

Journée SSMG Namur

Gammopathies Monoclonales

18/11/2017

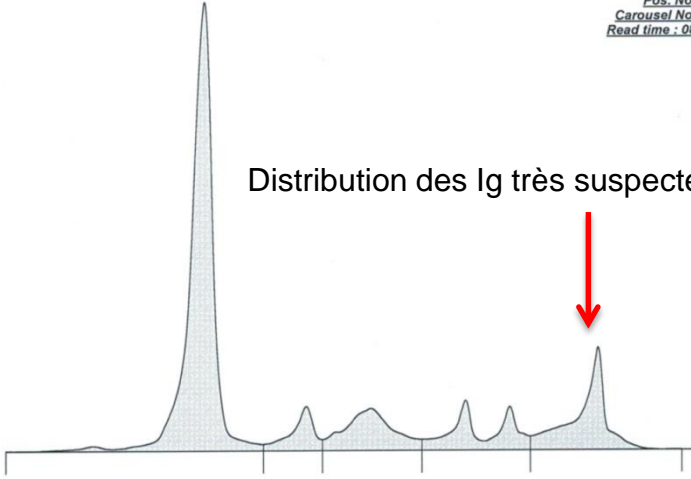
Cas Clinique 1

- Mr B.L, 68 ans
 - Découverte lors de bio de routine d'un pic monoclonal Ig G lambda de faible intensité
 - Hémogramme, Calcémie, FR dans les normes
 - Urines de 24 h: pas de protéinurie
 - Bilan radiologique osseux négatif
- >MGUS (monoclonal gammopathy of unknown significance) à Ig G lambda

BIOCHIMIE			
CHIMIE DU SANG			
Biochimie générale			
Protéines Totales	73.0	q/l	63.0 - 82.0
Bilan protéique			
Electrophorèse			
Albumine	57.4	%	55.8 - 66.1
Soit	41.90	q/l	
Alpha-1-globulines	+ 5.5	%	2.9 - 4.9
Soit	4.01	q/l	
Alpha-2-globulines	11.5	%	7.1 - 11.8
Soit	8.39	q/l	
Beta-globulines	10.6	%	8.4 - 13.1
Soit	7.74	q/l	
Gamma-globulines	15.0	%	11.1 - 18.8
Soit	10.95	q/l	
Quantification du pic	5.3	%	
soit	3.87	q/l	
Commentaire	voir ci-dessous		
	Distribution suspecte des immunoglobulines. Immunofixation rajoutée par le biologiste.		
Immunoélectrophorèse	Présence d'un composant monoclonal IqG Lambda.		
Protéines spécifiques			
IqA	1.69	q/l	0.70 - 4.00
IqG	10.93	q/l	7.00 - 16.00
IqM	0.70	q/l	0.40 - 2.30
Kappa Free	16.0	mq/l	3.3 - 19.4
Lambda Free	22.00	mq/l	5.71 - 26.30
KAPPA Free/LAMBDA Free	0.73		0.26 - 1.65

O.D.Max : 0,293
Pos. No. : 4
Carousel No. : 1
Read time : 08:54

Distribution des Ig très suspecte

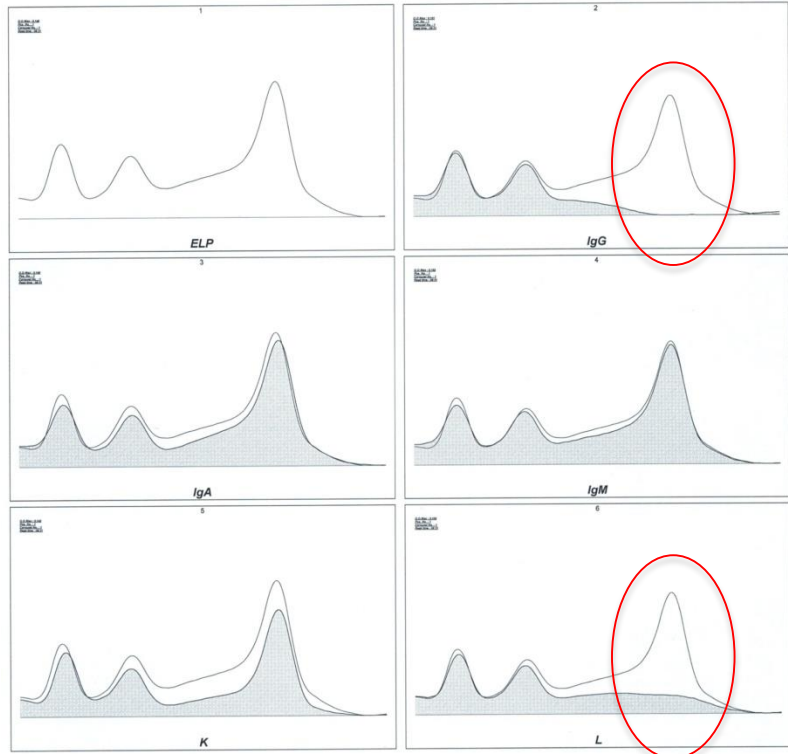


Electrophorèse des protéines sériques

Nom	%	Normales %	g/L	Normales g/L
Albumine	57,4	55,8 - 66,1	41,9	40,2 - 47,6
Alpha 1	5,5	> 2,9 - 4,9	4,0	2,1 - 3,5
Alpha 2	11,5	7,1 - 11,8	8,4	5,1 - 8,5
Beta	10,6	8,4 - 13,1	7,7	6,0 - 9,4
Gamma	15,0	11,1 - 18,8	11,0	8,0 - 13,5



Immuno-soustraction mettant en évidence un composant monoclonal IgG Lambda



Cas Clinique 2

- Me A.V, 72 ans
- Fatigue depuis qq semaines, tassement vertébral mais contexte de chute récente
- Bio: anémie, insuffisance rénale, hypercalcémie, hypogamma Ig M et Ig A, pic monoclonal Ig G lambda très significatif
- Urines de 24h: pas de protéinurie
- PBM: 40 % plasmocytes anarchiques

-> MM à Ig G lambda

Biochimie Générale

Urée	+	120	mq/dl	0 - 71
Créatinine	+	2.0	mq/dl	0.7 - 1.2
Débit de filtration glomérulaire (MDRD)		33.79	ml/min/1.73 m ²	
Acide urique		7.7	mq/dl	
Bilirubine totale		0.35	mq/dl	0.3 - 1
Bilirubine directe		0.16	mq/dl	0 - 0.2
Protéines totales		8.3	g/dl	6.4 - 8.3

Electrophorèse

albumine	-	33.8	%	55.8 - 66.1
alpha 1 globulines	+	5.2	%	2.9 - 4.9
alpha 2 globulines		9.0	%	7.1 - 11.8
beta globulines	-	6.8	%	8.4 - 13.1
gamma globulines	+	45.2	%	11.1 - 18.8
Commentaire				Distribution suspecte des immunoglobulines.
quantification du PIC		3.100	g/dl	

Ce qui représente 37.8% des protéines isolées.

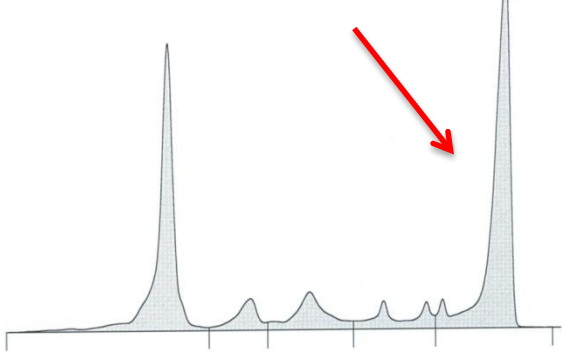
Immunofixation des protéines

Immunofixation				présence d'un composant monoclonal IGG LAMBDA
----------------	--	--	--	---

Complément d'analyse : mise en évidence par technique gel de chaînes légères Lambda libres.

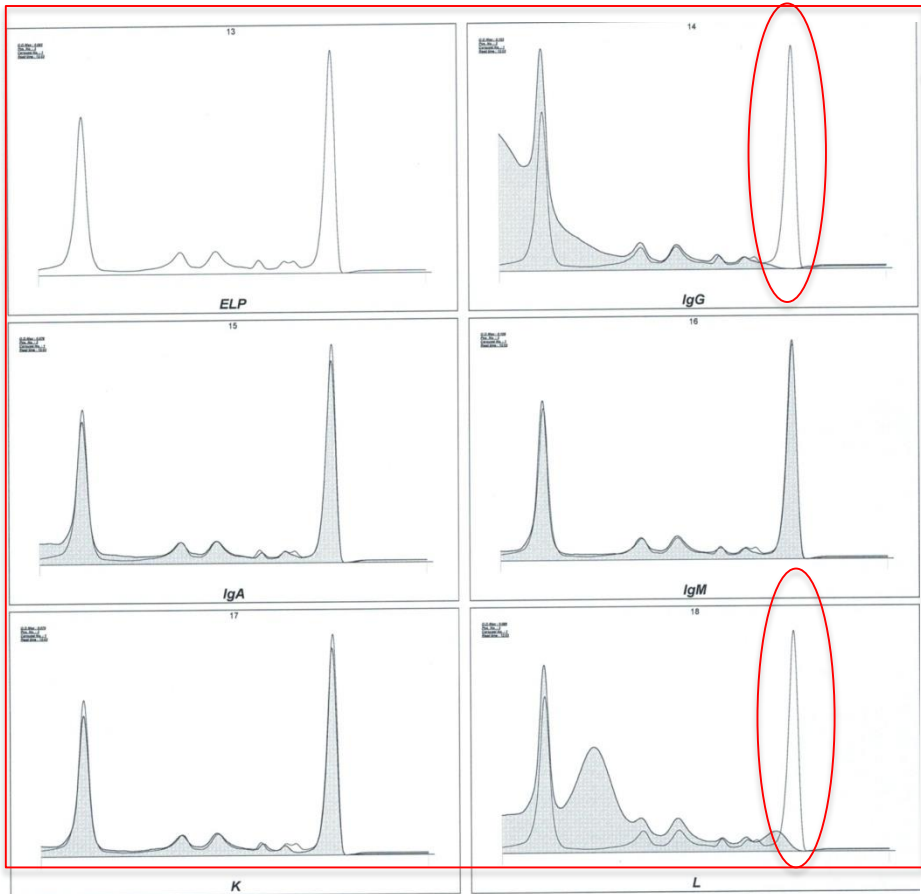
Distribution suspecte des Ig

O.D. Max : 0.329
Pos. No. : 13
Carousel No. : 1
Relat time : 10:00



Electrophorèse des protéines sériques

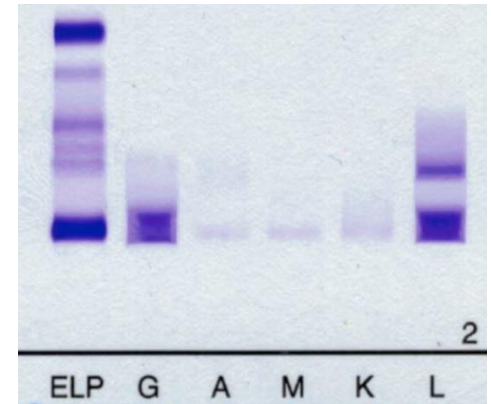
Nom	%	Normales %	g/L	Normales g/L
Albumine	33,8	< 55,8 - 66,1	2,8	40,2 - 47,6
Alpha 1	5,3	> 2,9 - 4,9	0,4	2,1 - 3,5
Alpha 2	9,0	7,1 - 11,8	0,7	5,1 - 8,5
Beta	6,7	< 8,4 - 13,1	0,6	6,0 - 9,4
Gamma	45,2	> 11,1 - 18,8	3,8	8,0 - 13,5



Immuno-soustraction mettant en évidence un important composant monoclonal IgG Lambda

ET

Immuno-fixation mettant en évidence un composant monoclonal IgG Lambda et des chaînes légères libres Lambda



Cas Clinique 3

- Mr E.H, 54 ans
- Douleur épaule et hémithorax gauche depuis 3 mois.
- Biologie: Hb, FR, Ca, Electrophorèse des protéines et IgG dans les normes, discrète hypogamma IgM et IgA
- Rx épaule non contributive, écho épaule: tendinopathie coiffe, arthoscanner: lésions lytiques

Cas Clinique 3

- Urines de 24h: protéinurie +++ avec Bence Jones kappa
 - Dosage des chaînes légères sériques: chaînes légères kappa à 3120 mg/l ...
 - Ponction Biopsie Moelle osseuse: 25 % plasmocytes anarchiques
- > Myélome Multiple à chaînes légères ...

Bilan protéique**Electrophorèse**

Albumine		65.0	%	55.8 - 66.1
Soit		46.80	q/l	
Alpha-1-globulines	+	6.0	%	2.9 - 4.9
Soit		4.32	q/l	
Alpha-2-globulines	-	6.1	%	7.1 - 11.8
Soit		4.39	q/l	
Beta-globulines	+	14.3	%	8.4 - 13.1
Soit		10.30	q/l	
Gamma-globulines	-	8.6	%	11.1 - 18.8
Soit		6.19	q/l	
Commentaire		voir ci-dessous		

Distribution légèrement suspecte des immunoglobulines. Immunofixation de contrôle rajoutée par le biologiste.

Immunoélectrophorèse

Pas de composant monoclonal net mis en évidence (Kappa libres?) par technique capillaire.

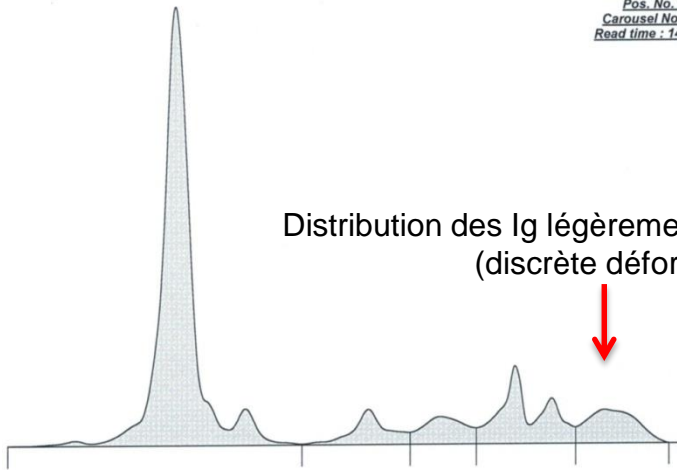
Mise en évidence, par technique gel, de chaînes légères Kappa monoclonales.

Protéines spécifiques

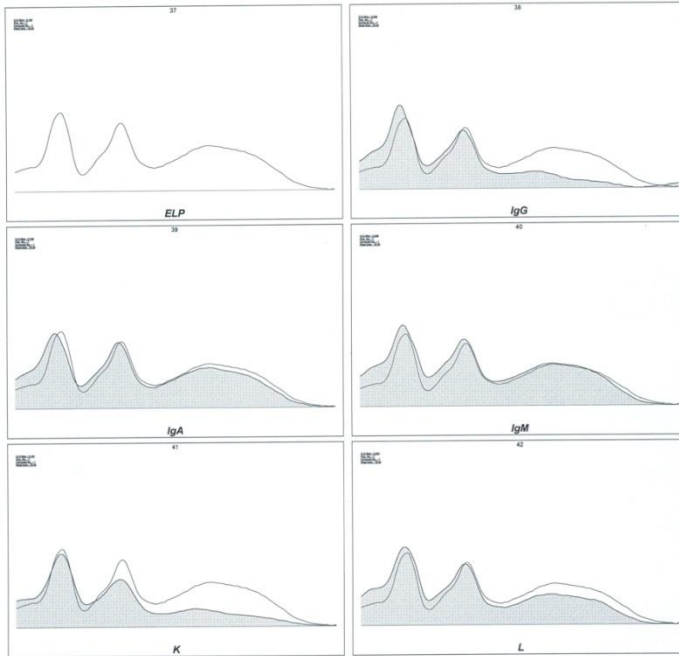
IqA		0.99	q/l	0.70 - 4.00
IqG	-	6.87	q/l	7.00 - 16.00
IqM	-	0.27	q/l	0.40 - 2.30
Kappa Free	+	3120.0	mq/l	3.3 - 19.4
Lambda Free	-	2.43	mq/l	5.71 - 26.30
KAPPA Free/LAMBDA Free	+	1283.95		0.26 - 1.65

Electrophorèse des protéines sériques

Nom	%	Normales %	g/L	Normales g/L
Albumine	65,0	55,8 - 66,1	46,8	40,2 - 47,6
Alpha 1	6,0 >	2,9 - 4,9	4,3	2,1 - 3,5
Alpha 2	6,1 <	7,1 - 11,8	4,4	5,1 - 8,5
Beta	14,3 >	8,4 - 13,1	10,3	6,0 - 9,4
Gamma	8,6 <	11,1 - 18,8	6,2	8,0 - 13,5

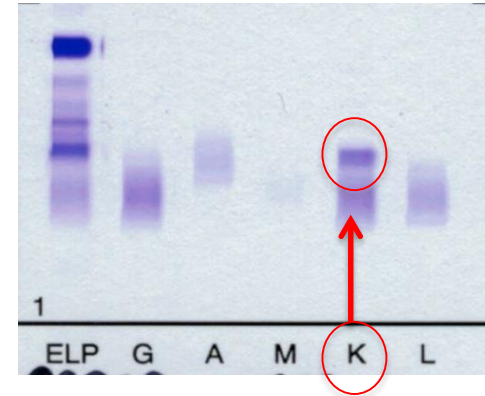


Distribution des Ig légèrement suspecte (discrète déformation)



Immuno-soustraction peu contributive

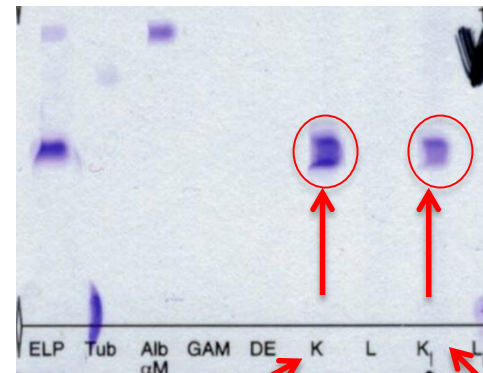
MAIS



Immuno-fixation révélant les chaînes légères Kappa

ET

Electrophorèse/IF urines : présence d'une Bence-Jones Kappa



Chaînes légères Kappa totales

Chaînes légères Kappa libres

Gammopathies monoclonales

- Epidémiologie
- Physiopathologie
- Symptomatologie
- Diagnostic
- Stadification
- Traitement
- Suivi

Epidémiologie: Pic monoclonal

- Fréquent: 1% de la population générale
- Prévalence augmente avec l'âge:
 - 1% > 50 ans,
 - 3% chez > 70 ans,
 - 10 % chez > 80 ans

Intérêt d'un dépistage systématique?

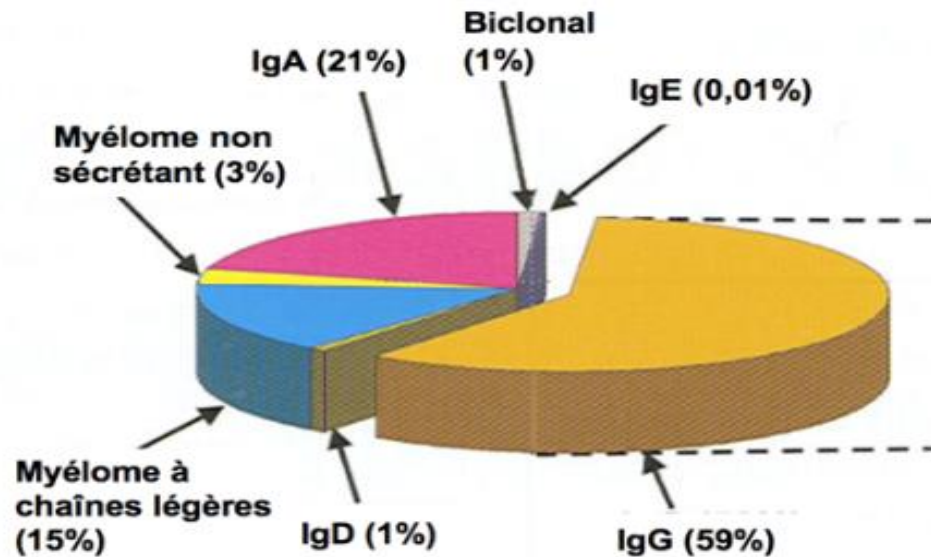
Quelle population? A quelle fréquence?

-> pas de guidelines précis dans la littérature...

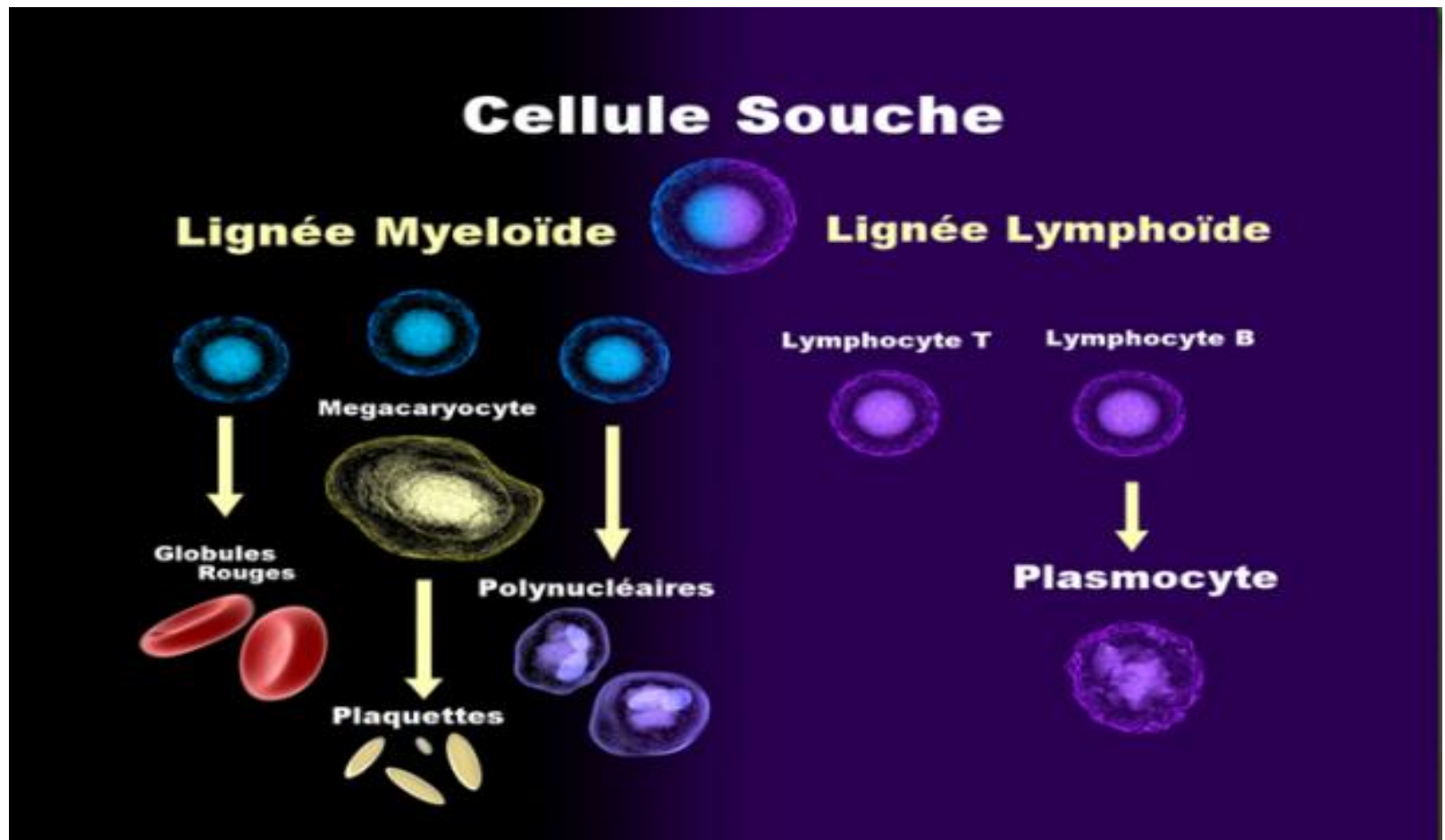
Epidémiologie: Myélome Multiple

- 1% de tous les cancers, 2^{ème} patho hémato maligne après les lymphomes
- 5 nouveaux cas/ 100 000 habitants en Belgique soit +/- 700 cas/an
- Homme > Femme
- Population noire > blanche
- 50% des patients >70 ans, 20% >80 ans

Epidémiologie: Myélome Multiple

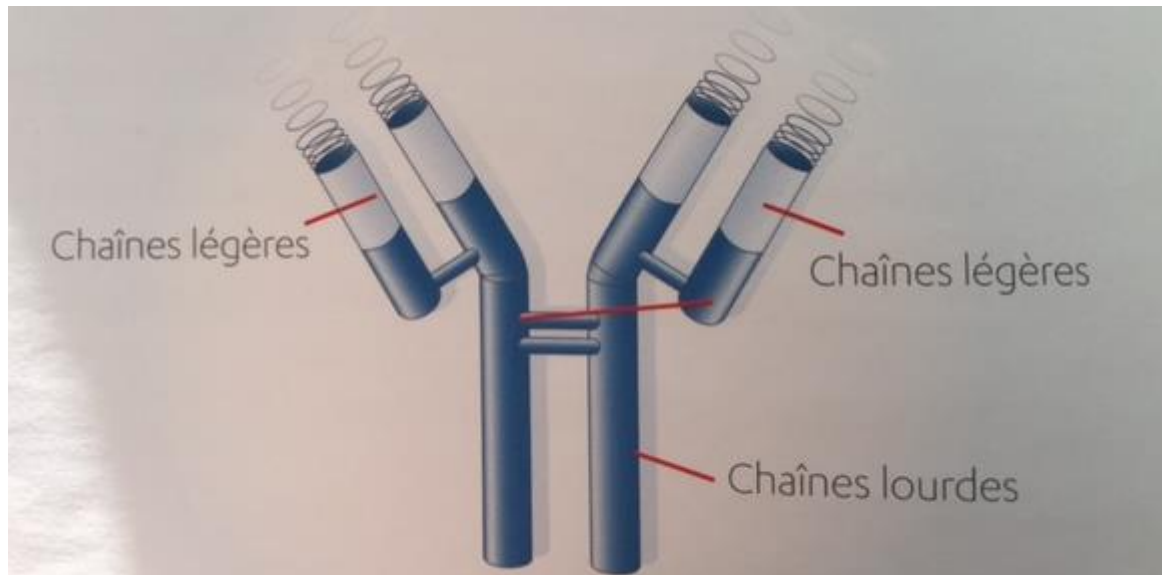


Physiopathologie



Physiopathologie

Prolifération de plasmocytes anarchiques qui synthétisent une immunoglobuline monoclonale (ac complet : Ig G>A ou incomplet: chaînes légères kappa ou lambda)



Symptomatologie

- MGUS: par définition asymptomatique
- MYELOME
 - ASYMPTOMATIQUE
 - DOULEURS OSSEUSES
 - ANEMIE: fatigue, dyspnée
 - INSUFFISANCE RENALE
 - HYPERCALCEMIE: nausées, soif, perte appétit, faiblesse musculaire, agitation et confusion
 - SUSCEPTIBILITE AUX INFECTIONS

Symptomatologie Myélome

Douleurs osseuses

- Lyse osseuse due à l'inhibition des ostéoblastes et à la prolifération des ostéoclastes
- Os les plus atteints: colonne, bassin, grill costal
- Traitement :
 - Corticoïdes et traitement du myélome
 - Antalgiques par paliers (paracétamol, morphiniques et dérivés)
!! AINS interdits.
 - Bisphosphonates
!! Risque d'Ostéonécrose de la mâchoire, soins dentaires au préalable.
 - Cimentoplastie et radiothérapie dans cas sélectionnés

Symptomatologie Myélome

Lésions rénales

*Néphropathie tubulo-interstitielle par précipitation de chaînes légères ou dépôts d'immunoglobulines.

*Néphropathie secondaire à l'hypercalcémie ou suite l'injection malencontreuse de produits iodés

*(Néphropathie par dépôts amyloïdes)

Symptomatologie Myélome

Infections

Sensibilité accrue aux infections secondaire:

- **à l'immunosuppression engendrée par la maladie:** la prolifération de l'Immunoglobuline monoclonale pathologique a pour conséquence une diminution des autres "bons" anticorps
- **aux traitements** (prévention par Aciclovir, Bactrim,..)

Diagnostic

- Biologie complète
- Urines de 24h
- Imagerie: RX osseuses, RMN colonne totale, Pet CT scanner
- Ponction Biopsie Médullaire (+ analyses cytogénétiques)

Bilan

1/ Que faire en cas de découverte d'un pic monoclonal au cabinet de médecine générale

Biologie:

- * Identification et quantification du pic
- * Dosage pondéral des immunoglobulines A, M, G
- * Hémogramme, Fonction rénale, Calcémie

Anamnèse : douleurs osseuses?

Bilan

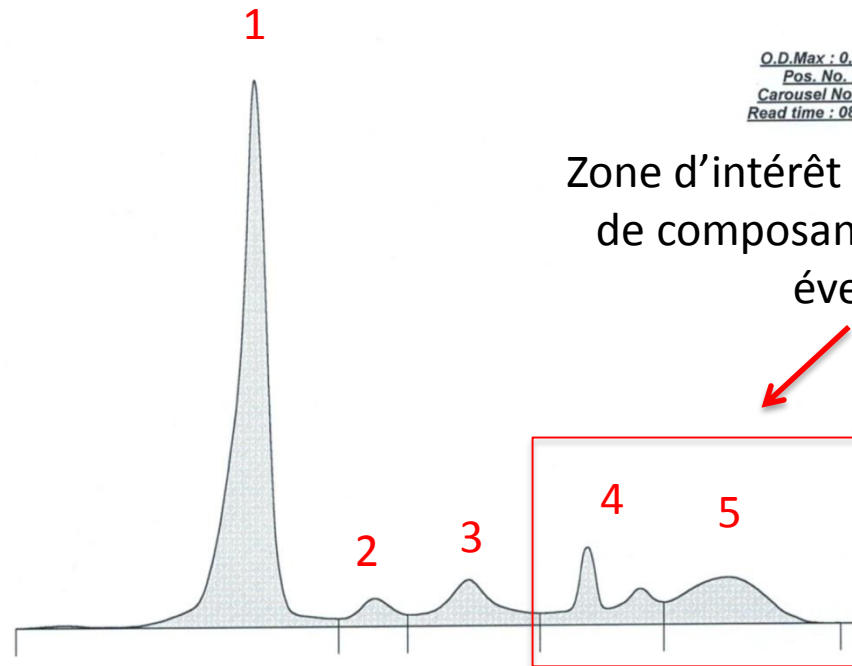
2/ Que demander en cas de suspicion de MM (anomalie bio ou symptômes douloureux) ?

Biologie: *Electrophorèse des Protéines avec immunofixation

* Dosage pondéral des immunoglobulines A, M, G

* Hémogramme, Fonction rénale, Calcémie

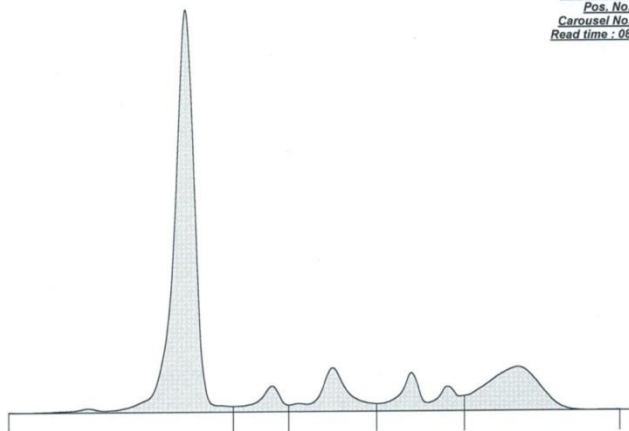
O.D.Max : 0,328
Pos. No. : 28
Carousel No. : 1
Read time : 08:06



Electrophorèse des protéines sériques

	Nom	%	Normales %	
1	Albumine	62,2	55,8 - 67,8	
2	Alpha 1	3,8	2,7 - 5,5	Alpha1-antitrypsine, Alpha1-glycoprotéine acide
3	Alpha 2	9,4	6,8 - 11,4	Haptoglobine, Alpha2-macroglobuline
4	Beta	11,0	8,6 - 13,2	Transferrine, complément
5	Gamma	13,6	11,1 - 17,1	Immunoglobulines

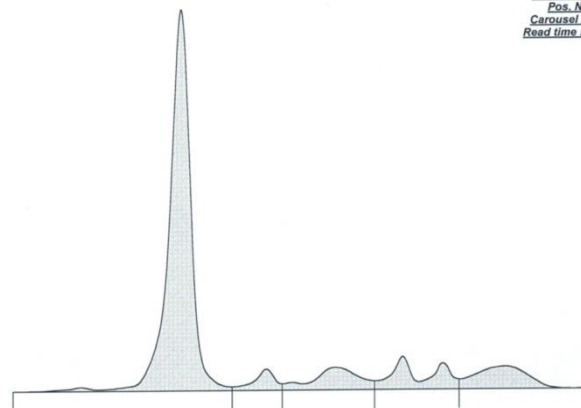
O.D. Max : 0.458
 Pos. No. : 7
 Carousel No. : 1
 Read time : 08:28



Electrophorèse des protéines sériques

Nom	%	Normales %	g/L	Normales g/L
Albumine	60,2	55,8 - 66,1	47,6	40,2 - 47,6
Alpha 1	4,2	2,9 - 4,9	3,3	2,1 - 3,5
Alpha 2	9,3	7,1 - 11,8	7,3	5,1 - 8,5
Beta	9,3	8,4 - 13,1	7,3	6,0 - 9,4
Gamma	17,0	11,1 - 18,8	13,4	8,0 - 13,5

O.D. Max : 0.396
 Pos. No. : 13
 Carousel No. : 1
 Read time : 09:35

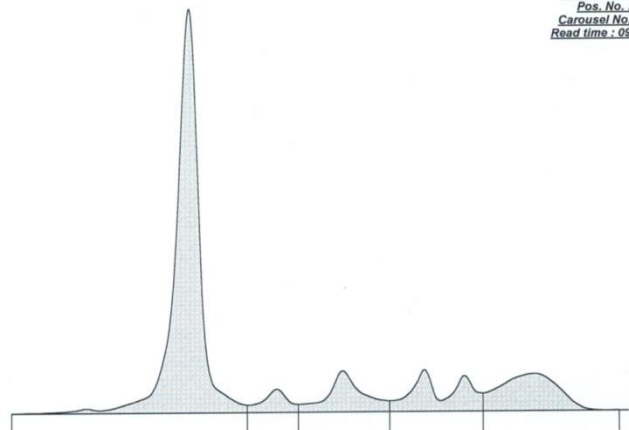


Electrophorèse des protéines sériques

Nom	%	Normales %	g/L	Normales g/L
Albumine	68,4	> 55,8 - 66,1	48,6	40,2 - 47,6
Alpha 1	3,7	2,9 - 4,9	2,6	2,1 - 3,5
Alpha 2	8,5	7,1 - 11,8	6,0	5,1 - 8,5
Beta	9,6	8,4 - 13,1	6,8	6,0 - 9,4
Gamma	9,8	< 11,1 - 18,8	7,0	8,0 - 13,5

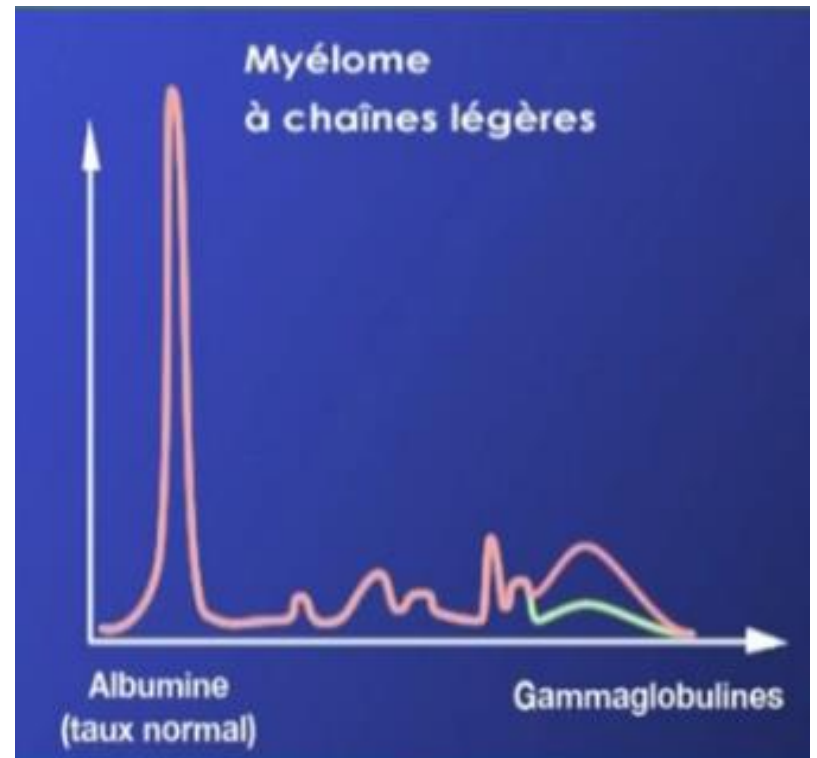
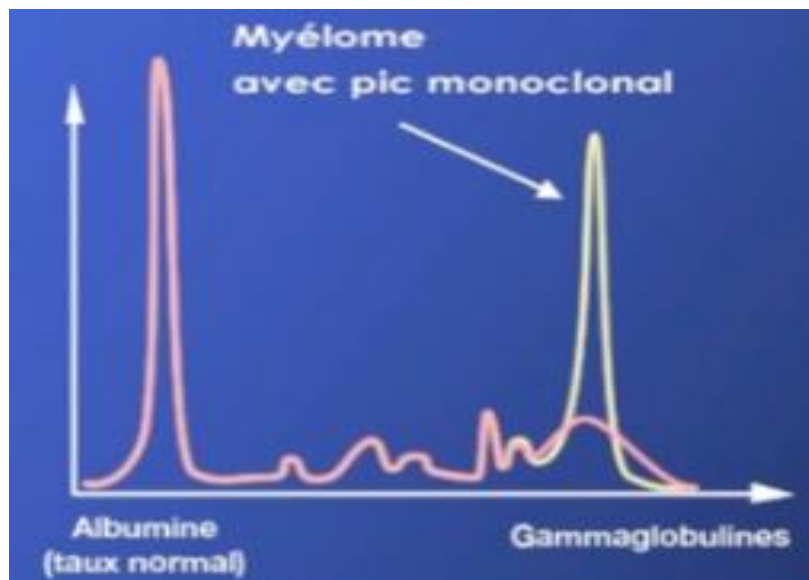
Tracés électrophorétiques normaux

O.D. Max : 0.327
 Pos. No. : 15
 Carousel No. : 1
 Read time : 09:41



Electrophorèse des protéines sériques

Nom	%	Normales %	g/L	Normales g/L
Albumine	61,7	55,8 - 66,1	38,9	40,2 - 47,6
Alpha 1	3,7	2,9 - 4,9	2,3	2,1 - 3,5
Alpha 2	9,2	7,1 - 11,8	5,8	5,1 - 8,5
Beta	11,3	8,4 - 13,1	7,1	6,0 - 9,4
Gamma	14,1	11,1 - 18,8	8,9	8,0 - 13,5



Bilan

Urines de 24 h avec électrophorèse des protéines et immunofixation

Collecte des urines de 24h

le premier matin, au réveil, uriner dans le wc

à partir de ce moment, uriner pendant 24 h dans le bidon

- càd toute la journée
- la nuit
- le lendemain matin , au lever

revenir au labo avec le bidon (si déborde, mettre dans une bouteille en plastique. TOUT rapporter)

si erreur, vider le bidon et recommencer

Bilan: En Consultation d'hématologie

1/ Complément biologique :

dosage des chaînes légères sériques Kappa et Lambda:

Pourquoi?: * intérêt pour calculer le risque de transformation des MGUS en Myélome Multiple

* intérêt dans le diagnostic et le suivi des MM à chaînes légères

!! Analyse non remboursée sauf en cas de myélome multiple à chaînes légères, facturée environ 50 euros au patient

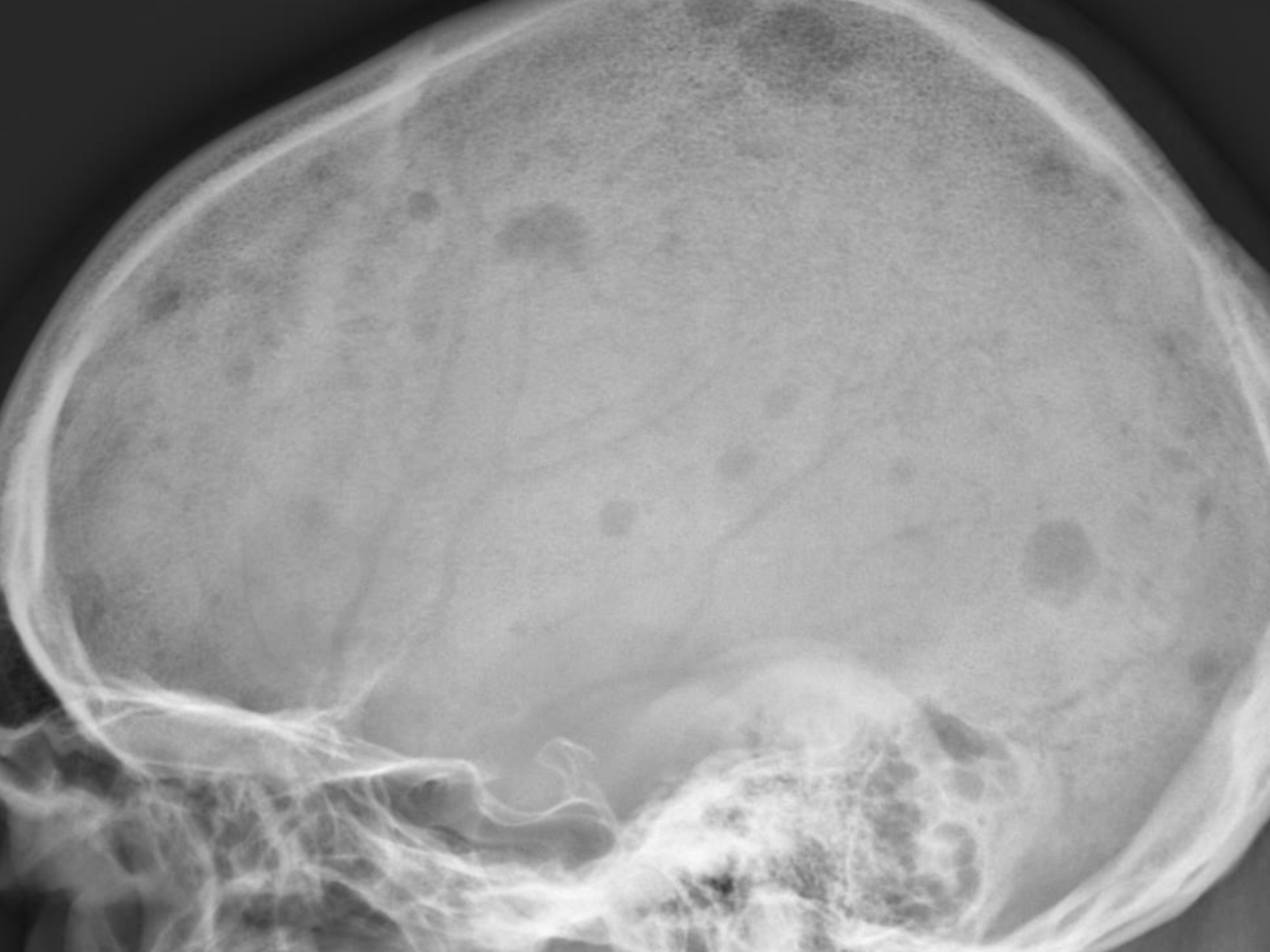
Bilan: En Consultation d'hématologie

2/ Programmation d'un bilan radiologique osseux:

Rx crâne-bassin-grill costal,

RMN colonne totale ou RMN total body selon les institutions,

Pet-CT scanner



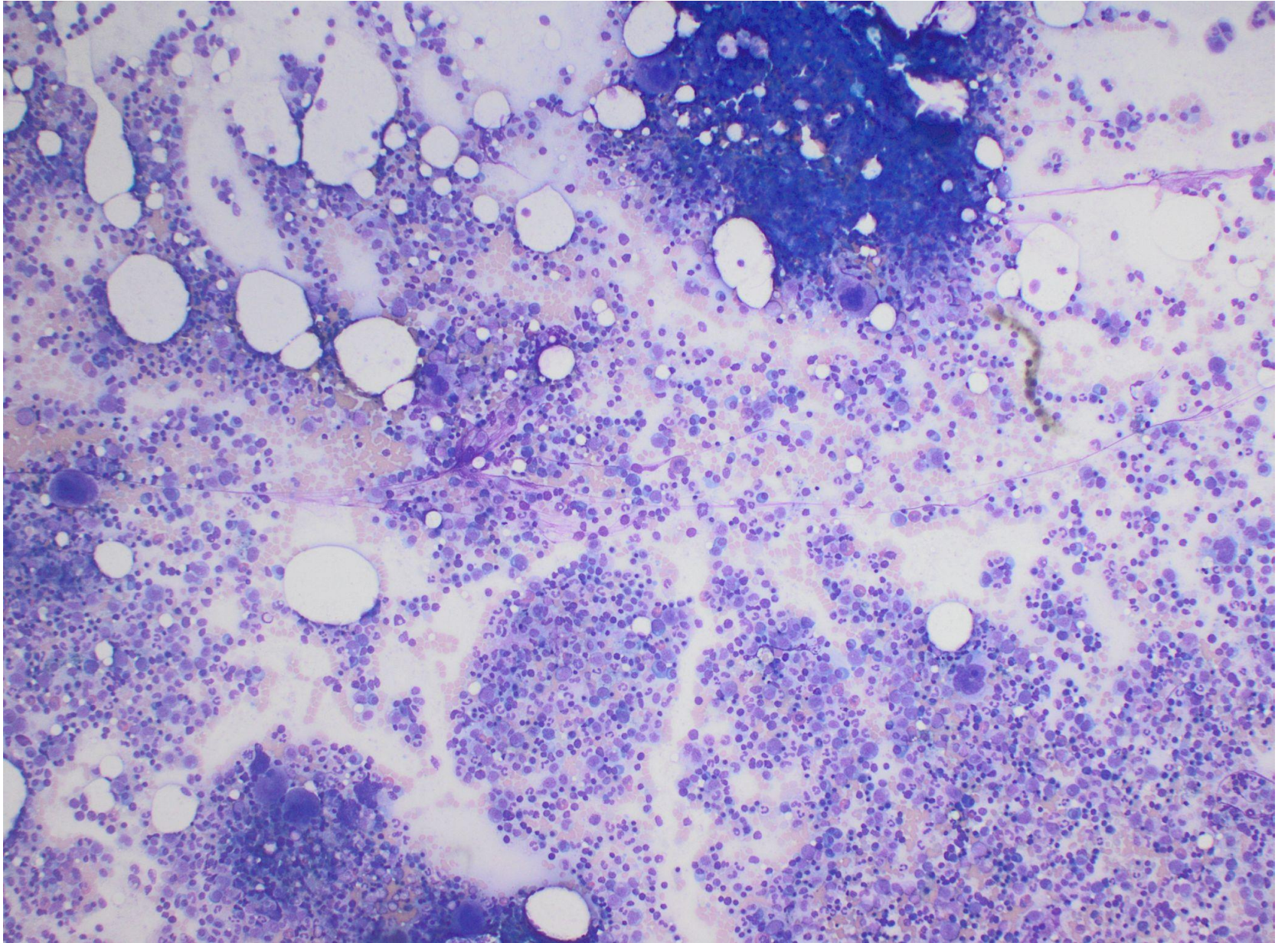


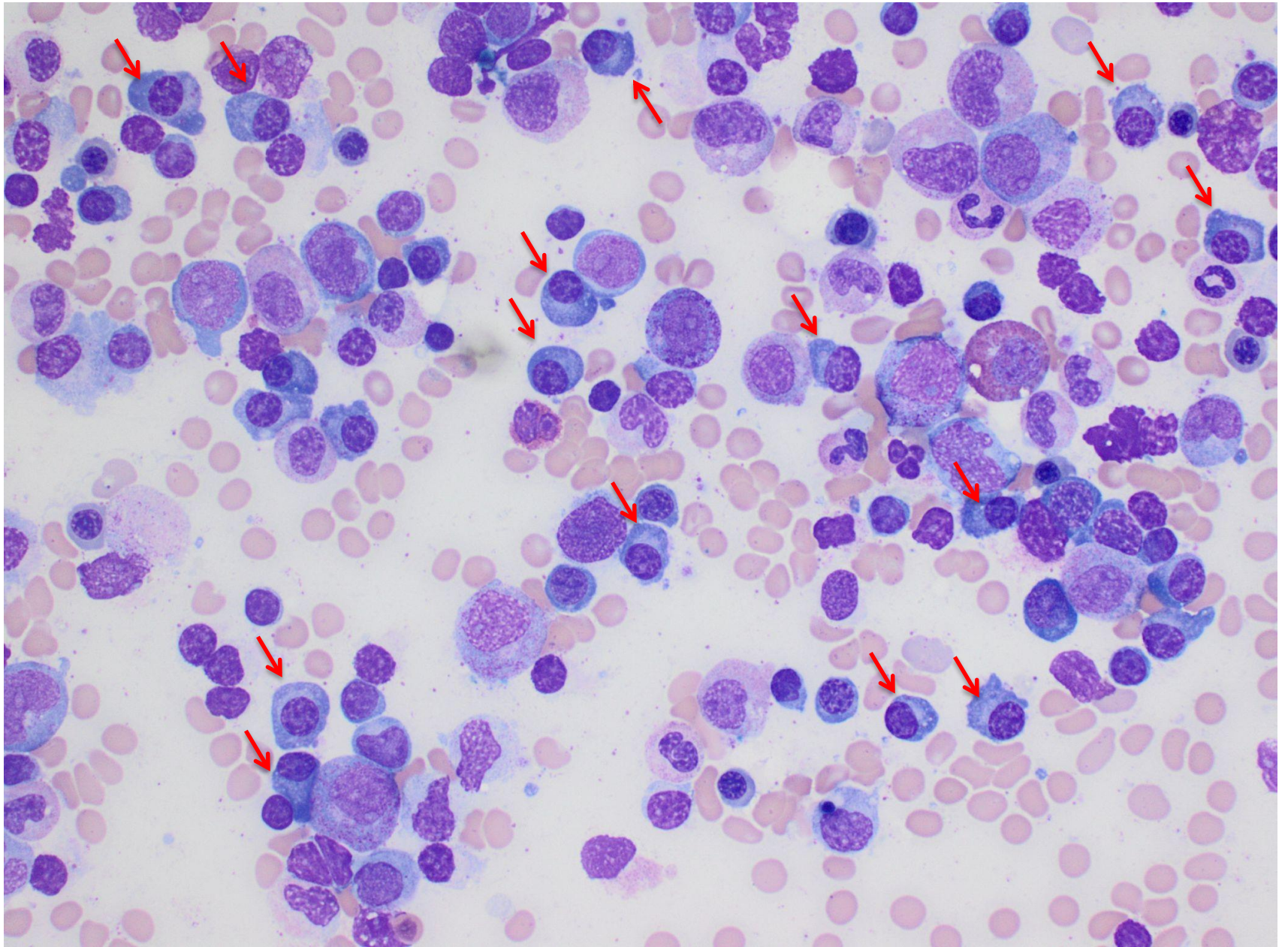
Bilan: En Consultation d'hématologie

3/ Examen médullaire?

Pas d'emblée si faible pic, Ig G, rapport ch. légères kappa/lambda normal

A réaliser si pic important, anomalies biologiques associées et/ou symptômes pour confirmer le diagnostic (MM/MGUS) et effectuer des analyses génétiques





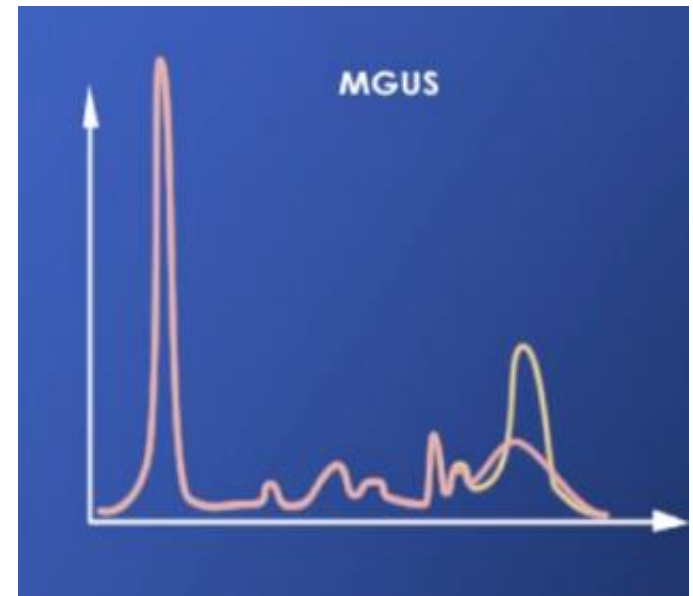
Stadification

- MGUS ou gammopathie monoclonale de signification indéterminée
- Myélome Multiple asymptomatique ou indolent
- Myélome Multiple symptomatique ou actif

Stadification

- MGUS ou gammopathie monoclonale de signification indéterminée

- Pic monoclonal de faible intensité (<3g/dl pour Ig G, <2 g/dl pour Ig A)
- Plasmocytose médullaire < 10 %
- Absence de symptômes



Risque global d'évolution en MM 1% /An

Stadification

Le Risque de transformation en Myélome Multiple est fonction:

- de la valeur de la protéine monoclonale (> ou < à 1.5 g/L)
- du type de protéine monoclonale (Ig G ou non Ig G)
- du ratio des chaînes légères sériques (normal ou anormal, ! Normes différentes si insuffisance rénale)

Score de 0 à 3

Détermine le risque absolu de transformation en MM à 20 ans

Score 0: risque de 5%

Score 1: risque de 21%

Score 2: risque de 37%

Score 3: risque de 58%

-> permet de déterminer la fréquence du suivi (de 1X/ 2ans à 1X/ 3mois)

Stadification

- Myélome asymptomatique ou indolent
 - Pic monoclonal (>3g/dl pour Ig G, >2 g/dl pour Ig A)
 - Plasmocytose médullaire > 10 %
 - Absence de symptômes et/ou de dommages d'organes (lésion osseuse, insuffisance rénale)
- > Pas de traitement , suivi 1X/ 3 à 6 mois selon le pic

Stadification

- Myélomes actifs ou symptomatiques

- Critères idem que MM indolent

- + critères "**CRAB**"

- Calcium (> 3 mmol/l)

- Renal failure

- Anemia (<10 g/l)

- Bone

Stadification

!!!! Nouveaux critères de traitement (IMWG 2015):

plasmocytose médullaire $\geq 60\%$

rapport chaînes légères kappa/lambda ≥ 100

plus d'une lésion focale (10mm) à la RMN

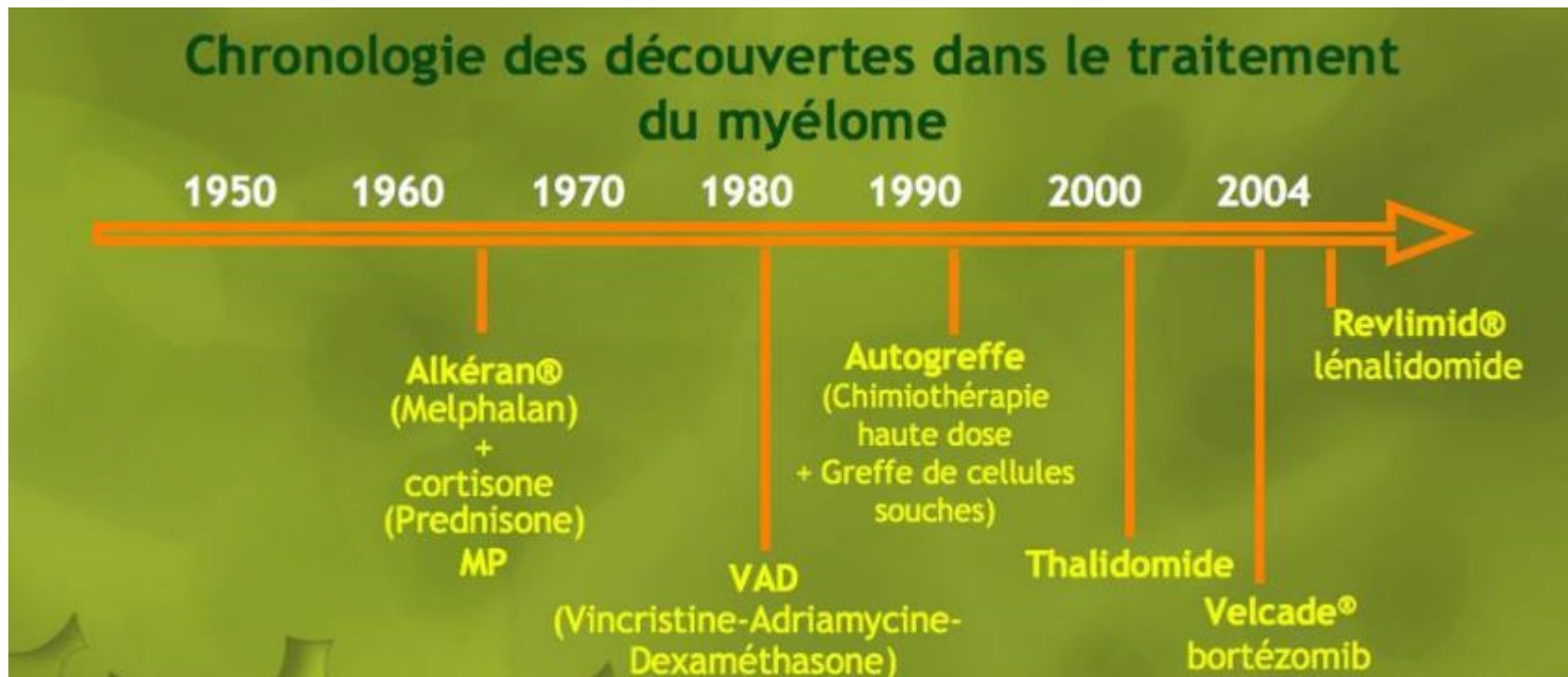
Progression vers MM >80% endéans les 2 ans!

Stadification

Facteurs pronostiques:

- Classification de Salmon et Durie (3 stades: masse tumorale faible, intermédiaire et forte)
- International Staging system (ISS) : dosage de l'albumine et de la bêta 2 microglobuline
- Cytogénétique, biologie moléculaire et FISH

Traitement



Traitement

Depuis janvier 2017: remboursement de 4 nouveaux médicaments dans le myélome multiple en rechute....

Traitement

OPTIONS THERAPEUTIQUES

- **Alkylants:** Melphalan (Alkeran®), Cyclophosphamide (Endoxan®)
- **Inhibiteurs du protéasome:** Bortezomib (Velcade®), Carfilzomib (Kyprolis®), Ixazomib (Ninlaro®)
- **Immunomodulateurs (IMiDs):** Thalidomide, Lenalidomide (Revlimid®), Pomalidomide (Imnovid®)
- **Anticorps monoclonaux:** Daratumumab (Darzalex®), Elotuzumab (Empliciti®)

Traitement

TRAITEMENT STANDARD 1ère LIGNE

SUJET "JEUNE" (<65 ans)

- * Induction par VTD (Velcade -Thalidomide Dexaméthasone), 4 cycles
- * Chimiothérapie haute dose (Melphalan) + autogreffe de cellules souches périphériques
- * Consolidation par 2 cycles de VTD

Traitement

TRAITEMENT STANDARD 1ère LIGNE

SUJET "AGE" (>65 ans)

Schéma MPV (Melphalan-Prednisone-Velcade) ou schéma REV-DEX (Revlimid-dexaméthasone)

Traitement

RECHUTE

Nombreuses possibilités thérapeutiques (doublet, triplet) mais le MM reste, à ce jour, une maladie incurable...

Traitement

Principaux effets secondaires :

Cytopénies,

Infections,

Polyneuropathie périphérique

IMiDs: tératogénicité et risque
thromboembolique

Ac monoclonaux: rxn allergiques

Traitement

Evaluation de la réponse thérapeutique:

- * **Réponse partielle** : diminution de 50 % de la protéine monoclonale
- * **VGPR** (Very Good Partial Response):
diminution de >90 % de la protéine monoclonale
- * **Réponse complète**: disparition de la protéine monoclonale

Suivi

- MGUS
Suivi 1X/ 6 mois à 2 ans selon le risque de transformation en MM
- Myélome asymptomatique ou indolent
Suivi 1X/ 3 à 6 mois selon le pic
- Myélome symptomatique
Suivi 1X/ 3 mois avec Biologie complète et Urines de 24h
Réenvisager un bilan osseux et/ou un dosage des chaînes légères en cas de réapparition ou de majoration du pic



Questions ?

Merci pour votre attention...

