÉE ET CLINIQUE

Introduction

La gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI de l'anglais MGUS) est un état précancéreux qui survient lorsque des lymphocytes B clonaux ou des plasmocytes sécrètent une protéine immunoglobuline monoclonale (protéine M). Pour qu'un diagnostic de GMSI soit posé, les patients doivent présenter un envahissement de la moelle osseuse par des cellules clonales inférieur à 10 %, une concentration de protéines M < 30 g/L et aucun signe ou symptôme lié au processus de prolifération clonale.

La GMSI est une affection courante et sa prévalence augmente avec l'âge. Une vaste étude de dépistage en population a montré que la prévalence de la GMSI est d'environ 3 % chez les personnes âgées de plus de 50 ans et qu'elle augmente à 5 % chez les personnes âgées de plus de 70 ans¹. Actuellement, la norme de soins est de ne pas dépister la GMSI. Par conséquent, les patients sont souvent diagnostiqués de manière fortuite au cours d'un bilan pour d'autres affections comorbides. Les patients atteints de GMSI sont, par définition, asymptomatiques et ne nécessitent pas de traitement. La reconnaissance de ce trouble est cependant cliniquement pertinente, car il existe un faible risque (~1 % par an) que la GMSI évolue vers un myélome multiple, un trouble lymphoprolifératif ou une amylose AL systémique à chaînes légères (CL)². Les lignes directrices consensuelles d'experts recommandent par conséquent que les patients diagnostiqués avec une GMSI fassent l'objet d'une surveillance clinique et de

laboratoires tout au long de leur vie afin de détecter tout signe ou symptôme de progression de la maladie³. Il devient de plus en plus reconnu qu'il existe un petit sous-groupe de patients présentant un clone de petites cellules B ou de plasmocytes qui auraient autrement répondu aux critères de GMSI. Ces patients présentent cependant des symptômes cliniques débilissants en raison de lésions organiques causées par les protéines M circulantes. C'est pourquoi le terme « gammopathies monoclonales de signification clinique » (GMSC de l'anglais MGCS) a été introduit, pour différencier ces patients des patients asymptomatiques atteints de GMSI. L'objectif de cette revue est donc de mettre en lumière de manière générale, dans quelles circonstances il convient de rechercher une GMSC lors de l'évaluation d'un patient présentant une protéine monoclonale.

Contrairement au myélome multiple ou au lymphome à cellules B dans lesquels les symptômes sont le plus souvent liés à une prolifération cellulaire clonale incontrôlée entraînant une charge tumorale élevée et la production de protéines M, les cellules clonales latentes des GMSC provoquent des symptômes dus à d'autres mécanismes, notamment à la production de cytokines ou à la production de protéines M toxiques. De multiples mécanismes de lésions tissulaires ont été décrits : par dépôts organisés de protéines M dans les tissus cibles (amylose AL systémique, cryoglobulinémie de type I); par dépôts non organisés de protéines M (maladie à dépôts d'immunoglobulines monoclonales [MIDD], glomérulonéphrite proliférative à dépôts d'immunoglobulines IgG monoclonales [PGMNID]);

auto-réactivité de la protéine M (déficit en inhibiteur de C1 entraînant un œdème de Quincke); neuropathie périphérique associée à l'IgM entraînant une polyneuropathie ataxiante à anticorps anti-MAG [*anti-myelin associated glycoprotein*]); activation de la voie du complément (c.-à-d. glomérulonéphrite à dépôts de C3); ainsi que des lésions médiées par les cytokines (production de facteur de croissance de l'endothélium vasculaire [VEGF] dans le syndrome POEMS [polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, gammopathie monoclonale, modifications cutanées])⁴. Les syndromes cliniques des GMSC peuvent affecter plusieurs organes simultanément. Les organes fréquemment touchés sont les reins, les nerfs et la peau. Lors de l'évaluation des patients présentant une gammopathie monoclonale, on doit procéder à un examen approfondi des systèmes et à un examen physique, ainsi qu'avoir un indice de suspicion élevé afin d'identifier les signaux d'alerte pour diagnostiquer une GMSC (Tableau 1).

Gammopathies monoclonales de signification rénale

Une GMSC qui touche les reins est appelée une gammopathie monoclonale de signification rénale (GMSR de l'anglais MGRS). L'insuffisance rénale étant une manifestation courante du myélome multiple, il est donc important de faire la distinction entre un diagnostic de SMSR et un diagnostic de myélome multiple. L'*International Myeloma Working Group* indique clairement que seule l'insuffisance rénale causée par une néphropathie à cylindres myéломateux est considérée comme un événement rénal définissant le myélome⁵. Toutes les autres causes de lésions rénales dues à des troubles plasmocytaires sont classées dans la catégorie des SMSR. La SMSR est un terme général désignant plusieurs troubles différents qui surviennent lorsque la protéine M cause des lésions rénales et que le clone de cellules B ou de plasmocytes sous-jacent ne répond pas aux critères de traitement en raison d'autres lésions des organes terminaux (y compris les patients atteints d'un myélome multiple indolent ou d'une macroglobulinémie de Waldenström indolente)⁶. Les maladies rénales associées à la SMSR comprennent l'amylose AL; la MIDD; la PGMNID; la glomérulopathie à C3, la microangiopathie thrombotique, la glomérulonéphrite immunotactôide monoclonale, la cryoglobulinémie de type I et la tubulopathie proximale à CL. Une biopsie rénale est nécessaire pour identifier l'affection sous-jacente en fonction de la localisation des lésions de la protéine M dans le néphron, du type de dépôts de protéine M (fibrilles organisées, cristaux d'immunoglobuline, cryoglobulines, microtubules) et d'autres caractéristiques des lésions rénales.

La néphropathie à cylindres myéломateux se produit lorsque les CL libres (CLL) s'agrègent à l'uromoduline (glycoprotéine de Tamm-Horsfall), créant des cylindres intratubulaires et entraînant des lésions rénales aiguës. Les patients atteints de néphropathie à cylindres présentent généralement des CLL > 1500 mg/L, une créatinine sérique élevée et une protéinurie due à l'excrétion rénale

des CL (également connue sous le nom de protéinurie de Bence-Jones), ce qui se traduit par un ratio protéine/créatine urinaire anormalement élevé comparativement au ratio albumine/créatinine urinaire⁷. Les troubles liés à la SMSR se manifestent toutefois le plus souvent par un faible taux de protéine M, une protéinurie (typiquement > 1,5 g/jour, et principalement une albuminurie étant donné que la majorité des troubles liés à la SMSR provoquent des lésions glomérulaires), même avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) préservé, une hématurie microscopique ou une perte rapide de la fonction rénale⁸. Ces signaux d'alerte doivent conduire à une évaluation par biopsie rénale, car la SMSR sans autre caractéristique systémique, est en fait un diagnostic pathologique.

Gammopathies monoclonales de signification clinique neurologique

Bien que les symptômes neurologiques soient fréquents dans la population générale, les maladies liées à aux SMSR ont des présentations neurologiques classiques. L'amylose AL peut être associée à une neuropathie à prédominance sensitive, axonale, longueur-dépendante, à petites fibres, se manifestant par des brûlures, des douleurs et des paresthésies, un dysfonctionnement autonome (hypotension orthostatique, des troubles de la motilité du tube digestif, une dysfonction érectile) et un syndrome du canal carpien dû à la compression du nerf médian en raison de l'hypertrophie des tissus mous⁹. Les manifestations neurologiques isolées de l'amylose AL sont rares, c'est pourquoi un examen approfondi des systèmes (comme décrit ci-dessous) est nécessaire pour identifier d'autres atteintes potentielles d'organes. Le syndrome POEMS se caractérise par une neuropathie périphérique démyélinisante à prédominance sensorimotrice, progressive, longueur-dépendante et symétrique, dont les symptômes moteurs sont souvent dominants et invalidants¹⁰. La neuropathie liée à l'IgM se présente classiquement sous la forme d'une neuropathie démyélinisante, acquise, distale et symétrique (DADS-M) affectant les grandes fibres sensorielles et se manifestant par une ataxie sensorielle. La neuropathie DADS-M touche généralement les hommes âgés et est déterminée par un diagnostic d'exclusion chez les patients avec une protéine M à IgM. Les anticorps anti-MAG ont été associés à la neuropathie DADS-M (*Distal Acquired Demyelinating Symmetric*), mais la présence d'auto-anticorps anti-MAG n'est pas un résultat spécifique⁹. Le syndrome CANOMAD (*Chronic Ataxic Neuropathy with Ophthalmoplegia, M-protein Agglutination and Disialosyl antibodies*) est une maladie rare caractérisée par une neuropathie ataxiante sensorielle chronique, une ophthalmoplégie, une protéine IgM monoclonale, des agglutinines froides et des anticorps gangliosides dirigés contre les épitopes disialosyl¹¹.

Gammopathies monoclonales de signification clinique cutanée

Les troubles dermatologiques liés au SMSR présentent une grande variété de manifestations. Le syndrome de Schnitzler

Caractéristiques cliniques associées aux GMSC

Observations dermatologiques	Considérer ...	Observations neurologiques	Considérer...
Plaques jaunes	Xanthogranulome nécrobiotique	Neuropathie à prédominance sensorielle longueur-dépendante (paresthésie), neuropathie autonome, syndrome du canal carpien	Amylose AL
Œdème de Quincke	Déficit acquis en C1 estérase	Neuropathie démyélinisante sensorielle motrice longueur-dépendante	POEMS
Urticaire chronique	Syndrome de Schnitzler	Ataxie	CANOMED
Accrocyanose, purpura, livédo réticulé	Cryo. type I	Polyneuropathie	Cryoglobulinémie
hyperpigmentation, hypertrichose, ongles blancs, acrocyanose, bouffées vasomotrices, hémangiomes, pléthore	POEMS	Neuropathie symétrique distale à prédominance sensorielle ataxiante	Neuropathie DADS-M
Observations rénales	Considérer ...	Observations cardiaques	Considérer...
Protéinurie (principalement albuminurie), IRC, hématurie microscopique, hypertension	GMSR (amylose AL, MIDD, PGMNID, glomérulopathie de C3, microangiopathie thrombotique, MIGN, cryo. type I, tubulopathie proximale à CL)	ICFE préservée	Amylose AL, MIDD

Tableau 1. Un résumé des principales caractéristiques cliniques (si elles ne sont pas expliquées par les antécédents médicaux concomitants) qui devraient inciter à une évaluation plus poussée de GMSC chez les patients atteints de GMSI.

Abréviations : **AL** : chaînes légères; **CANOMAD** : ataxie chronique, neuropathie ophthalmoplégie, protéine M IgM, agglutinines froides, anticorps disialosylés (chronic ataxia, neuropathy ophthalmoplegia, IgM M-protein, cold agglutinins, disialosyl antibodies);

CL : chaînes légères; **cryo.** : cryoglobulinémie; **DADS-M** : neuropathie à IgM démyélinisante, acquise, distale, symétrique (distal, acquired, demyelinating, symmetric); **GMSC** : gammopathie monoclonale de signification clinique; **GMSI** : gammopathie monoclonale de signification indéterminée; **GMSR** : gammopathie monoclonale de signification rénale; **ICFE** : insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection; **IRC** : insuffisance rénale chronique; **MIDD** : maladie à dépôts d'immunoglobulines monoclonales (monoclonal immunoglobulin deposition disease); **MIGN** : glomérulonéphrite immunotactôïde monoclonale (monoclonal immunotactoid glomerulonephritis); **PGMNID** : glomérulonéphrite proliférative à dépôts d'immunoglobulines IgG monoclonales (proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits); **POEMS** : polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, gammopathie monoclonale, modifications cutanées (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal plasma cell disorder, skin changes).

se caractérise par une urticaire chronique, une protéine IgM monoclonale, des fièvres récurrentes, un remodelage osseux et des infiltrats de neutrophiles à la biopsie cutanée¹². Les patients atteints de scléromyxœdème (ou mucinose papuloscléreuse) présentent des éruptions cutanées papuleuses et sclérodermiques généralisées¹³, tandis que les patients atteints de xanthogranulome nécrobiotique

présentent des papules et des nodules jaune-orange qui touchent typiquement les paupières¹⁴. Le syndrome TEMPI est une maladie rare caractérisée par des tégangiectasies, un taux élevé d'érythropoïétine, une érythrocytose, des épanchements périrénaux et shunts intrapulmonaires, en plus d'une gammopathie monoclonale¹⁵. La cryoglobulinémie liée à la GMSC est le plus souvent

de type I, et les manifestations cutanées sont dues à l'occlusion mécanique intravasculaire des petits vaisseaux et comprennent le purpura déclenché par le froid, l'urticaire, le livédo réticulé et des ulcérations. Le purpura palpable est une manifestation de la vasculite des petits vaisseaux qui se rencontre plus fréquemment chez les patients atteints de cryoglobulinémie de type II et III, ce qui est moins fréquent chez les patients présentant des troubles lymphoprolifératifs ou plasmocytaires sous-jacents¹⁶. Le syndrome POEMS (ostéocondensant), décrit plus en détail ci-dessous, peut également se manifester par une hyperpigmentation, une hypertrichose, des ongles blancs, une acrocyanose, des bouffées vasomotrices, des hémangiomes et de la pléthore¹⁰.

Gammopathies monoclonales de signification clinique multisystémique – Amylose AL systémique

L'amylose est caractérisée par des dépôts de protéines mal repliées dans un feuillet- β ta plissé résistant à la protéolyse. Bien que plusieurs protéines soient amyloïdogènes, l'amylose AL systémique est causée par le dépôt de protéines monoclonales à chaînes légères. Les symptômes cliniques de l'amylose AL systémique peuvent varier et se confondre à des complications chroniques d'autres maladies courantes telles que le diabète de type 2 et l'hypertension, ce qui peut entraîner des retards prolongés dans le diagnostic¹⁷. Le plus souvent,

l'amylose AL se manifeste par une atteinte cardiaque (insuffisance cardiaque avec une fraction d'éjection préservée, un épaississement des parois ventriculaires avec un faible voltage à l'électrocardiogramme, une dyspnée à l'effort, des arythmies) et une atteinte rénale (syndrome néphrotique, insuffisance rénale). Les autres signes et symptômes comprennent des dépôts dans les tissus mous (macroglossie, apnée obstructive du sommeil, syndrome du canal carpien), une atteinte hépatique (hépatomégalie et augmentation de la phosphatase alcaline), une neuropathie périphérique ou végétative (fibres autonomes), une atteinte gastro-intestinale, un purpura périorbitaire et une coagulopathie due à un déficit acquis en facteur X¹⁸. Le diagnostic de l'amylose nécessite une mise en évidence histologique. Le tissu biopsié et coloré au rouge Congo démontre une biréfringence de couleur vert-jaune sous la lumière polarisée, qui illustre les fibrilles amyloïdes. Chez les patients présentant des symptômes cliniques d'amylose AL et une protéine M détectable dans le sérum ou l'urine, une biopsie du coussinet adipeux sous-cutanée et une biopsie de moelle osseuse colorée au rouge Congo, ont une sensibilité de 90 % pour la détection des dépôts amyloïdes¹⁹. Une fois les dépôts amyloïdes positifs au rouge Congo trouvés, le type d'amyloïde doit être identifié. La spectrométrie de masse est la méthode préférée pour l'isotypage, car elle a une sensibilité et une spécificité élevées²⁰.

Gammopathies monoclonales de signification clinique multisystémique – POEMS

Les patients atteints du syndrome POEMS présentent une polyneuropathie et un trouble prolifératif plasmocytaire monoclonal (presque toujours limité à lambda). Les patients doivent également présenter au moins un (1) critère majeur (lésions osseuses scléreuses, taux élevé de facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) ou maladie de Castleman concomitante) et au moins un (1) critère mineur (organomégalie, surcharge volumique extravasculaire, endocrinopathie à l'exclusion du diabète de type 2 et des troubles thyroïdiens, modifications cutanées telles que décrites ci-dessus, œdème papillaire, thrombocytose ou polyglobulie)¹⁰. Une forte suspicion de syndrome POEMS doit être présente chez les patients à qui l'on a diagnostiqué une polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) et qui ne répondent pas au traitement conventionnel pour cette affection, car le syndrome POEMS est souvent diagnostiqué, à tort, comme une PIDC.

Conclusion

Bien que les traitements spécifiques des troubles liés aux GMSC dépassent le cadre de cet article, les symptômes importants liés aux GMSC justifient souvent l'utilisation d'une thérapie dirigée contre le clone pour inhiber la production de la protéine M problématique. Il est par conséquent nécessaire d'avoir une forte suspicion clinique pour les maladies liées aux GMSC afin de permettre une identification et un traitement précoces, avant l'apparition de symptômes débilissants.

Autrice correspondante :

D^{re} Alissa Visram

Courriel : alisvisram@toh.ca

Divulgations des liens financiers :

Honoraires/Consultation : Janssen, Sanofi, Pfizer, Apotex

Références :

1. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Offord JR, Dispenzieri A, Katzmann JA, Melton III LJ. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *New England Journal of Medicine*. 2006 Mar 30;354(13):1362-9.
2. Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, Dispenzieri A, Kumar S, Cerhan JR, Rajkumar SV. Long-term follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *New England Journal of Medicine*. 2018 Jan 18;378(3):241-9.
3. Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, Landgren O, Bladé J, Merlini G, Kröger N, Einsele H, Vesole DH, Dimopoulos M, San Miguel J. 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 Jun;24(6):1121-7.
4. Feraud JP, Bridoux F, Dispenzieri A, Jaccard A, Kyle RA, Leung N, Merlini G. Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2018 Oct 4;132(14):1478-85.
5. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, Kumar S, Hillengass J, Kastritis E, Richardson P, Landgren O. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology*. 2014 Nov 1;15(12):e538-48.
6. Leung N, Bridoux F, Batuman V, Chaidos A, Cockwell P, D'Agati VD, Dispenzieri A, Fervenza FC, Feraud JP, Gibbs S, Gillmore JD. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nature Reviews Nephrology*. 2019 Jan;15(1):45-59.
7. Yadav P, Sathick IJ, Leung N, Brown EE, Cook M, Sanders PW, Cockwell P. Serum free light chain level at diagnosis in myeloma cast nephropathy—a multicentre study. *Blood Cancer Journal*. 2020 Mar 3;10(3):28.
8. Leung N, Bridoux F, Nasr SH. Monoclonal gammopathy of renal significance. *New England Journal of Medicine*. 2021 May 20;384(20):1931-41.
9. Chaudhry HM, Mauermann ML, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy-associated peripheral neuropathy: diagnosis and management. In *Mayo Clinic Proceedings* 2017 May 1 (Vol. 92, No. 5, pp. 838-850). Elsevier.
10. Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2019 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American Journal of Hematology*. 2019 Jul;94(7):812-27.
11. Le Cann M, Bouhour F, Viala K, Simon L, Tard C, Rossi C, Morel G, Lagrange E, Magy L, Créange A, Michaud M. CANOMAD: a neurological monoclonal gammopathy of clinical significance that benefits from B-cell-targeted therapies. *Blood*. 2020 Nov 19;136(21):2428-36.

12. Gusdorf L, Asli B, Barbarot S, Néel A, Masseur A, Puéchal X, Gottenberg JE, Grateau G, Blanchard-Delaunay C, Rizzi R, Lifermann F. Schnitzler syndrome: validation and applicability of diagnostic criteria in real-life patients. *Allergy*. 2017 Feb;72(2):177-82.
13. Rongioletti F, Merlo G, Carli C, Cribier B, Metze D, Calonje E, Kempf W, Stefanato CM, Marinho E, Kanitakis J. Histopathologic characteristics of scleromyxedema: a study of a series of 34 cases. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016 Jun 1;74(6):1194-200.
14. Nelson CA, Zhong CS, Hashemi DA, Ashchyan HJ, Brown-Joel Z, Noe MH, Imadojemu S, Micheletti RG, Vleugels RA, Wanat KA, Rosenbach M. A multicenter cross-sectional study and systematic review of necrobiotic xanthogranuloma with proposed diagnostic criteria. *JAMA Dermatology*. 2020 Mar 1;156(3):270-9.
15. Sykes DB, O'Connell C, Schroyens W. The TEMPI syndrome. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2020 Apr 9;135(15):1199-203.
16. Desbois AC, Cacoub P, Saadoun D. Cryoglobulinemia: An update in 2019. *Joint Bone Spine*. 2019 Nov 1;86(6):707-13.
17. Lousada I, Comenzo RL, Landau H, Guthrie S, Merlini G. Light chain amyloidosis: patient experience survey from the amyloidosis research consortium. *Advances in Therapy*. 2015 Oct;32:920-8.
18. Merlini G, Dispenzieri A, Sanchirawala V, Schönland SO, Palladini G, Hawkins PN, Gertz MA. Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. *Nature Reviews Disease Primers*. 2018 Oct 25;4(1):38.
19. Muchtar E, Dispenzieri A, Lacy MQ, Buadi FK, Kapoor P, Hayman SR, Gonsalves W, Warsame R, Kourelis TV, Chakraborty R, Russell S. Overuse of organ biopsies in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): the consequence of failure of early recognition. *Annals of Medicine*. 2017 Oct 3;49(7):545-51.
20. Vrana JA, Theis JD, Dasari S, Mereuta OM, Dispenzieri A, Zeldenrust SR, Gertz MA, Kurtin PJ, Grogg KL, Dogan A. Clinical diagnosis and typing of systemic amyloidosis in subcutaneous fat aspirates by mass spectrometry-based proteomics. *Haematologica*. 2014 Jul;99(7):1239.