IG monoclonales et myélome

Arnaud Jaccard

Service d'hématologie et de thérapie cellulaire

CHU Limoges

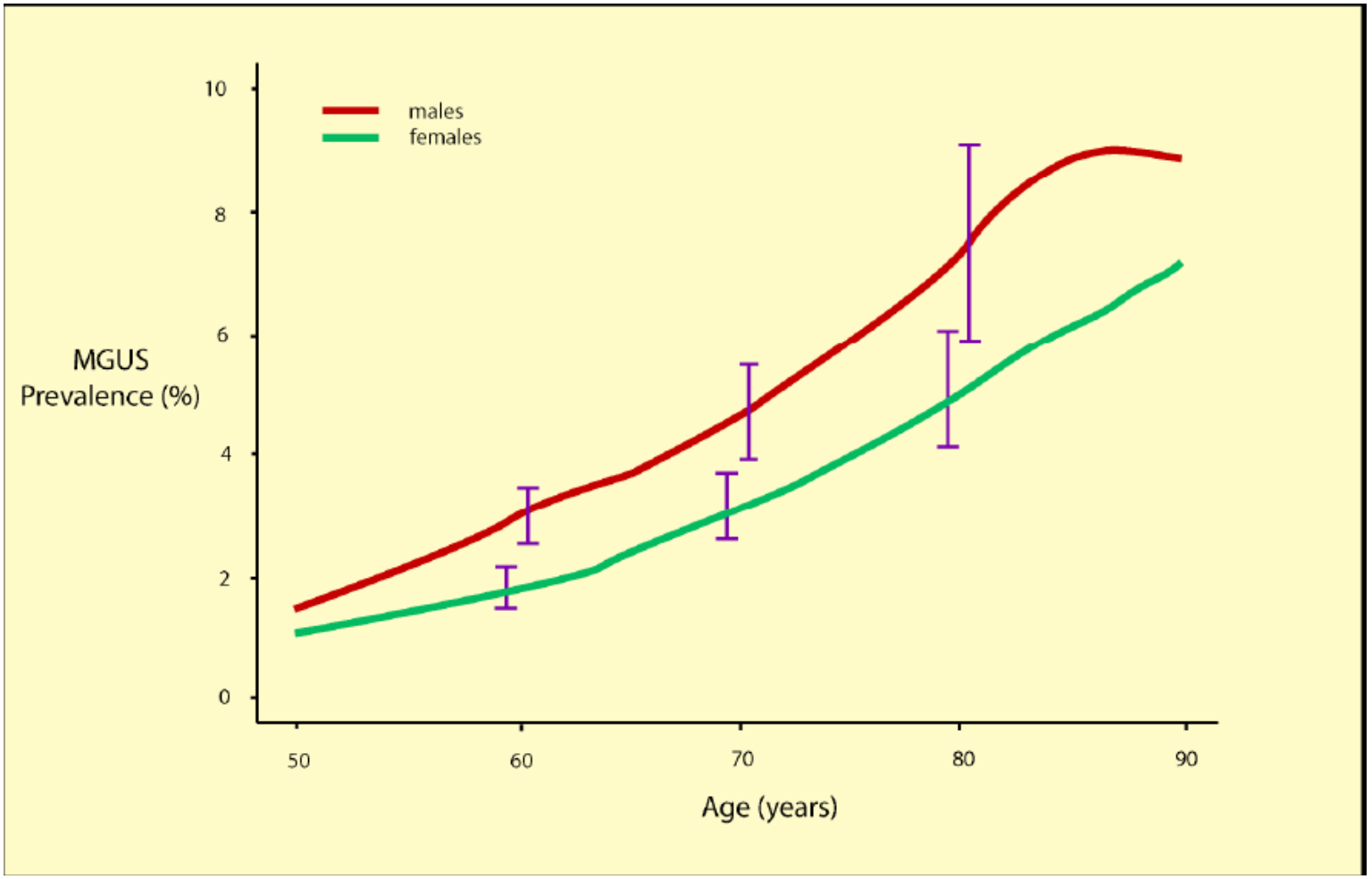
Centre national de référence
Amylose AL
& autres maladies par dépôts d'immunoglobulines monoclonales

17 avril 2019

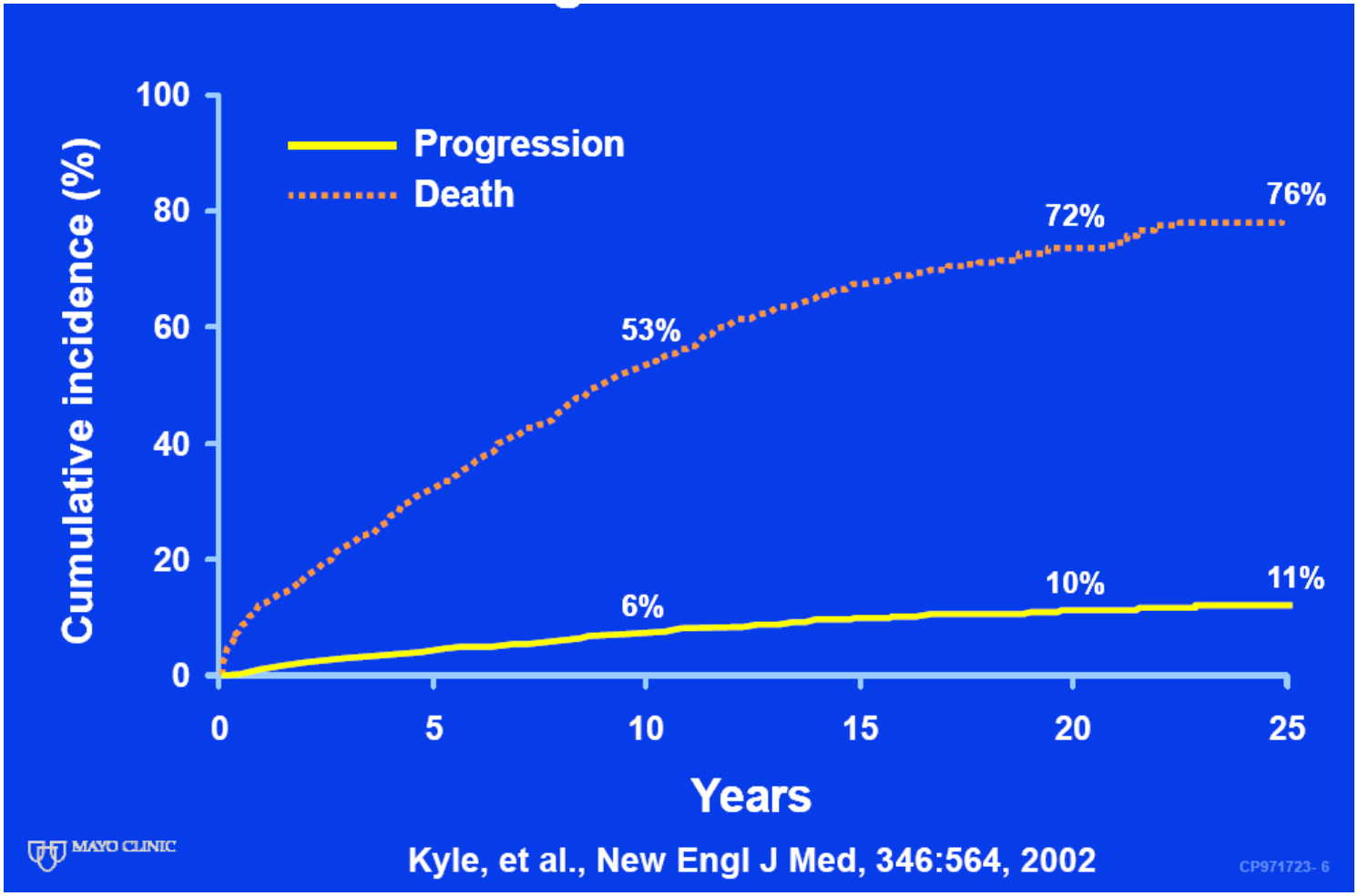
317- Myélome multiple des os

- Diagnostiquer un myélome multiple des os.
- Connaître la démarche diagnostique en présence d'une gammapathie monoclonale.

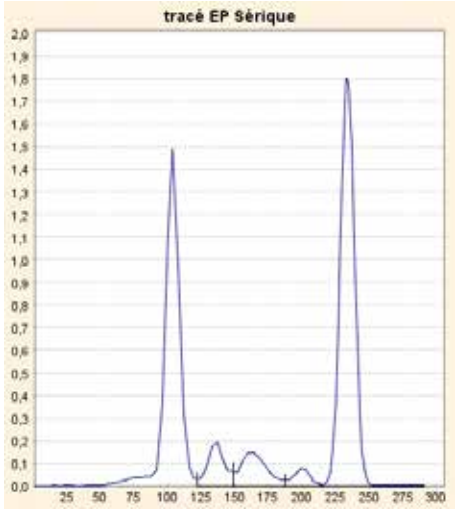
Prévalence Ig monoclonale en fonction de l'âge (Kyle)



Ig monoclonale isolée : décès et progression



Circonstances de découvertes

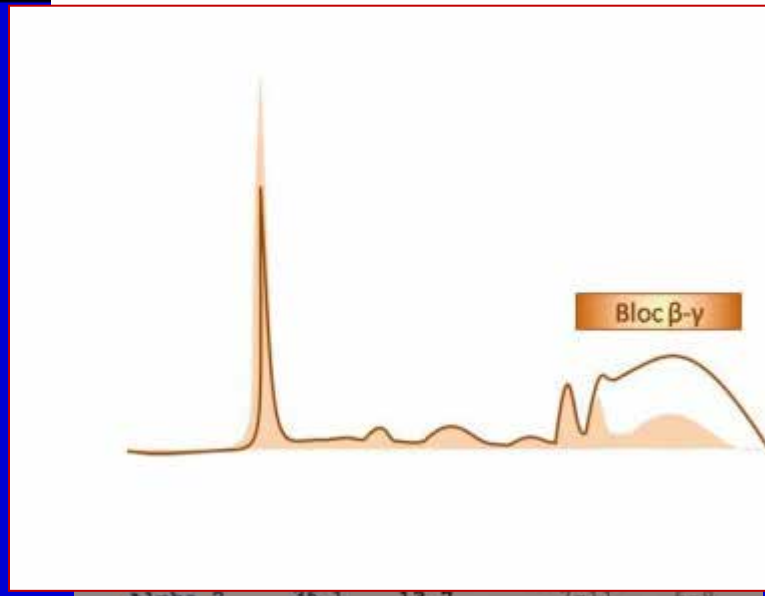


- En général découverte sur électrophorèse des protides,
  - soit bilan systématique (pas vraiment une bonne idée)
  - Soit sur conséquence biologique de la présence du pic
    - VS élevée avec CRP normale
    - Hyperprotidémie
  - Soit devant des anomalies cliniques ou biologiques
    - Douleurs osseuses, lésions osseuses, fractures, tassements vertébraux, compression médullaire
    - Hypercalcémie
    - Insuffisance rénale
    - Adénopathies ou splénomégalie
    - Anémie ou autres anomalies de la numération
    - Signes d'hyperviscosité
    - Infections à répétition
    - Pathologies associées aux Ig monoclonales : neuropathies, amyloses AL, etc …

Myélome

Maladie de Waldenström

Déficit immunitaire humoral



Alpha 2	36.1	13.7	7-11	5-8
Beta	20.5	7.8	8-13	6-9
Gamma	12.6	4.8	9-16	6-11

α2 globulines

Haptoglobine,

α2macroglobuline

γglobulines:

Immunoglobulines: IgG, A, M, D, E

CRP

albumine

globulines

α1 globulines

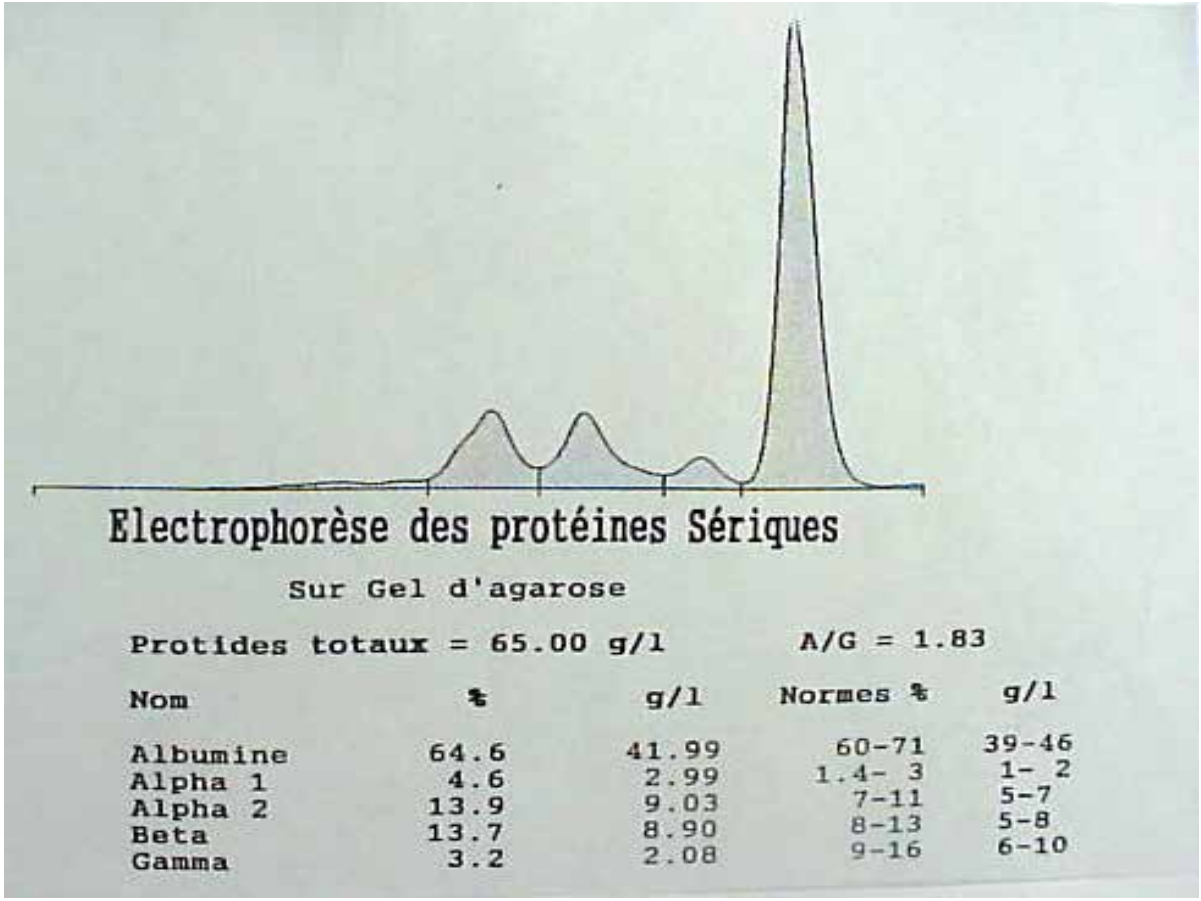
α1 antitrypsine,

orosomucoïde

b1 globulines: IgM, IgA

b2 globulines:

Gammaglobulines: surtout IgG



Electrophorèse des protéines Sériques

Sur Gel d'agarose

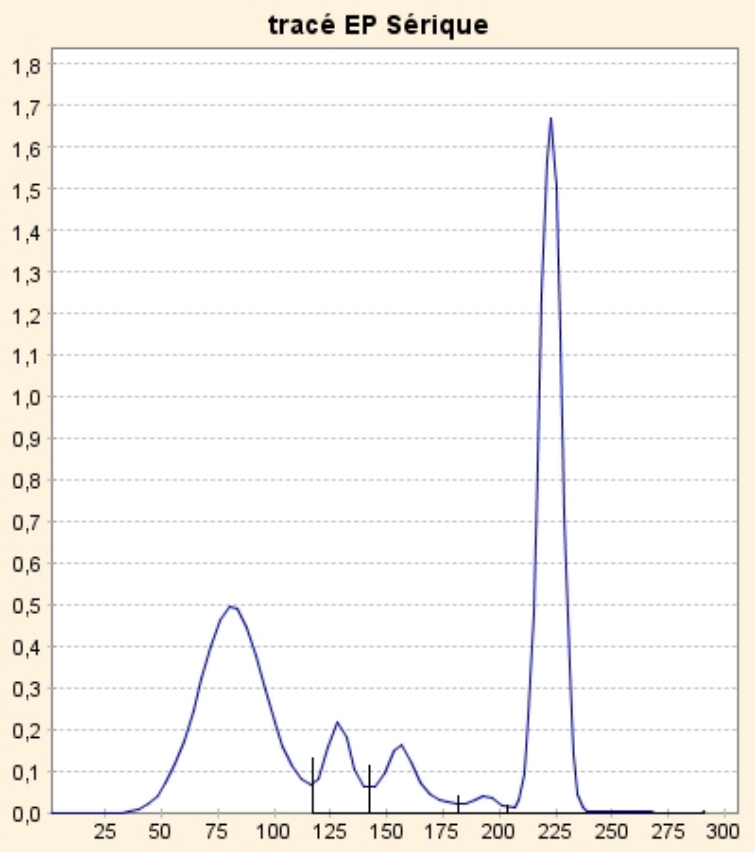
Protides totaux = 65.00 g/l A/G = 1.83

Nom	%	g/l	Normes %	g/l
Albumine	64.6	41.99	60-71	39-46
Alpha 1	4.6	2.99	1.4- 3	1- 2
Alpha 2	13.9	9.03	7-11	5-7
Beta	13.7	8.90	8-13	5-8
Gamma	3.2	2.08	9-16	6-10

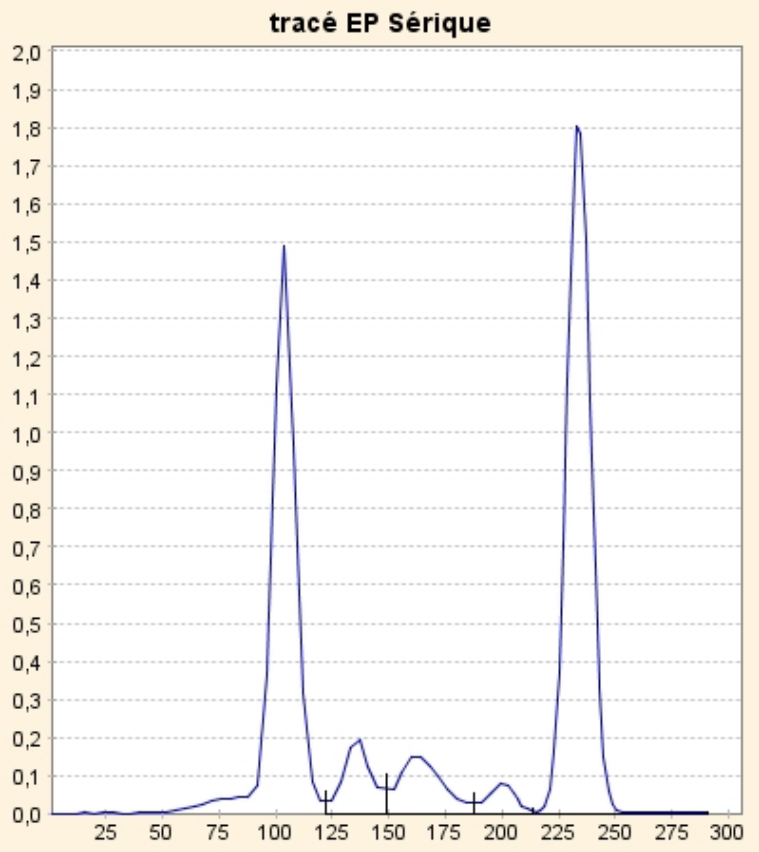
Hypogamma = hypo-IgG

Attention hypergammaglobulinémies polyclonales

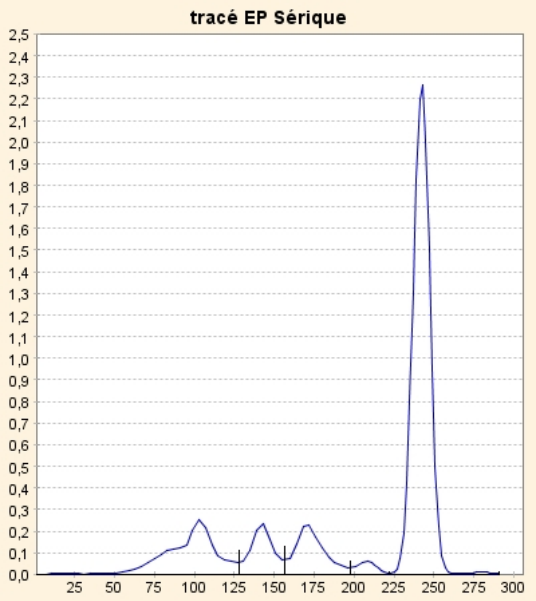
- Micro-pics multiples, banal dans les hypergammaglobulinémies polyclonales, étiologies ?

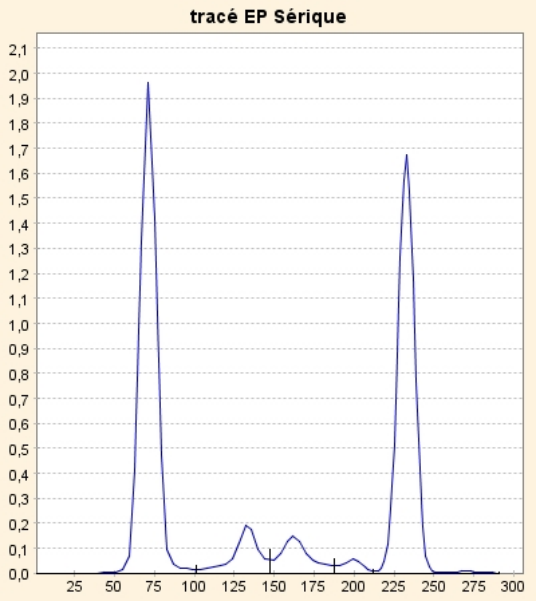


- Infections virales:

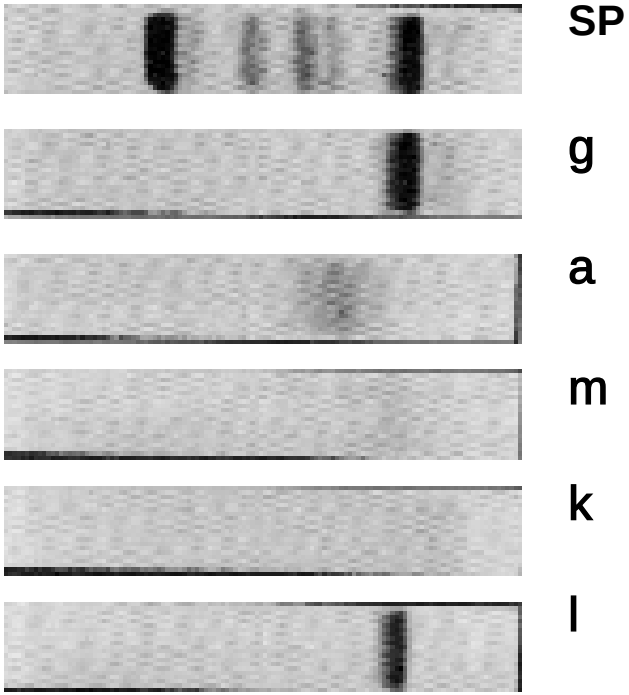


Caractérisation Ig monoclonale:





Immunofixation



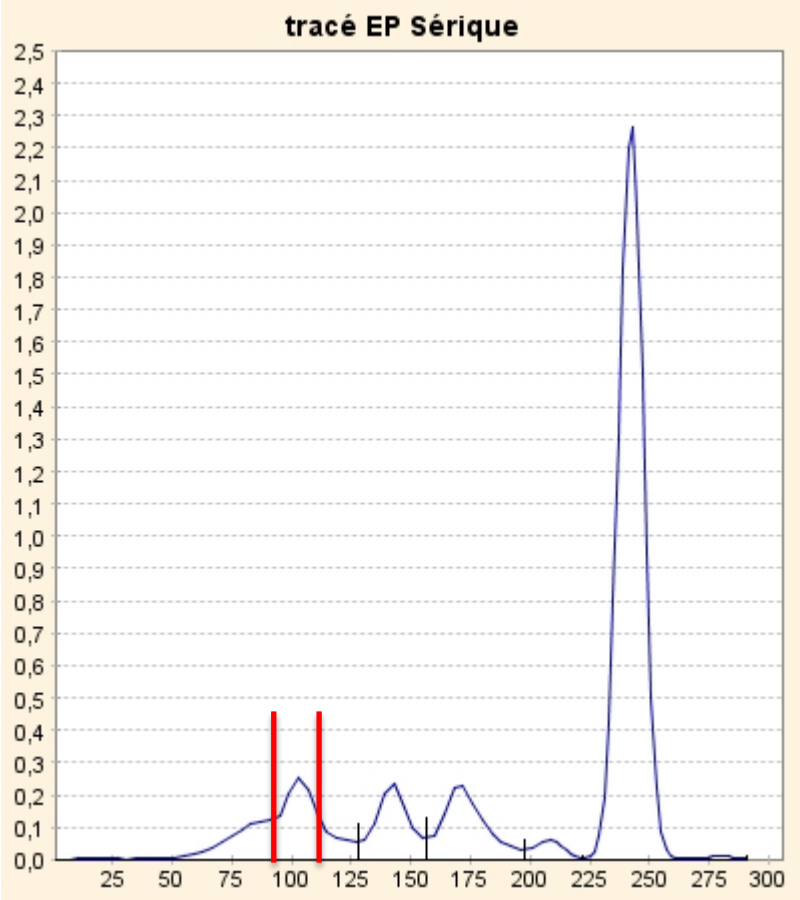
Expression des résultats

- ELECTROPHORESE DES PROTEINES SERIQUES
  - Protidémie : 70 g/l
  - Albumine : 44.2 g/l
  - Alpha 1 : 1.3 g/l
  - Alpha 2 : 7.2 g/l
  - Béta : 5.8 g/l
  - Gamma + pic: 11.5 g/l
  - Pic 1 : 5.1 g/l

- DOSAGE DES IMMUNOGLOBULINES
  - IgG 13.50 g/l
  - IgA 2.51 g/l
  - IgM 0.91 g/l

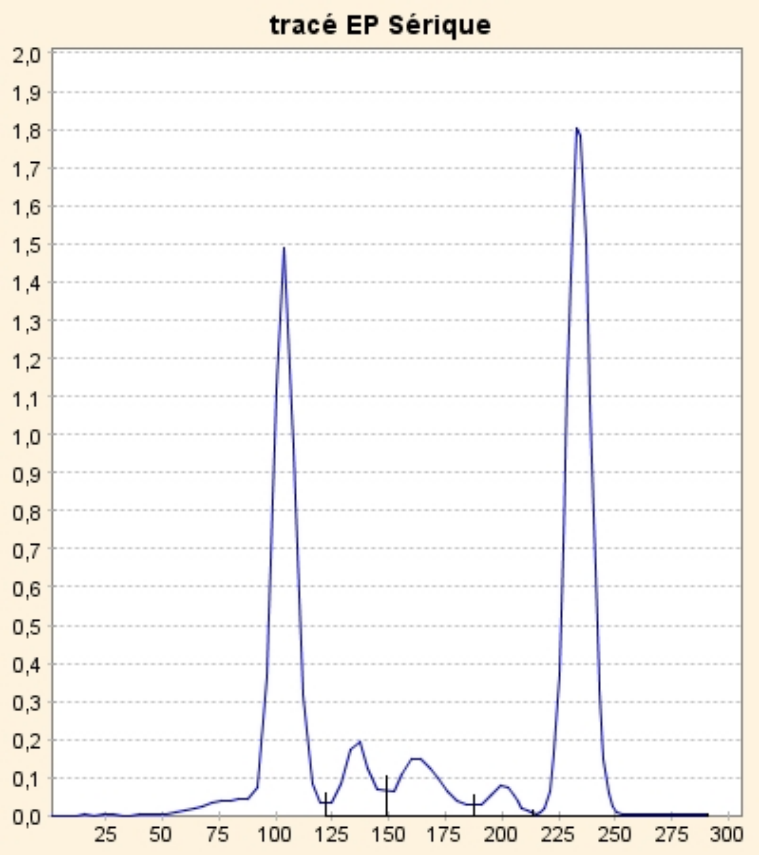
- RECHERCHE DE COMPOSANTE MONOCLONALE SERIQUE
  - Typage Pic 1

    Composante monoclonale IgG Kappa



Expression des résultats

Protidémie	88	g/l
Albumine	35.8	g/l
Alpha 1	1.5	g/l
Alpha 2	5.4	g/l
Béta	5.7	g/l
Gamma + pic	39.6	g/l
Pic 1 :	38	g/l



DOSAGE DES IMMUNOGLOBULINES

IgG 57.50 g/l

IgA 0.26 g/l

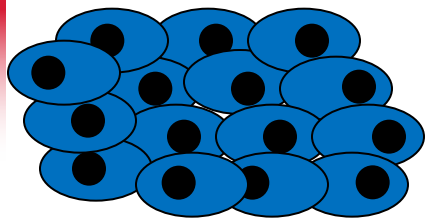
IgM 0.36 g/l

RECHERCHE DE COMPOSANTE MONOCLONALE SERIQUE

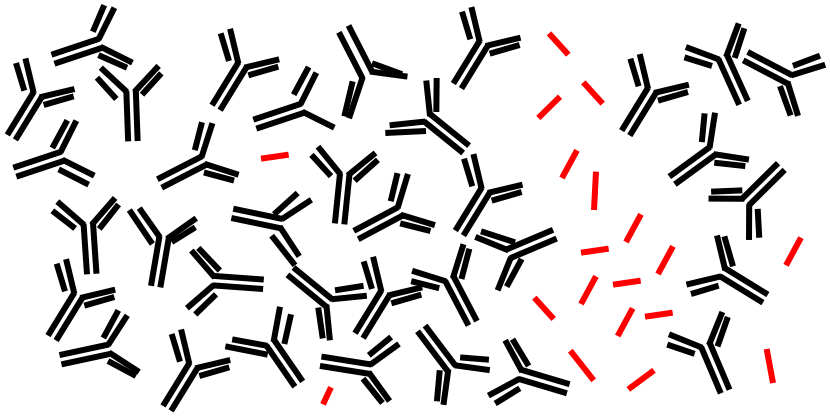
Typage Pic 1 Composante monoclonale IgG Lambda

Présence d'un pic franc dans les gammas globulines
Diminution des Immunoglobulines Polyclonales

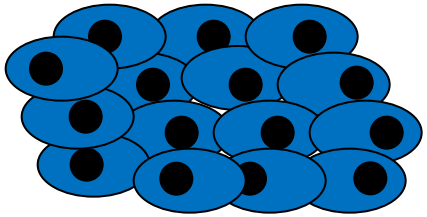
Typage Pic 2 : Composante monoclonale constituée de chaine légère Lambda



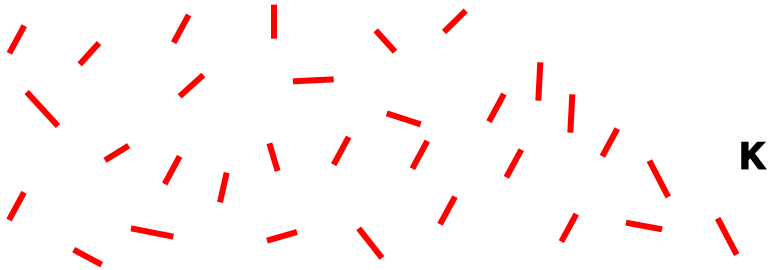
Myélome avec Ig complète ~80%



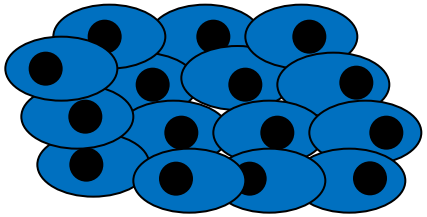
IgG κ



Myélome à chaîne légère ~20%



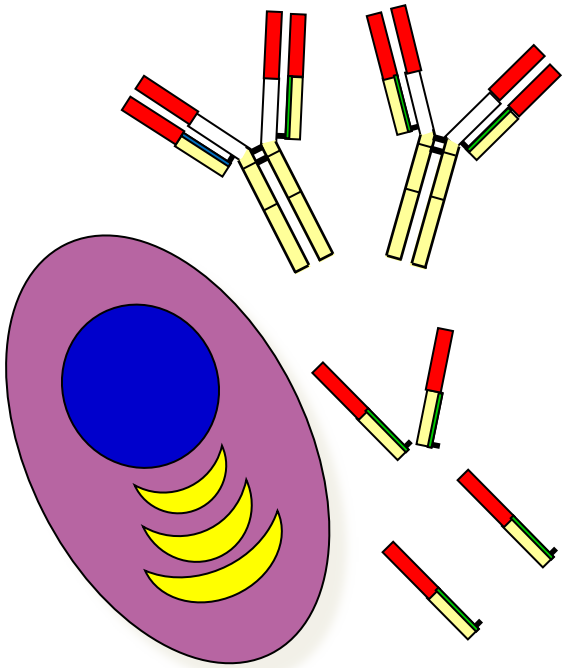
κ



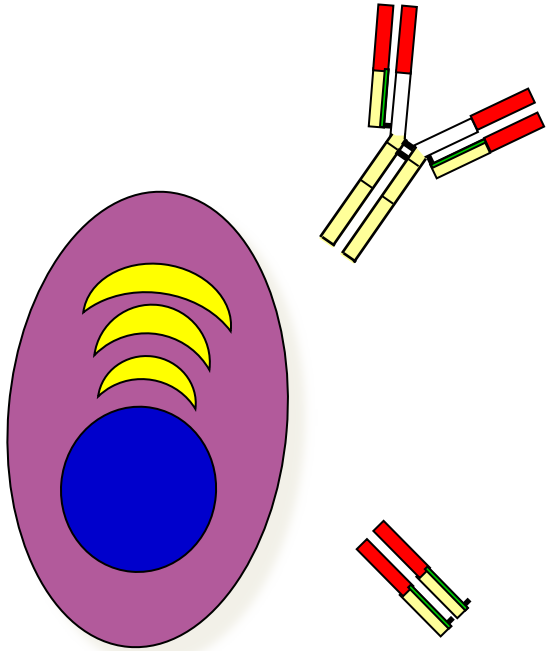
Myélome peu ou non secrétant (1–2%)

κ

Chaînes légères libres secrétées



Plasmocyte



plasmocyte

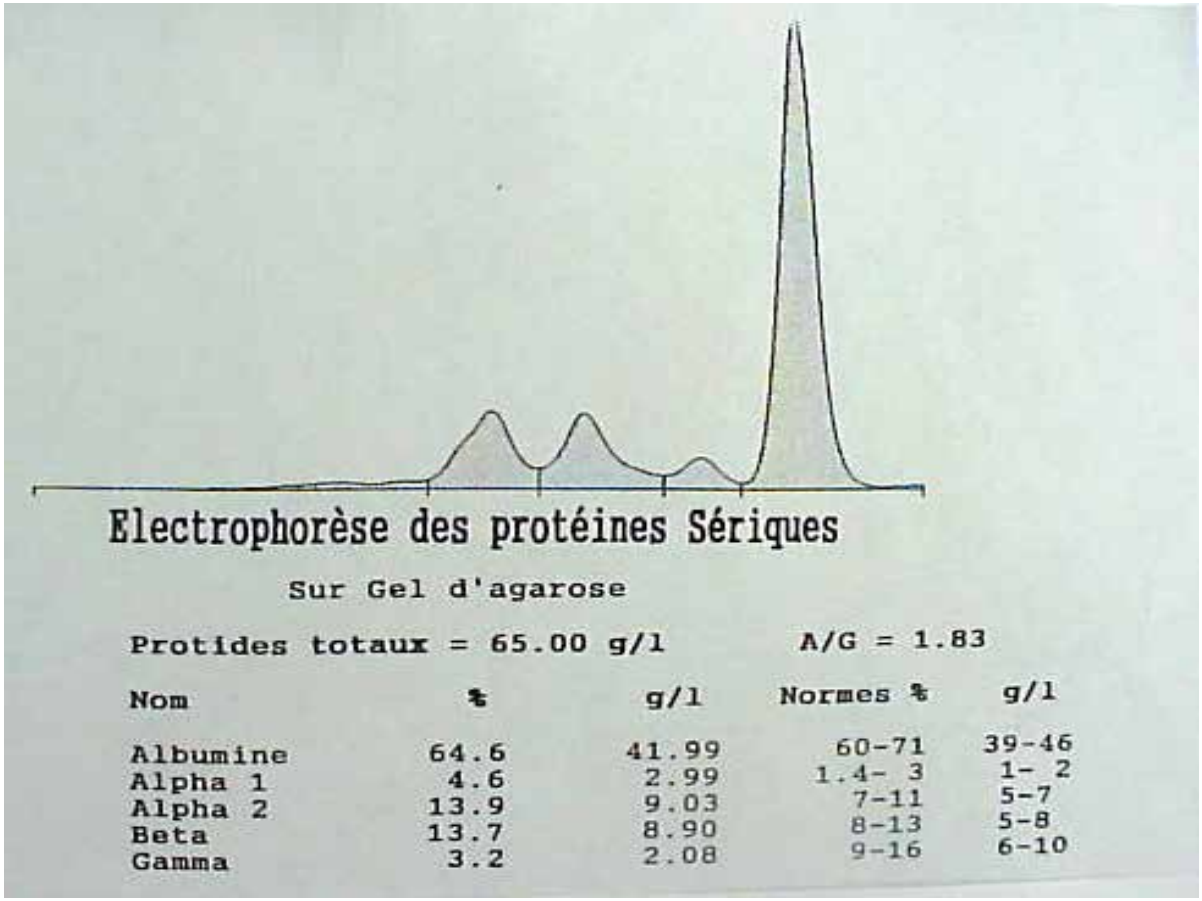
Kappa

Lambda

Excrétion par le rein, demi-vie courte 2 à 3 heures

Myélome à chaînes légères

- Electrophorèse des protides



Electrophorèse des protéines Sériques

Sur Gel d'agarose

Protides totaux = 65.00 g/l A/G = 1.83

Nom	%	g/l	Normes %	g/l
Albumine	64.6	41.99	60-71	39-46
Alpha 1	4.6	2.99	1.4- 3	1- 2
Alpha 2	13.9	9.03	7-11	5-7
Beta	13.7	8.90	8-13	5-8
Gamma	3.2	2.08	9-16	6-10

2 techniques pour la détection des chaînes légères libres

- Protéinurie des 24 heures (ou rapport protéinurie / créatininurie) avec électrophorèse des protides urinaires et immunofixation :

  - Protéinurie : 12 gr/24 h
  - Electrophorèse :
    - Albumine : 10%
    - Gammaglobuline : 80%

Si albumine > 30% attention aux atteintes glomérulaires

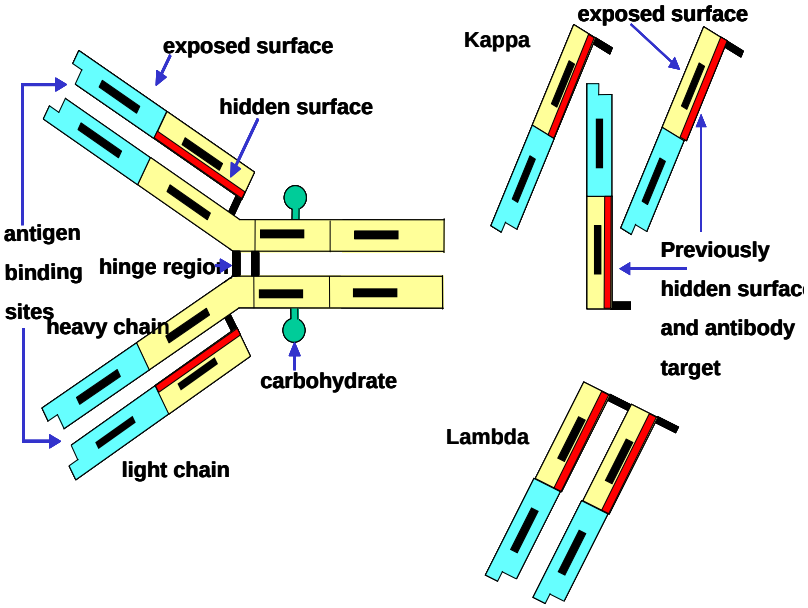
  - IF: protéinurie de Bence-Jones Kappa de profil assez pur

Dosage des chaînes légères libres

- Anticorps diirigés contre des antigènes cryptiques sur les chaînes légères liées aux chaînes lourdes

- Taux physiologiques:
  - polyclonal kappa < 16 mg/l
  - polyclonal lambda < 26 mg/l

- Sensible +++ < 1 mg/l



Dosage des chaînes légères libres sérique :

- Monoclonalité: déséquilibre du ratio Kappa/lambda

	Normes	Unités
Kappa	2.30-19.40	mg/L
Lambda	5.70-26.30	mg/L
Rapport	0.26-1.65	

- Augmentation polyclonale:
  - » Hypergamma polyclonale
  - » Insuffisance rénale (k > l)

IMMUNOCHIMIE	
PROTOCOLE RECHERCHE AMYLOSE	
Freelite Kappa	13.0
Freelite Lambda	↑ 225.0
Rapport FLK/FLL	↓ 0.06

	170031528
IMMUNOCHIMIE	
PROTOCOLE RECHERCHE AMYLOSE	
Freelite Kappa	↑ 19.70
Freelite Lambda	↑ 37.50
Rapport FLK/FLL	0.53

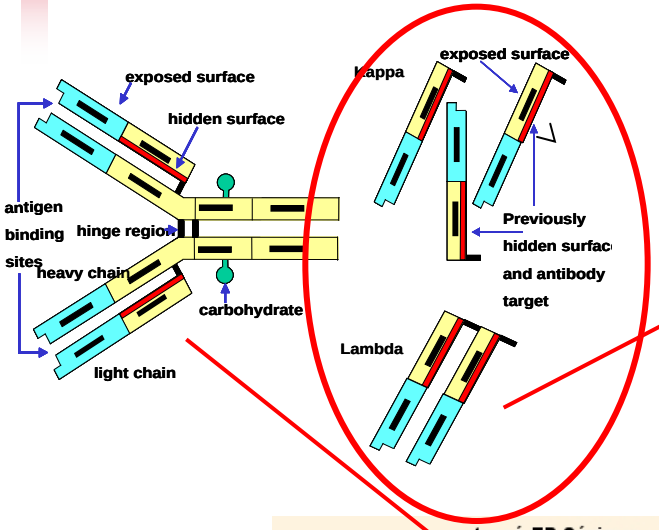
PROTOCOLE RECHERCHE AMYLOSE	
Freelite Kappa	↑ 187.00
Freelite Lambda	↑ 162.00
Rapport FLK/FLL	1.15
AUTO IMMUNITE	

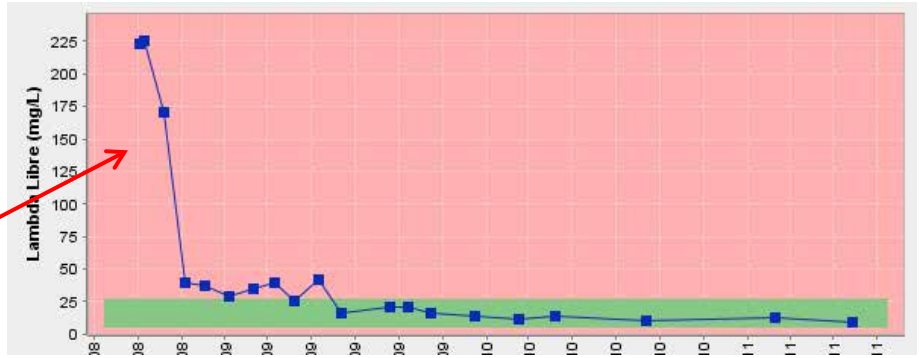
PROTOCOLE RECHERCHE AMYLOSE	
Freelite Kappa	↑ 63.40
Freelite Lambda	↑ 42.80
Rapport FLK/FLL	1.48
AUTO IMMUNITE	

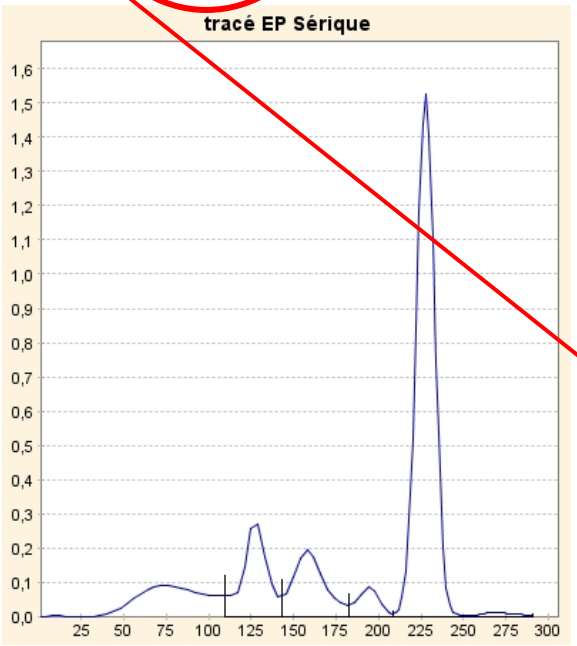
Dosage des chaînes légères libres sérique :

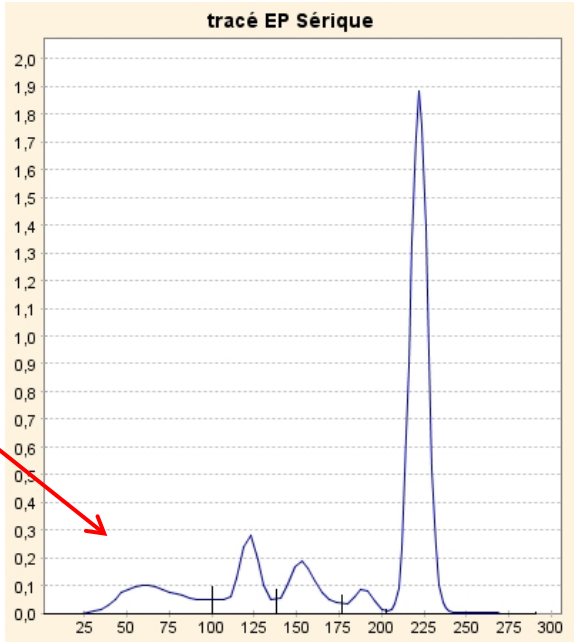
- Monoclonalité: déséquilibre du ratio Kappa/lambda
- Augmentation polyclonale:
  - Hypergamma polyclonale
  - Insuffisance rénale (k > l)
- Attention aux excès d'antigènes
- Pas de décision sur un seul dosage
- Mieux que les urines de 24 heures pour la surveillance des myélomes à chaînes légères (ASH 2016)
- Ne remplace pas la recherche d'albuminurie
- 2 tests Binding Site et Siemens
- Non remboursés (85 euros)

Indispensable pour le suivi dans les amyloses AL et les myélomes peu sécrétants









EP avant traitement

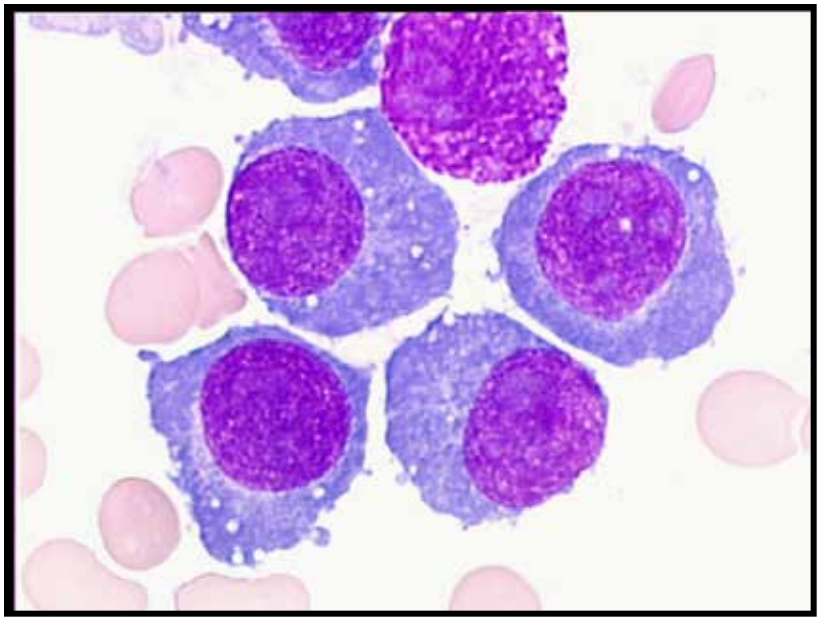
EP après Traitement

1ère question si découverte Ig monoclonale

- Isotype Ig monoclonale
  - IgG, IgA, chaînes légères seules : Myélome
  - IgM : maladie de Waldenström ou lymphome non hodgkinien

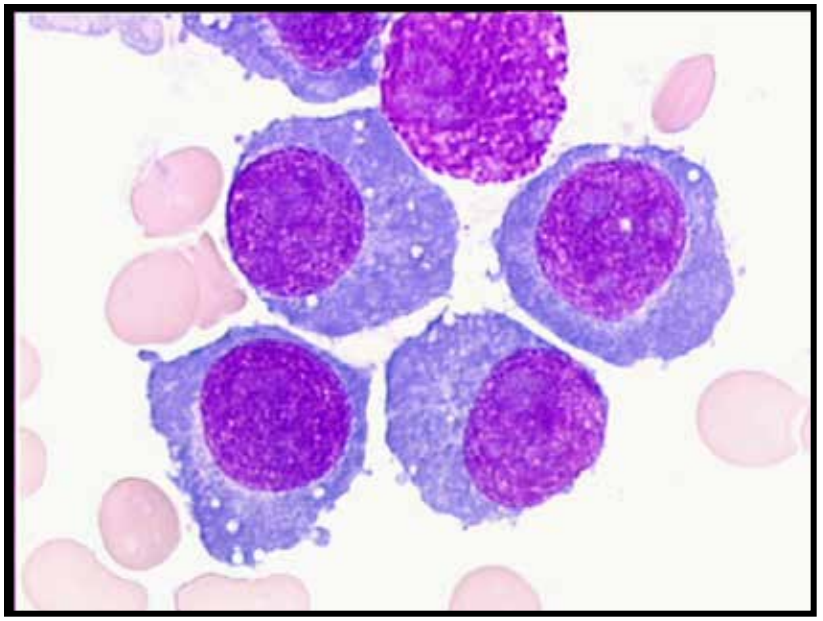
Myelome multiple

- Proliferation de cellules plasmocytaires secrétant une Ig
  - le plus souvent
    - IgG (57%)
    - IgA (21%)
    - chaînes légères seules (18%)
  - IgD : 1/100, IgM: 1/1000



Myelome multiple

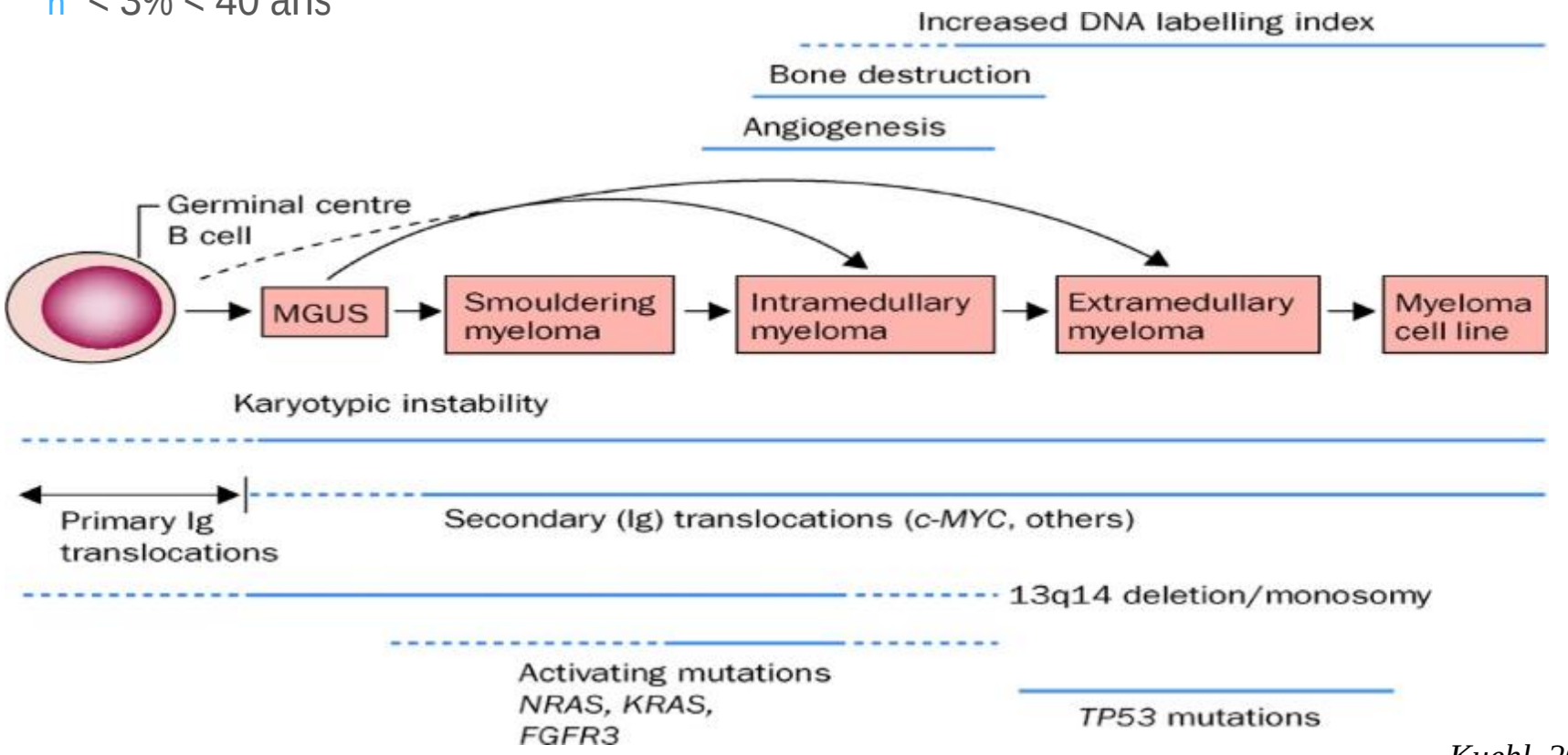
- Proliferation de cellules plasmocytaires secrétant une Ig
  - le plus souvent
    - IgG (57%)
    - IgA (21%)
    - chaînes légères seules (18%)
  - IgD : 1/100, IgM: 1/1000



  - Toujours précédé par une phase de “MGUS”

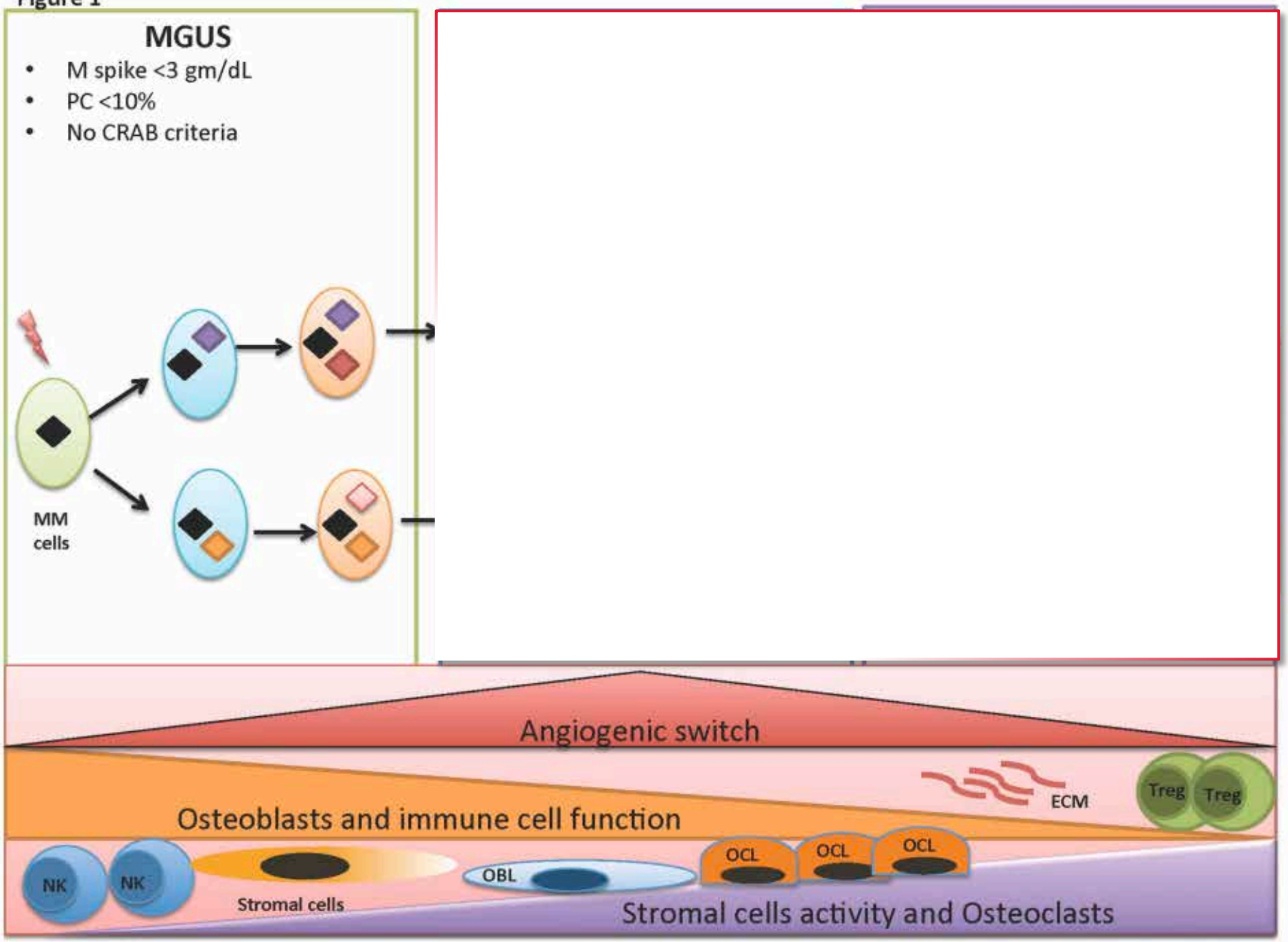
Myélome

- 2% des cancers
- 10-12% des hémopathies malignes
- Age médian : 70 ans, hommes > femmes
  - < 3% < 40 ans

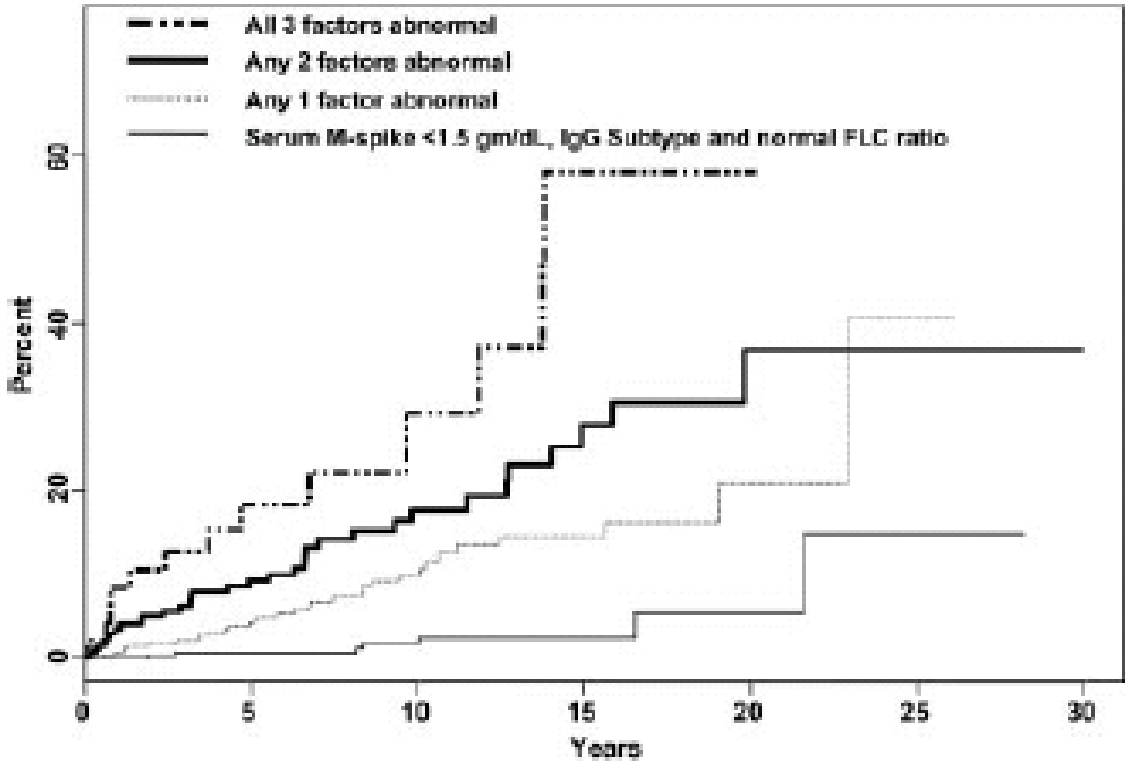


Kuehl, 2002[23]

Figure 1


MGUS
M spike <3 gm/dL
PC <10%
No CRAB criteria
MM cells
Angiogenic switch
Osteoblasts and immune cell function
ECM
Treg
Treg
NK
NK
Stromal cells
OBL
OCL
OCL
OCL
Stromal cells activity and Osteoclasts

Risque de progression MGUS en fonction des facteurs de risque



Ig > 15 gr/l

Non IgG

Rapport K/L anormal

MGUS non IgM: quel bilan

- Très dépendant de facteurs
  - Liés au patient
    - Âge
    - Symptomatique ou non
  - Aux facteurs de risque d'évolution

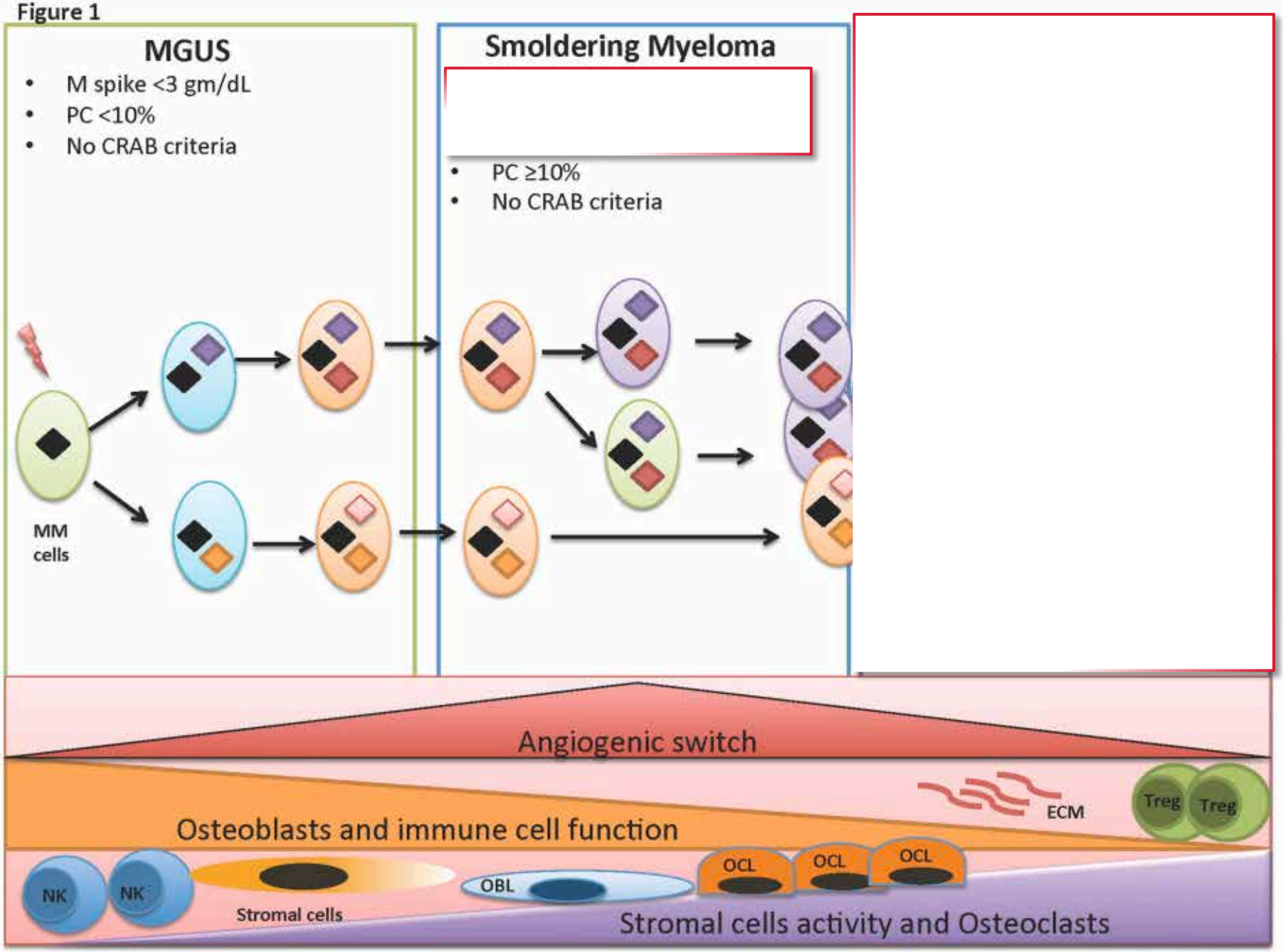
- Au minimum (patient âgé, IgG < 15 gr) : EP, protéinurie, NFS, créatinine, calcémie, chaînes légères libres ?
- Si douleur : imagerie
- Si doute sur myélome et/ou patient jeune : myélogramme (avec immunophénotypage et/ou cytogénétique)

- Quelle surveillance ?

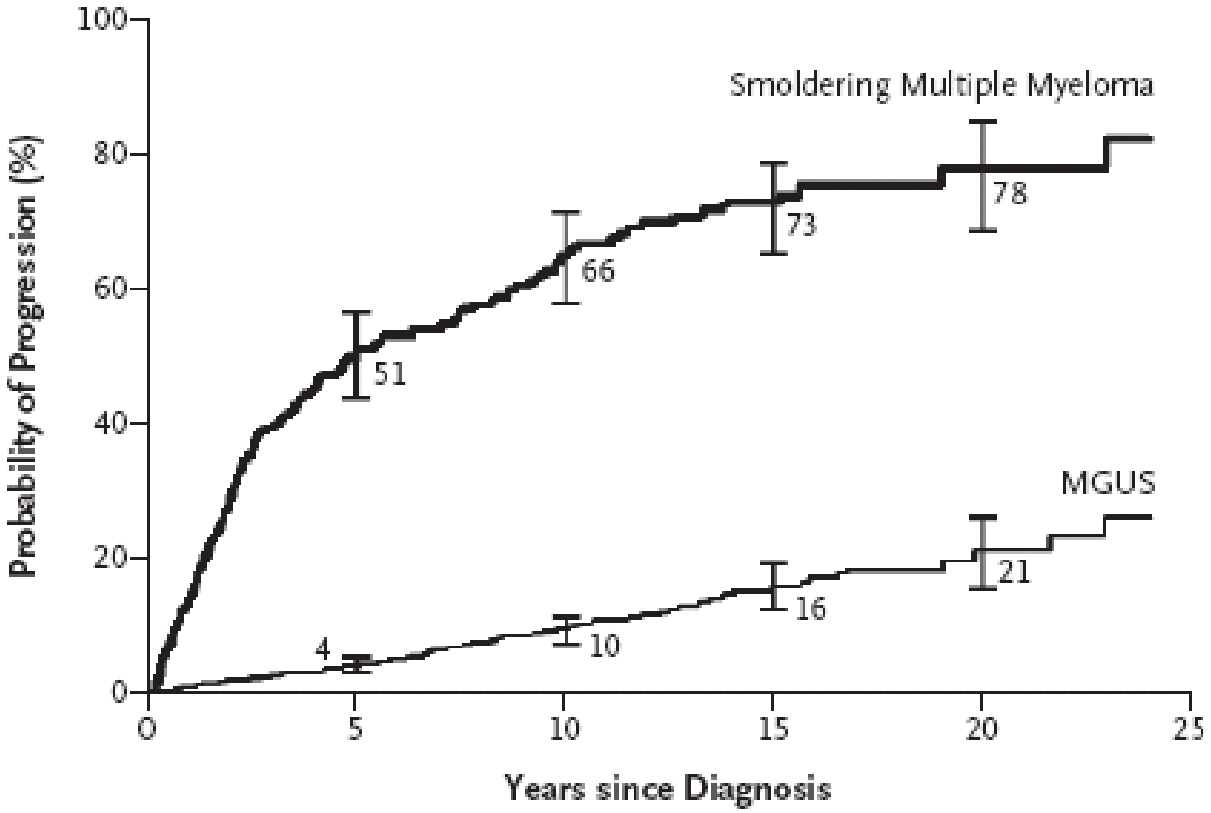
MGUS IgM: quel bilan

- Maladie de Waldenström ou LNH
  - Recherche ganglions et splénomégalie (clinique et imagerie)
  - NFS et Immunophénotypage des lymphocytes circulants
  - Examen médullaire ?
  - Attention :
    - aux conséquences des activité auto-anticorps des IgM
      - Facteurs rhumatoïdes (cryoglobuline type II)
      - Anti- GR (agglutinines froides)
      - Anti-MAG (neuropathie)
    - Aux conséquences liées aux propriétés physico-chimiques de l'IGM
      - Hyperviscosité
      - Cryoglobulines de type I

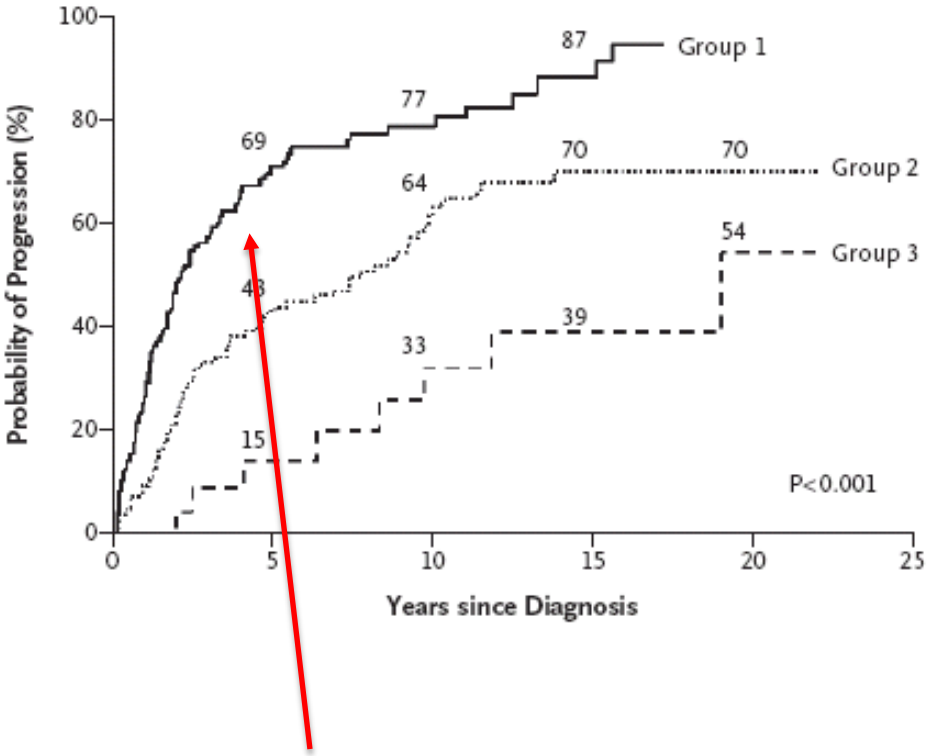
Figure 1


MGUS
M spike <3 gm/dL
PC <10%
No CRAB criteria
Smoldering Myeloma
PC ≥10%
No CRAB criteria
MM cells
Angiogenic switch
Osteoblasts and immune cell function
ECM
Treg
Treg
NK
NK
Stromal cells
OBL
OCL
OCL
OCL
Stromal cells activity and Osteoclasts

Risque de progression myélome stade I et MGUS



Facteurs de risque de progression myélomes de stade I



Traitement pour les groupes I ?

Groupe 1 : Plasmo > 10% et Ig > 30 gr/l

Groupe 2 : Plasmo > 10% et Ig < 30 gr/l

Groupe 3 : Plasmo < 10% et Ig > 30 gr/l

- Ratio FLC
- plasmo médullaires normaux <5%
- t(4/14) ou del 17p
- plasmocytes circulants
- 1 lésion focale sur l'IRM
- TEP avec fixation mais sans lésion lytique

Diagnostic de myélome: infiltration plasmocytaire médullaire

- Myélogramme (+- BM) + cytométrie + études cytogénétiques (Fish)
  - **Prolifération plasmocytaire pathologique**

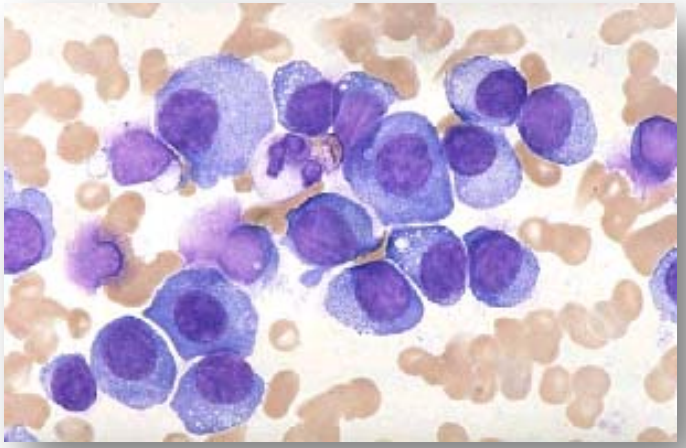
augmentée quantitativement >10% => *20 à 60 %*

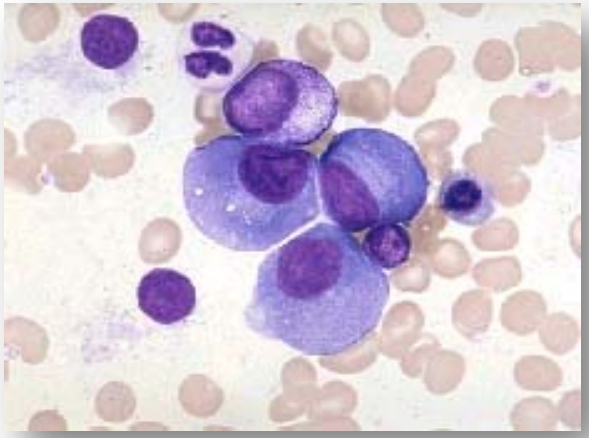
soit avec des *anomalies cytoplasmiques* :

- cellules de Mott fortement vacuolées
- cellules à inclusion cristalline (avec corps de Russell).
- cellules flammées

soit *anomalies nucléaires* :

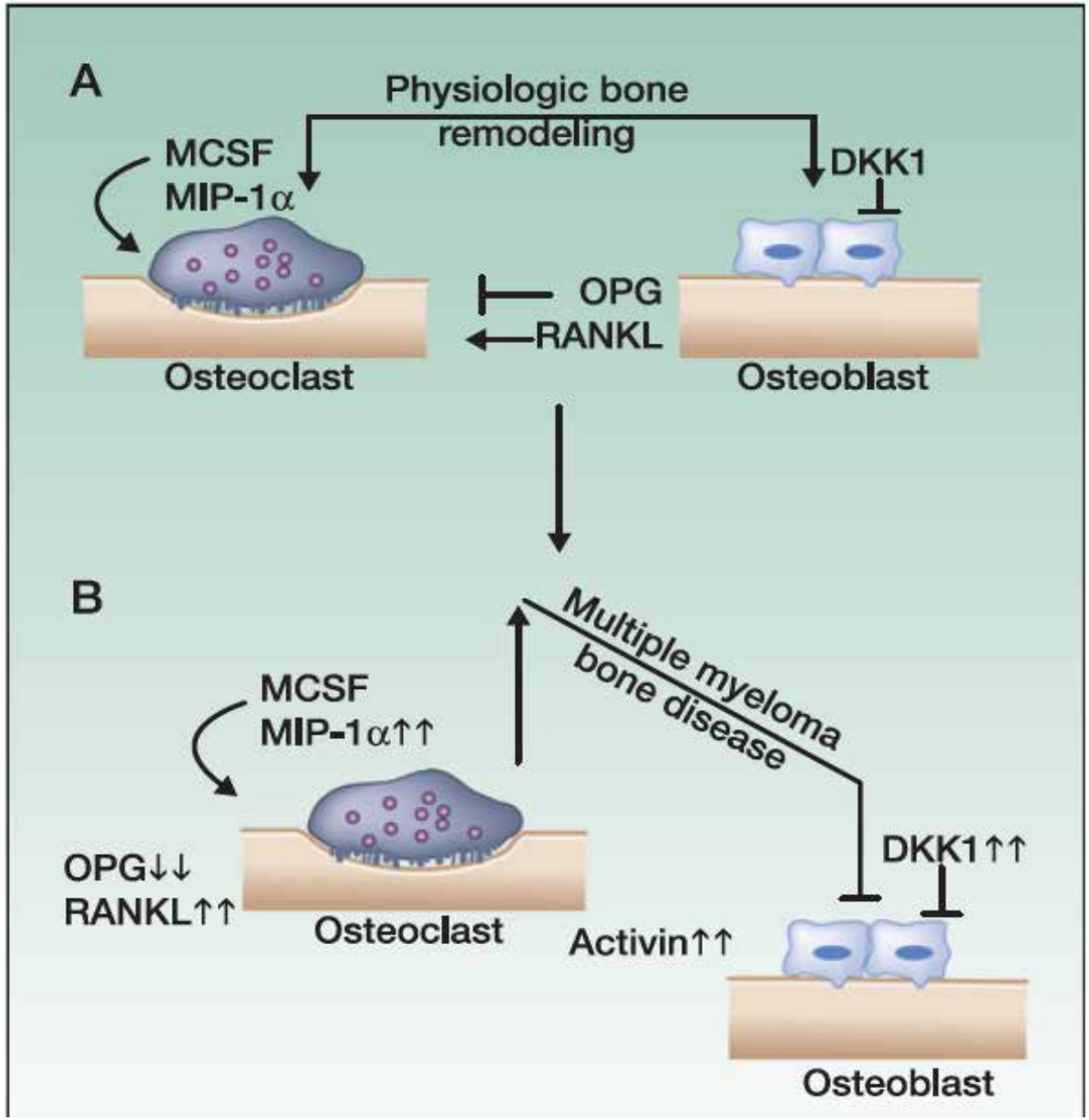
- cellules plurinucléées.
- images de division nucléaire
- volumineux nucléoles.





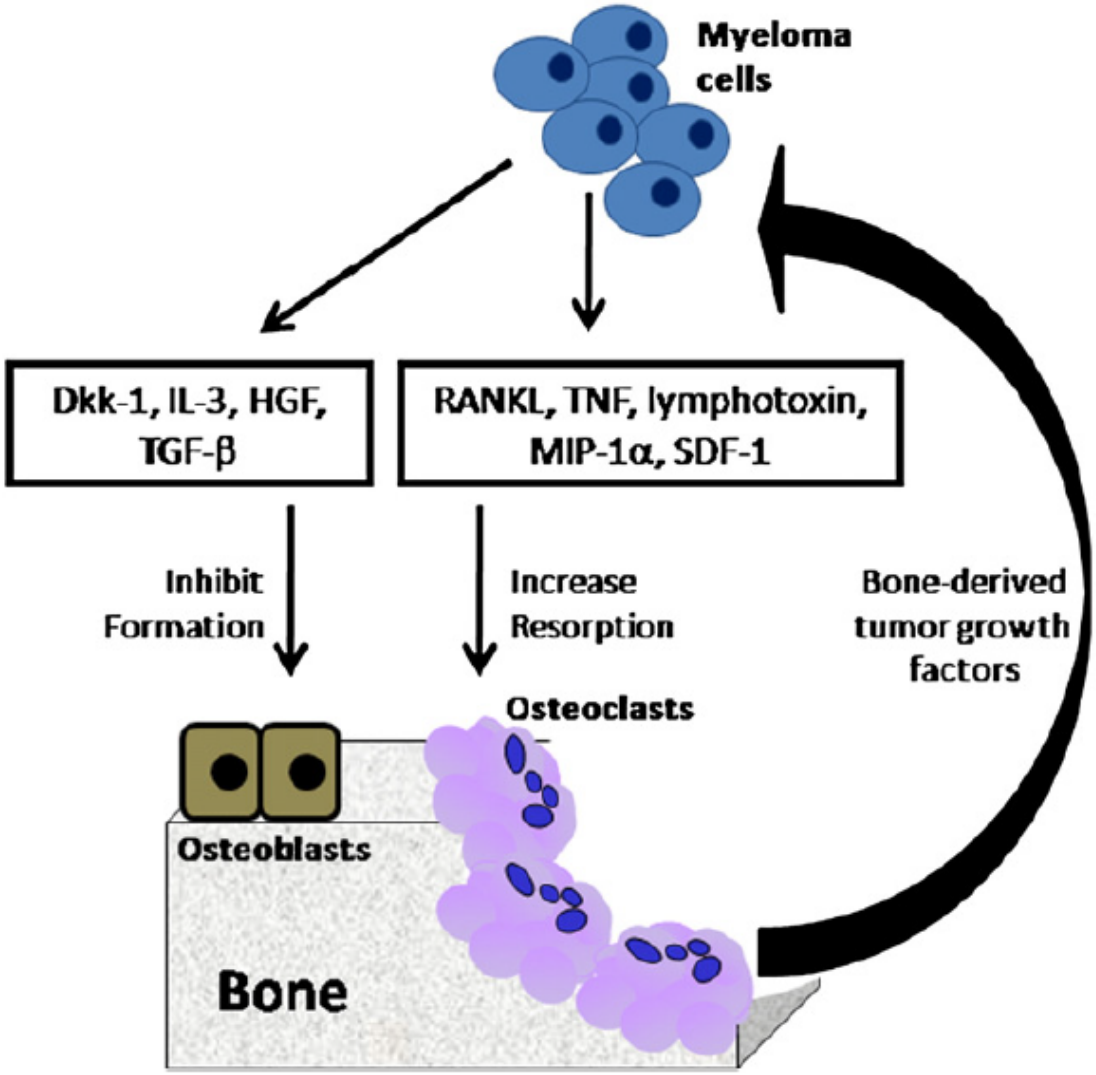
Les symptômes évocateurs

- **Manifestations osseuses** :
  - Douleurs, souvent révélatrices
    - squelette axial: rachis, côtes +++, bassin
    - Fixes, tenaces, rebelles aux antalgiques
    - Algies radiculaires (rechercher une compression médullaire)
  - Tumeurs (rares)
  - Tassement vertébral, fractures



Noopur Raje[1,2] and G. David Roodman[3,4] Clin Cancer Res; 17(6) March 15, 2011

Ostéolyse dans le Myélome : un cercle vicieux



C.M. Edwards et al. / Bone 42 (2008) 1007–1013

Traitement

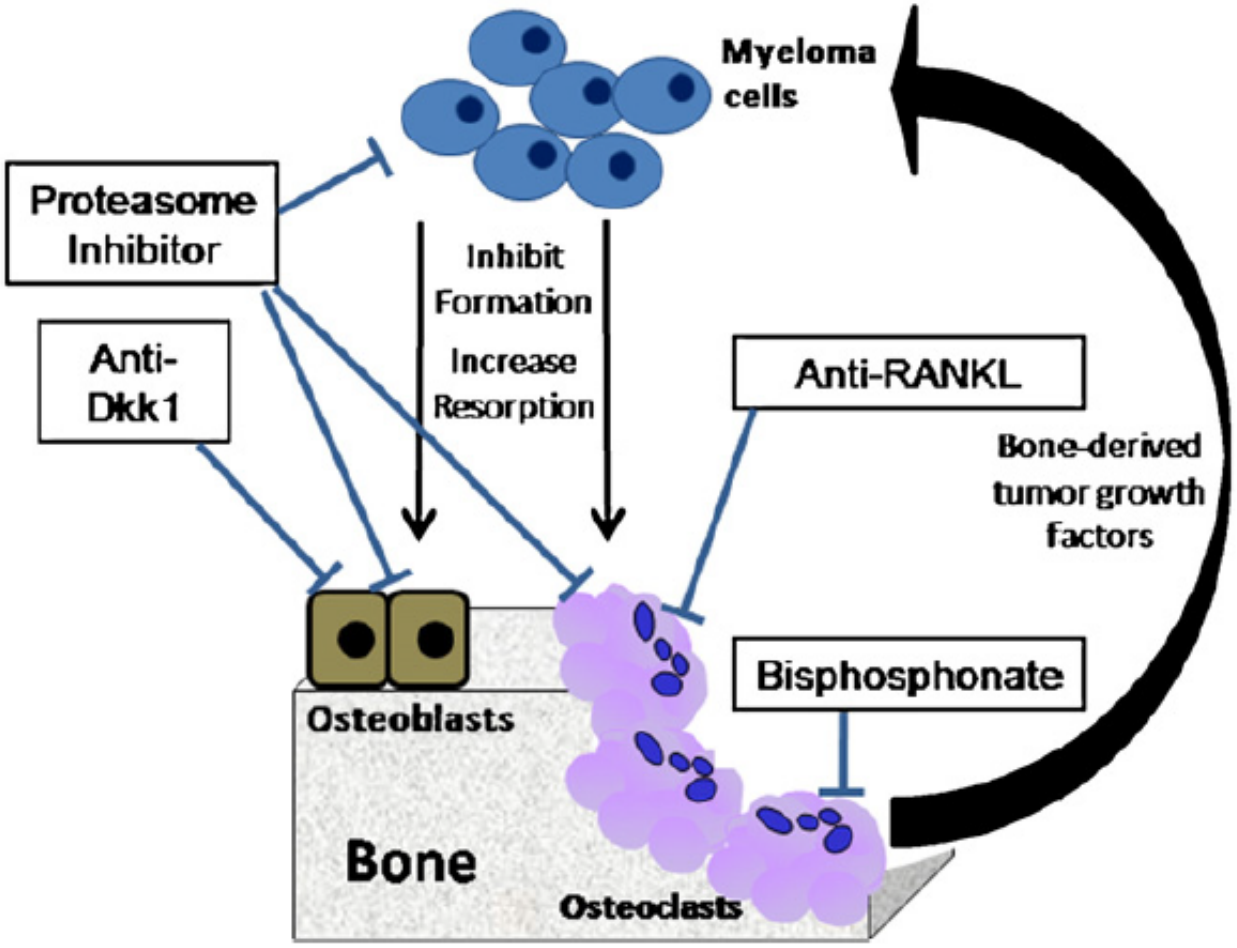
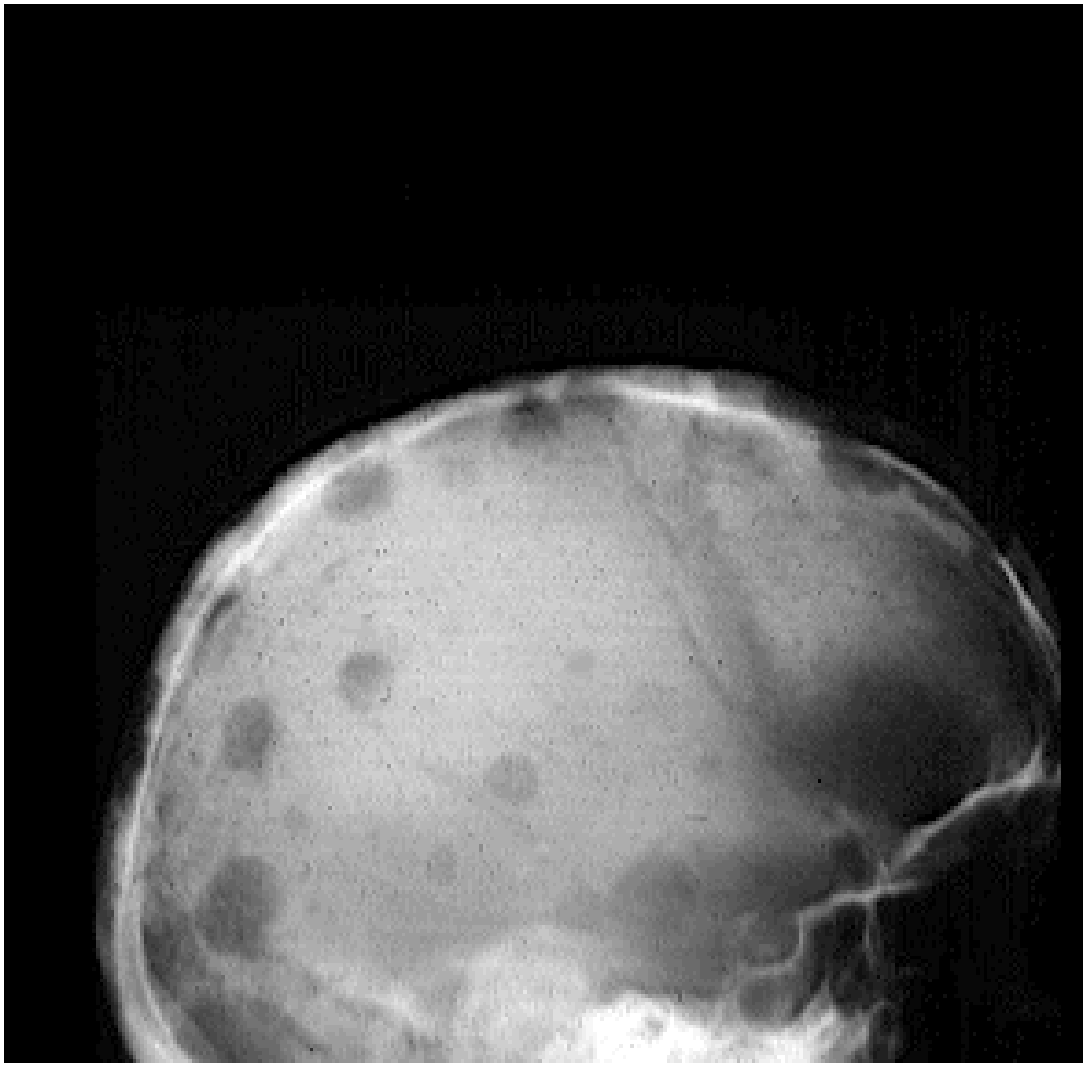


Fig. 3. Therapeutic approaches in myeloma bone disease. The osteoclast and osteoblast are potential therapeutic targets in the treatment of myeloma bone disease. Proteasome inhibitors and inhibitors of Dkk1 increase osteoblastic bone formation, whereas bisphosphonates and anti-RANKL inhibit osteoclastic bone resorption.

C.M. Edwards et al. / Bone 42 (2008) 1007–1013

Myelome : lésions lytiques



Myelome : lésions lytiques

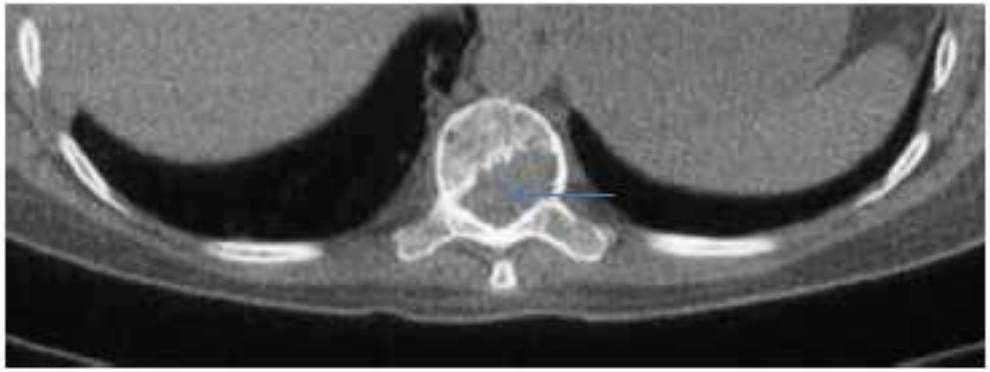
K du sein

K prostate

Myelome : lésions lytiques

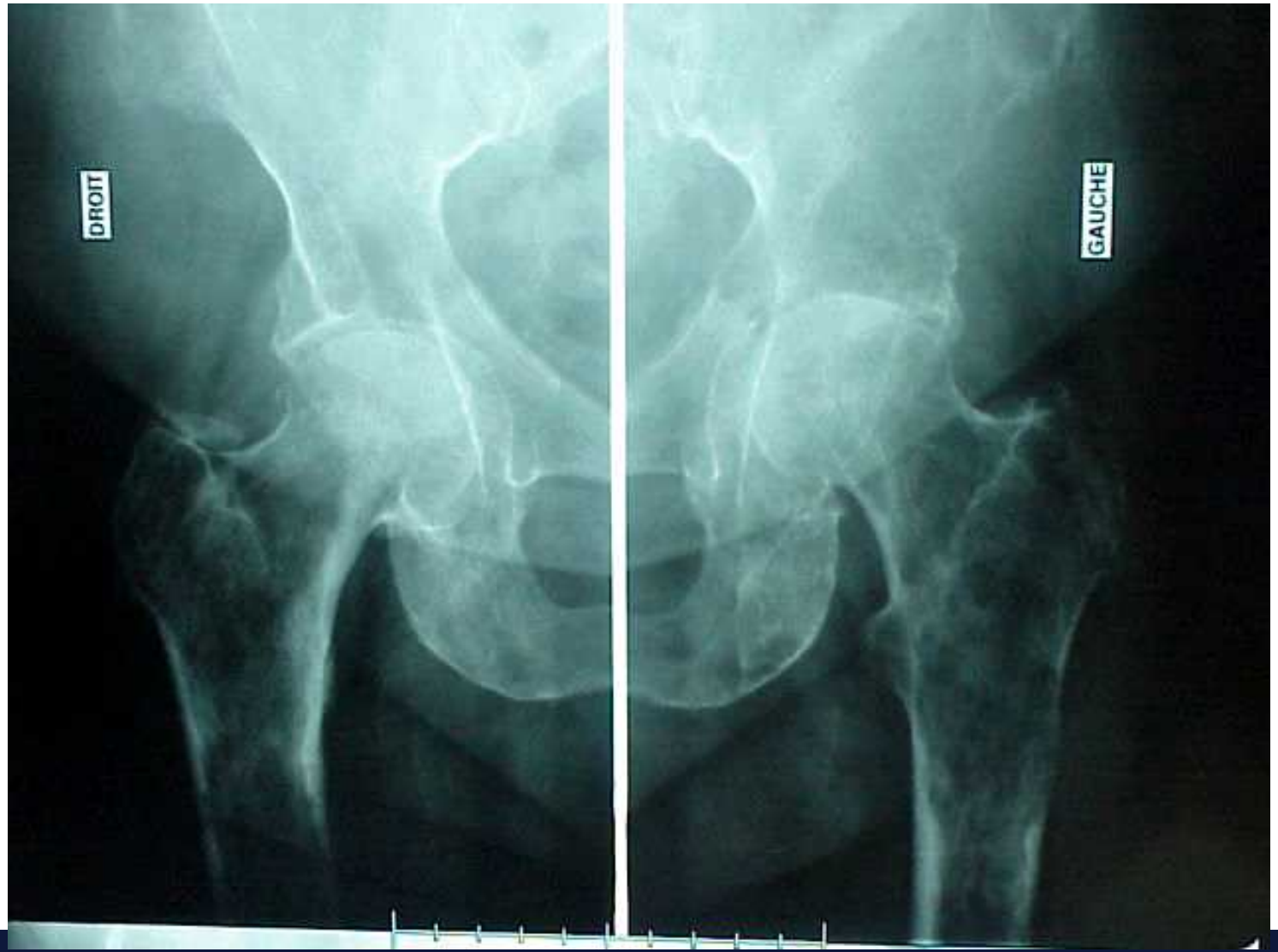
Myelome : atteinte osseuse prédominante

- Peut toucher l'ensemble du squelette
- surtout vertèbres, crane, bassin, côtes, fémurs et humérus
- responsable de douleurs +++



Myelome : atteinte osseuse prédominante

- risque de fractures



Myelome : atteinte osseuse prédominante

- risque de fractures

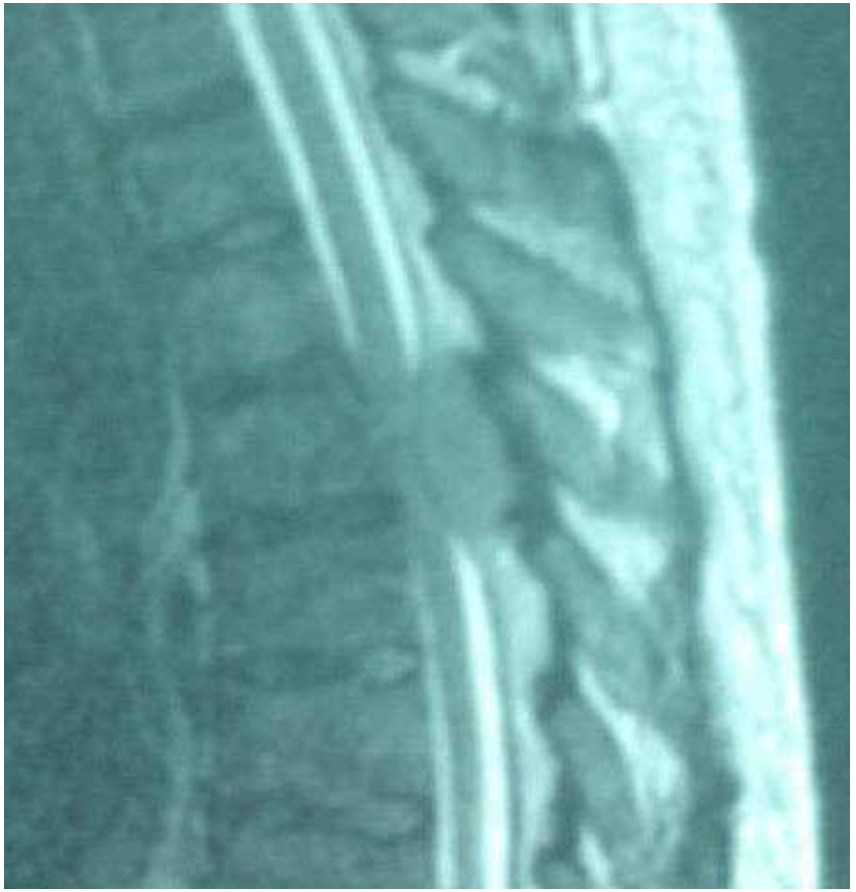
Myélome : ce que l’on veut éviter

Myelome : atteinte vertébrale fréquente et grave

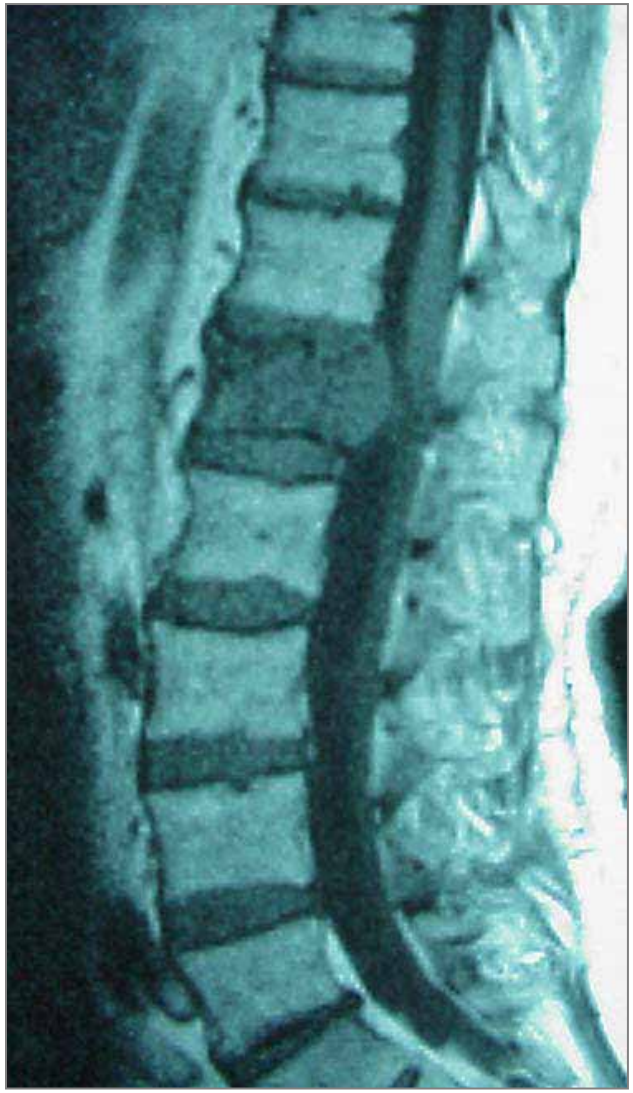
IRM : performante pour rachis +++

T1: hypo-intense T2: hyper-intense
+ prise de gadolinium

IRM : détection des compressions médullaires

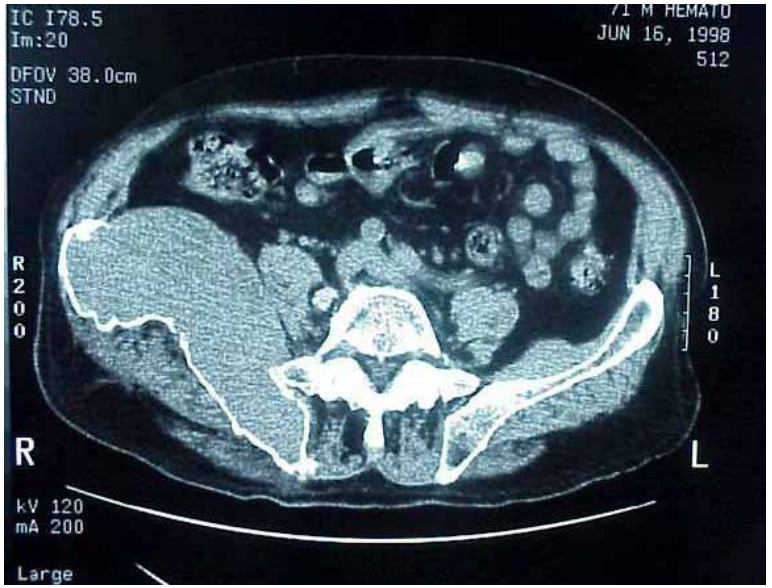


IRM : détection des compressions médullaires

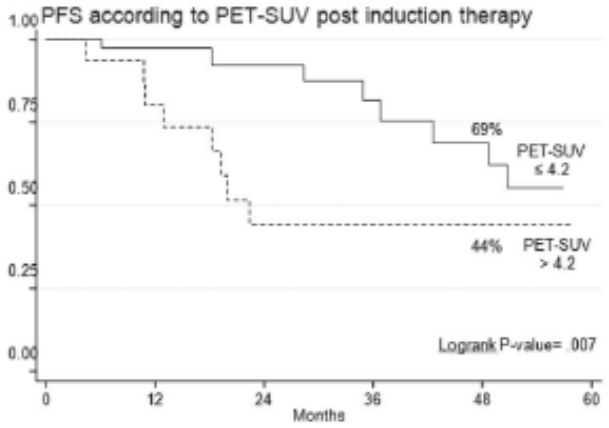


Myélome : lyses

mais aussi tumeurs



Pet Scan



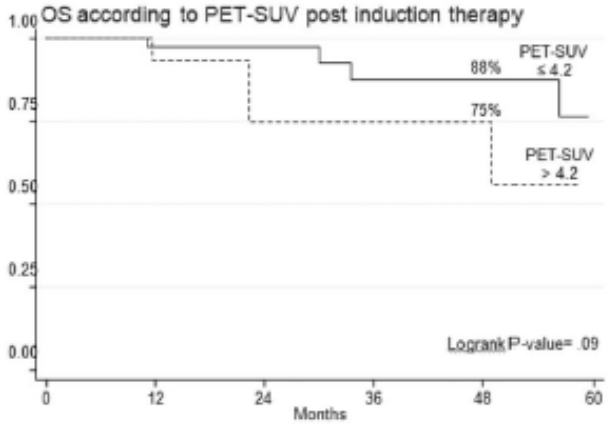
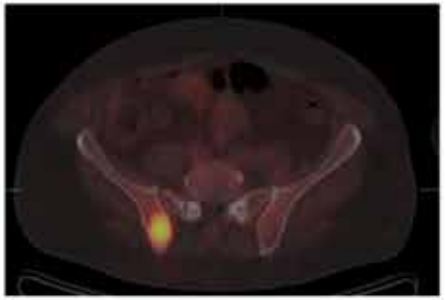


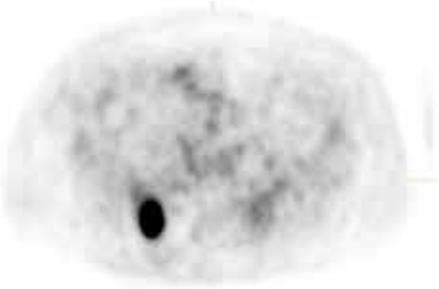
Figure 2. Outcome according to postinduction therapy PET/CT.

blood
2011 118: 5889-5895
Prepublished online September 6, 2011;
doi:10.1182/blood-2011-06-361386

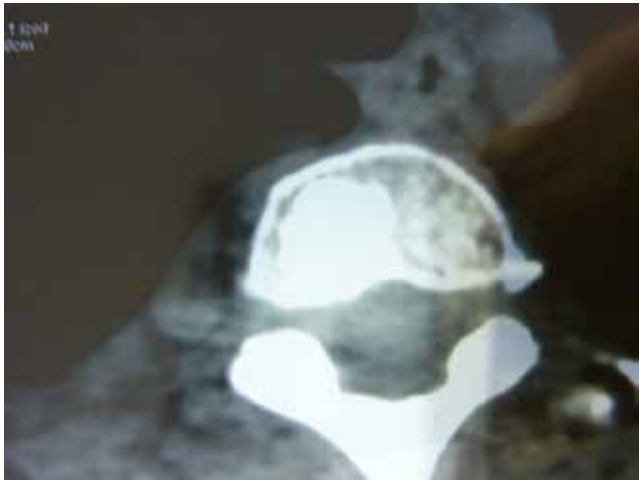
Prognostic relevance of 18-F FDG PET/CT in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with up-front autologous transplantation

Elena Zamagni, Francesca Patriarca, Cristina Nanni, Beatrice Zannetti, Emanuela Englaro, Annalisa Pezzi, Paola Tacchetti, Silvia Buttignol, Giulia Perrone, Annamaria Brioli, Lucia Pantani, Carolina Terragna, Francesca Carobolante, Michele Baccarani, Renato Fanin, Stefano Fanti and Michele Cavo





Lésions quelquefois ostéocondensantes (2% des myélomes)



POEMS : critères diagnostiques

Table 1 Criteria for the diagnosis of poems syndrome*.

Major criteria	1. Polyneuropathy
	2. Monoclonal plasma cell-proliferative disorder (almost always λ)
	3. Sclerotic bone lesions
	4. Castleman disease
	5. Vascular endothelial growth factor elevation
Minor criteria	6. Organomegaly (splenomegaly, hepatomegaly, or lymphadenopathy)
	7. Extravascular volume overload (edema, pleural effusion, or ascites)
	8. Endocrinopathy (adrenal, thyroid,† pituitary, gonadal, parathyroid, pancreatic†)
	9. Skin changes (hyperpigmentation, hypertrichosis, glomeruloid hemangiomata, plethora, acrocyanosis, flushing, white nails)
	10. Papilledema
	11. Thrombocytosis/polycythemia‡
Other symptoms and signs	Clubbing, weight loss, hyperhidrosis, pulmonary hypertension/ restrictive lung disease, thrombotic diatheses, diarrhea, low vitamin B_{12} values
Possible associations	Arthralgias, cardiomyopathy (systolic dysfunction), and fever

POEMS, polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, skin changes.

* Polyneuropathy and monoclonal plasma cell disorder present in all patients; to make diagnosis *at least* one other major criterion and 1 minor criterion is required.

‡ Anemia and/or thrombocytopenia are distinctively unusual in this syndrome unless Castleman disease is present.

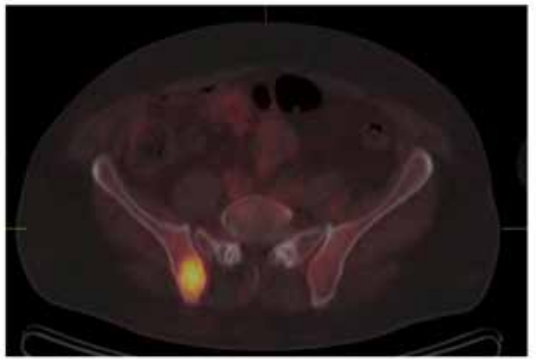
† Because of the high prevalence of diabetes mellitus and thyroid abnormalities, this diagnosis alone is not sufficient to meet this minor criterion.

Angela Dispenzieri Blood Reviews (2007) **21**, 285–299

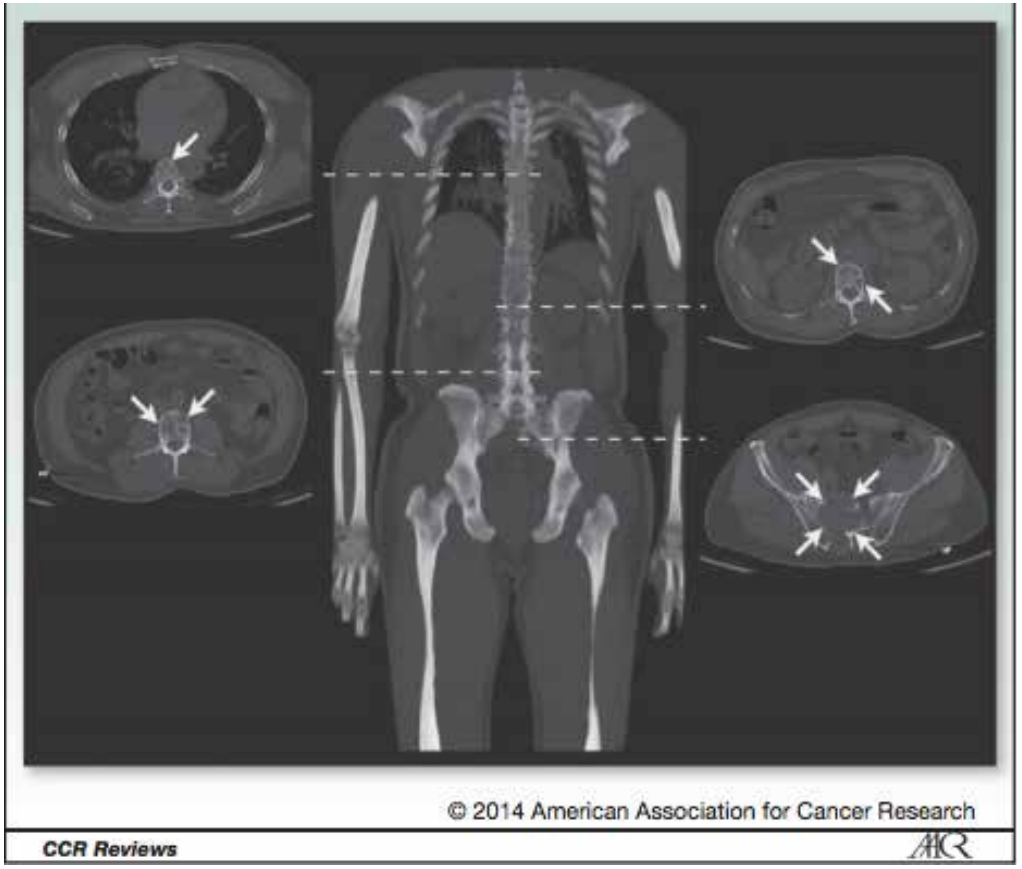
Myelome : rôle des examens d'imagerie osseuse

- Staging initial
- Détection des complications (si possible

  avant qu'elles ne surviennent)
- Évaluer la réponse au traitement (RC +++)



Intérêt de l'IRM ou scanner low dose corps entier dans le Myélome Multiple



Scinti os : inutile

Pet-scan: suivi du traitement, réponse complète ?

Les symptômes évocateurs

- **Cytopénies**: anémie ++ (fatigue, dyspnée d'effort)

- **Infections** : pneumocoque ++, *liées à la baisse des immunoglobulines polyclonales: déficit immunitaire humoral + lié aux traitements (corticoïdes +++)* **.**

- **insuffisance rénale:**
  - par précipitation intratubulaire de chaînes légères : rein de myélome
    - Déclenchée par AINS, produits de contrastes iodés, deshydratation
  - Par hypercalcémie
  - amylose ou maladie des dépôts d'Ig

Quel myélome traiter en 2019

- Myélome de stade I : surveillance (pour l'instant)

N ENGL J MED 369;5 NEJM.ORG AUGUST 1, 2013

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Lenalidomide plus Dexamethasone for High-Risk Smoldering Multiple Myeloma

C

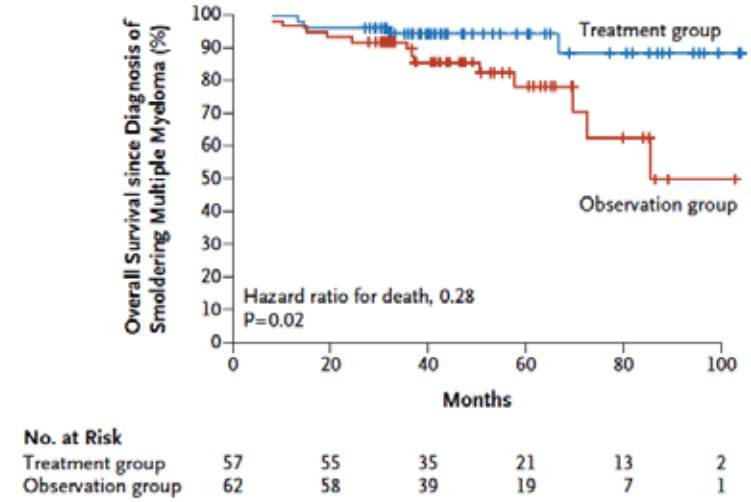
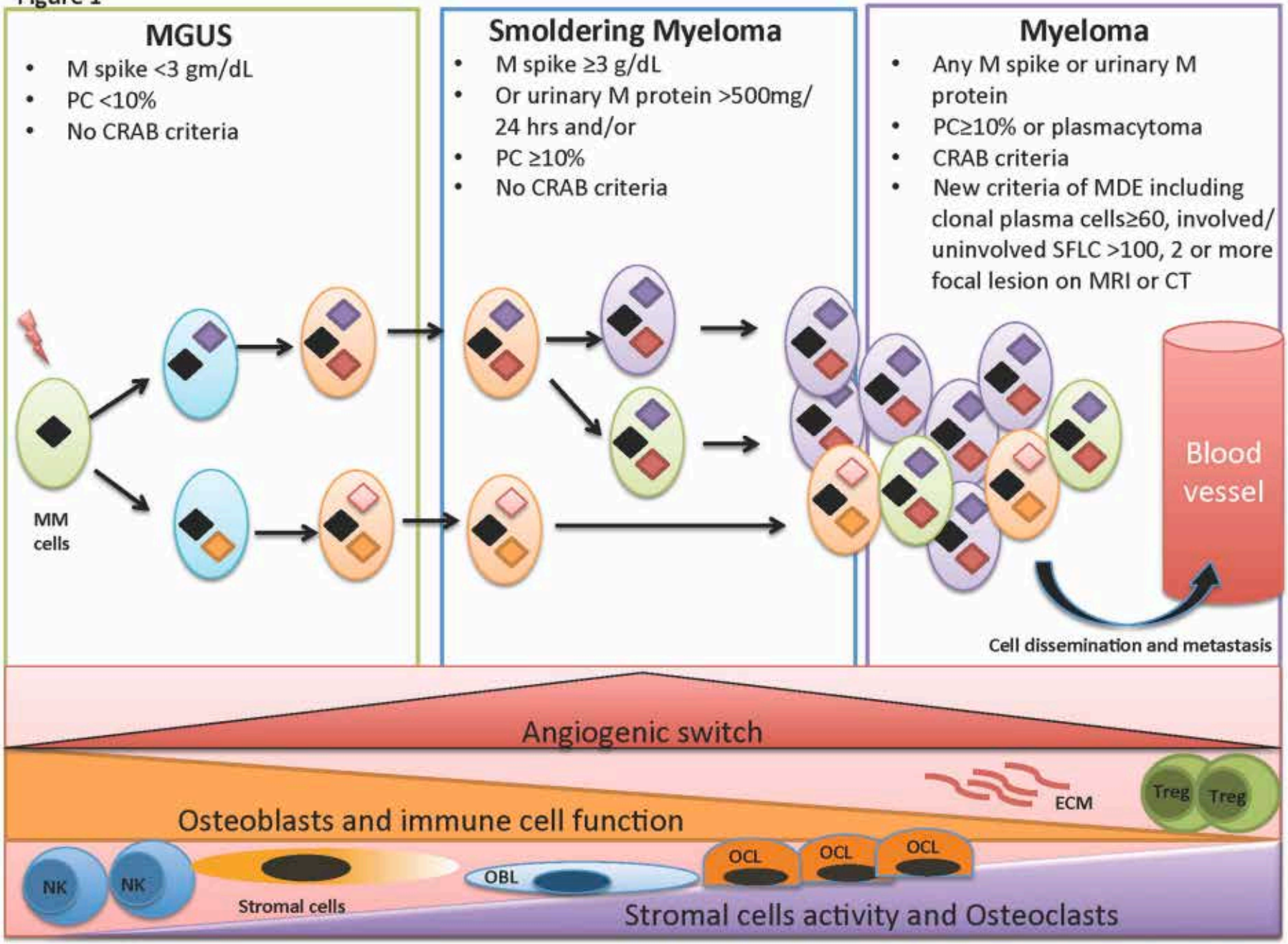


Figure 1


MGUS
M spike <3 gm/dL
PC <10%
No CRAB criteria
Smoldering Myeloma
M spike ≥3 g/dL
Or urinary M protein >500mg/ 24 hrs and/or
PC ≥10%
No CRAB criteria
Myeloma
Any M spike or urinary M protein
PC≥10% or plasmacytoma
CRAB criteria
New criteria of MDE including clonal plasma cells≥60, involved/ uninvolved SFLC >100, 2 or more focal lesion on MRI or CT
MM cells
Blood vessel
Cell dissemination and metastasis
Angiogenic switch
Osteoblasts and immune cell function
ECM
Treg
Treg
NK
NK
Stromal cells
OBL
OCL
OCL
OCL
Stromal cells activity and Osteoclasts

Nouvelles définitions du myélome à traiter

blood

2013 122: 4172-4181
doi:10.1182/blood-2013-08-520890 originally published online October 21, 2013

Smoldering multiple myeloma requiring treatment: time for a new definition?

Angela Dispenzieri, A. Keith Stewart, Asher Chanan-Khan, S. Vincent Rajkumar, Robert A. Kyle, Rafael Fonseca, Prashant Kapoor, P. Leif Bergsagel, Arleigh McCurdy, Morie A. Gertz, Martha Q. Lacy, John A. Lust, Stephen J. Russell, Steven R. Zeldenrust, Craig Reeder, Vivek Roy, Francis Buadi, David Dingli, Suzanne R. Hayman, Nelson Leung, Yi Lin, Joseph Mikhael and Shaji K. Kumar

International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma

S Vincent Rajkumar, Meletios A Dimopoulos, Antonio Palumbo, Joan Blade, Giampaolo Merlini, María-Victoria Mateos, Shaji Kumar, Jens Hillengass, Efstathios Kastritis, Paul Richardson, Ola Landgren, Bruno Paiva, Angela Dispenzieri, Brendan Weiss, Xavier LeLeu, Sonja Zweegman, Sagar Lonial, Laura Rosinol, Elena Zamagni, Sundar Jagannath, Orhan Sezer, Sigurdur Y Kristinsson, Jo Caers, Saad Z Usmani, Juan José Lahuerta, Hans Erik Johnsen, Meral Beksac, Michele Cavo, Hartmut Goldschmidt, Evangelos Terpos, Robert A Kyle, Kenneth C Anderson, Brian G M Durie, Jesus F San Miguel

www.thelancet.com/oncology Vol 15 November 2014

Quels myélomes traiter en 2019

- Myélome de stade I : surveillance (pour l'instant)

- Myeloma defining events (Critères CRAB)
  - Hypercalcémie
  - Insuffisance rénale
  - Anémie
  - Atteinte osseuse

- Nouveaux critères:
  - > 60 % de plasmocytes dans la moelle (avec BM)
  - Ratio chaînes légères monoclonales/polyclonales > 100 (avec BS)
  - 2 ou plus lésions osseuses focales sur IRM ou TDM

Quels myélomes traiter ?

Leukemia (2014), 1–2
© 2014 Macmillan Publishers Limited All rights reserved 0887-6924/14
www.nature.com/leu

E Kastritis[1], LA Moulopoulos[2], E Terpos[1], V Koutoulidis[2] and MA Dimopoulos[1]
[1]*Department of Clinical Therapeutics, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece and*

LETTER TO THE EDITOR

The prognostic importance of the presence of more than one focal lesion in spine MRI of patients with asymptomatic (smoldering) multiple myeloma

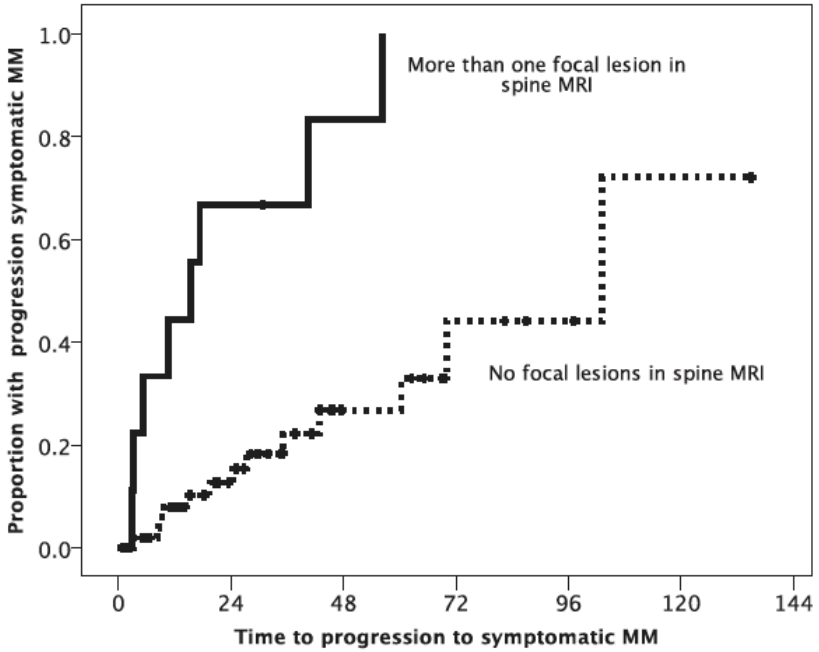
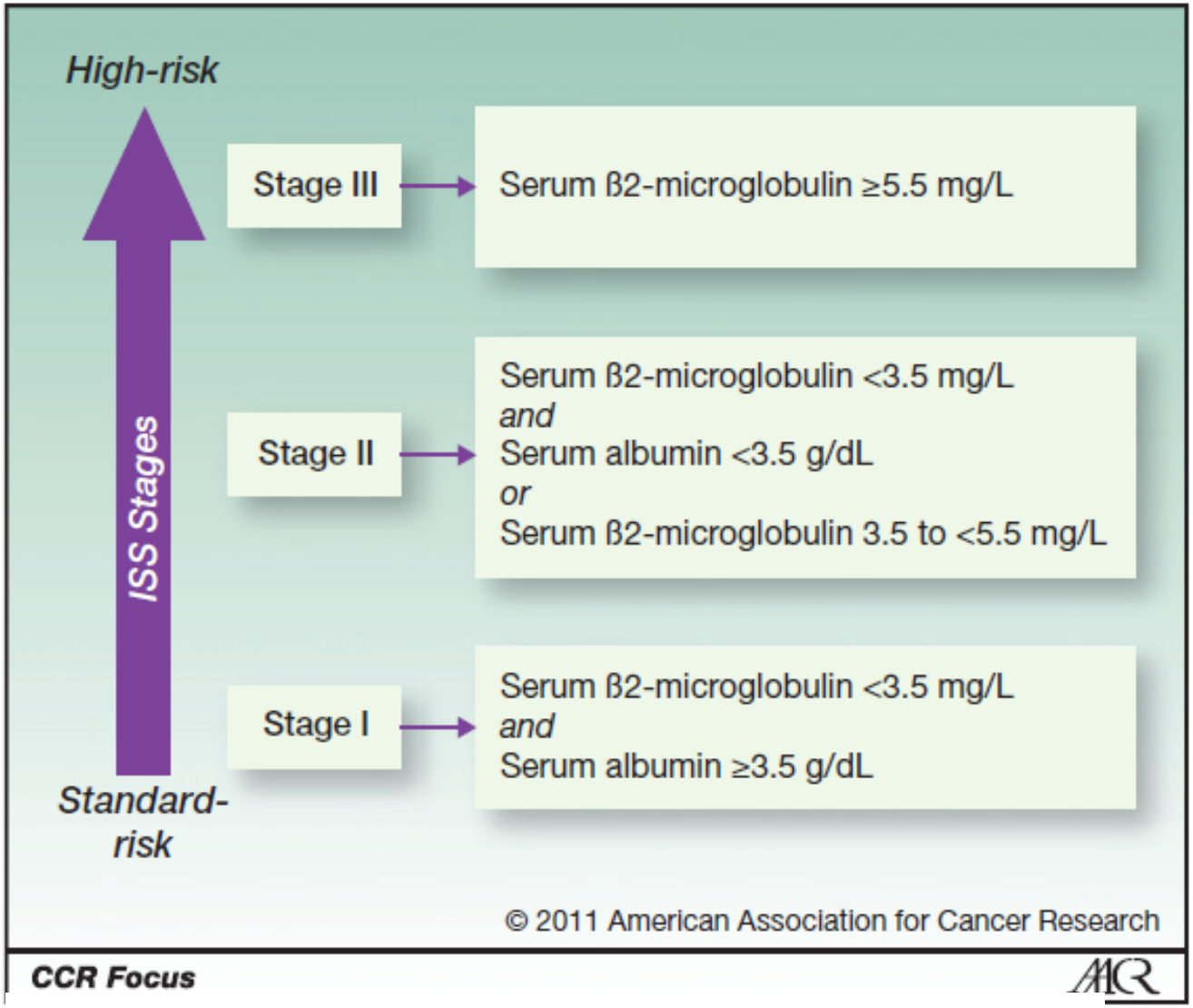


Figure 1. Time to progression to symptomatic MM for patients with AMM and more than one focal lesion in spine MRI vs those with no focal lesions or with one focal lesion in spine MRI.

Pronostic



CCR Focus

Antonio Palumbo, Michel Attal and Murielle Roussel

Clin Cancer Res 2011;17:1253-1263. Published online March 15, 2011.

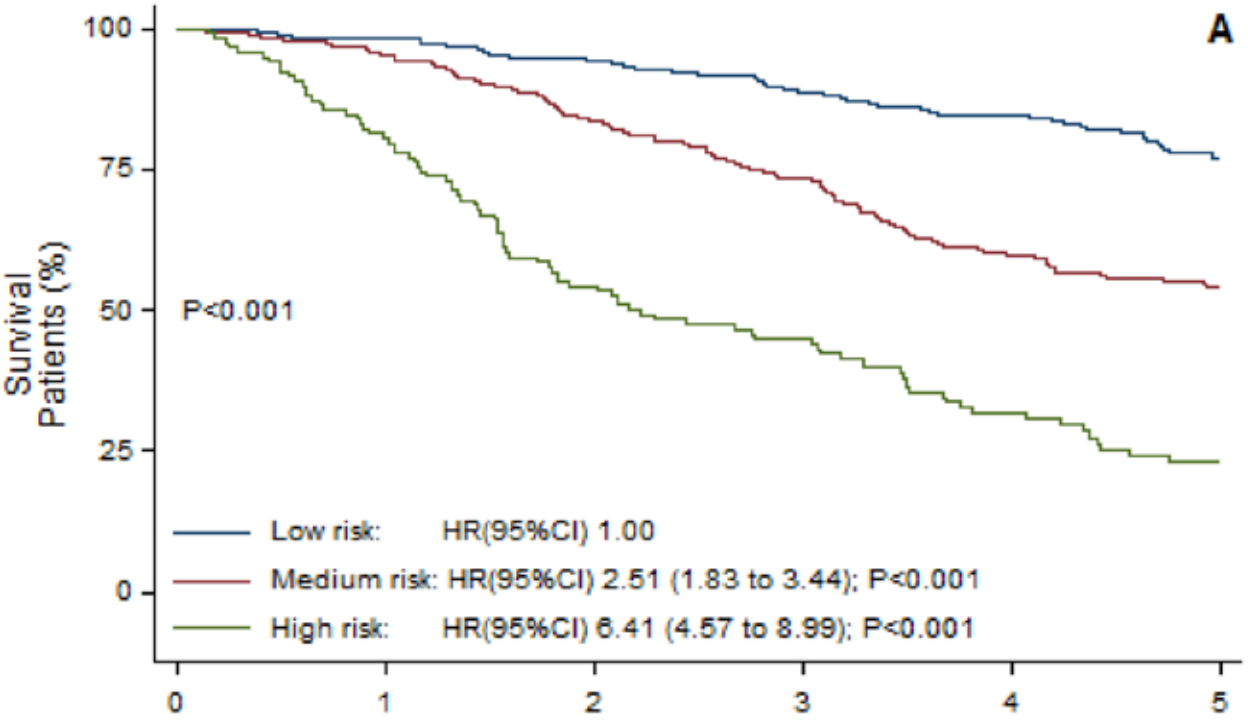
Pronostic: cytogénétique

Development and validation of a cytogenetic prognostic index predicting survival in multiple myeloma

Aurore Perrot et al, JCO 2019

Score:
<0 favorable
0-1 intermédiaire
>1 défavorable

t(4;14):	+ 0,4
del(17p):	+ 1.2
trisomy 5:	– 0,3
trisomy 21:	+ 0.3
gain 1q :	+ 0,5
del(1p32):	+ 0,8

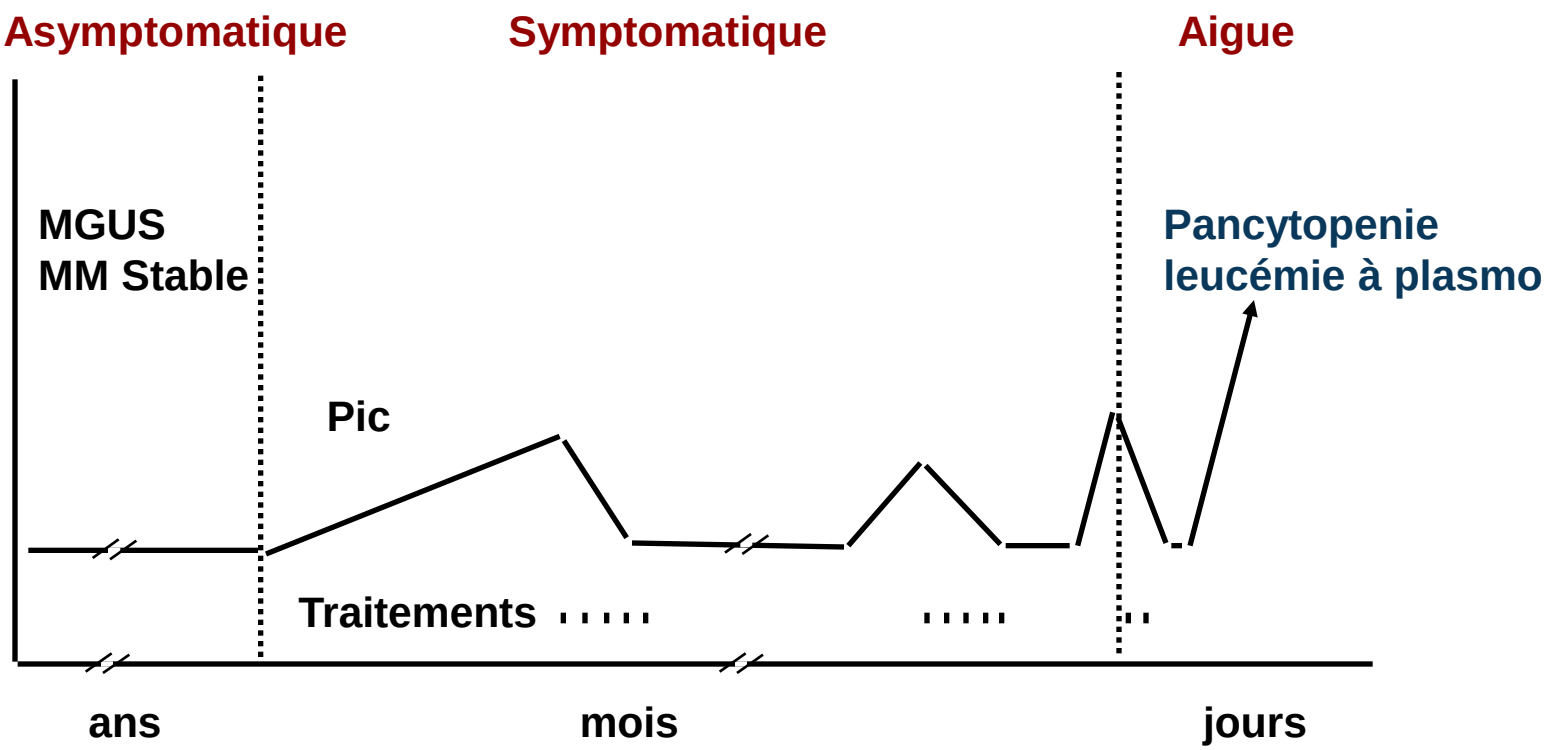


Traitement actuel du myélome

- Patients < 65 ans
  - Inhibiteur du protéasome + IMID + Dex, VTD ou VRD (4 cycles)
  - Traitement intensif avec autogreffe
  - 2 cycles idem consolidation
  - +- entretien (lenalidomide ou bortezomib)
- Patients > 65 ans
  - Inhibiteur du proteasome + alkylant + corticoïdes (VMP), 9 à 12 cycles
  - Lenalidomide – dexamethasone (au moins 18 mois)

+ bisphosphonates
+ prophylaxie des infections

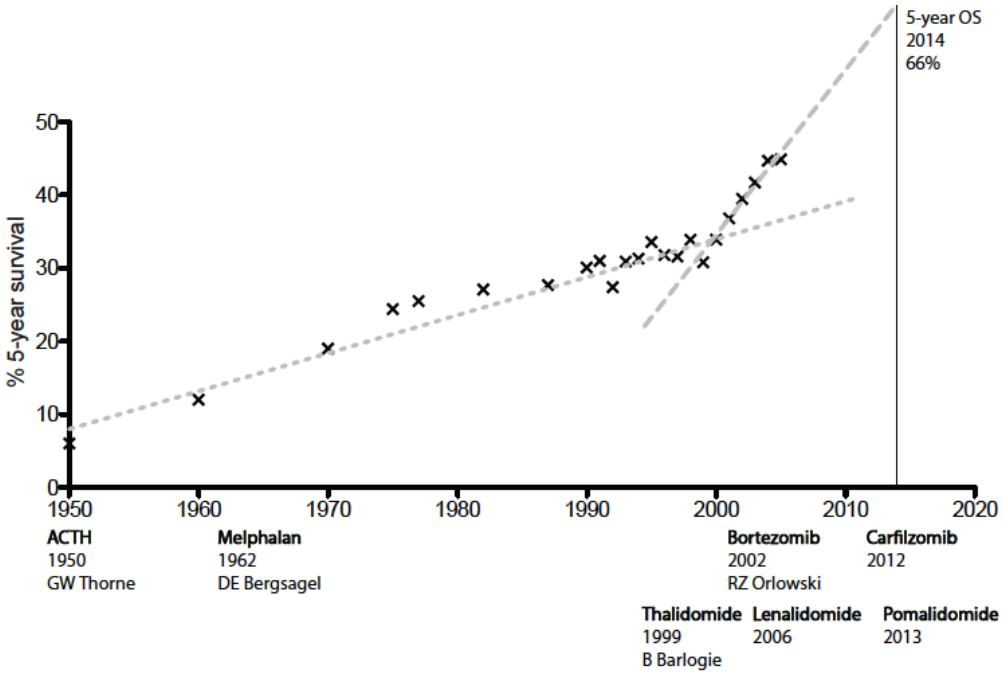
EVOLUTION


Asymptomatique
Symptomatique
Aigue
MGUS
MM Stable
Pic
Pancytopenie
leucémie à plasmo
Traitements
ans
mois
jours

Where We Were, Where We Are, Where We Are Going: Progress in Multiple Myeloma

2014 ASCO EDUCATIONAL BOOK 199

P. Leif Bergsagel, MD



Ixazomib
Carfilzomib
Daratumumab
Selinexor
Venetoclax
Anti-PD1
CAR T-cell

FIG 1. Improving 5-year survival in multiple myeloma.

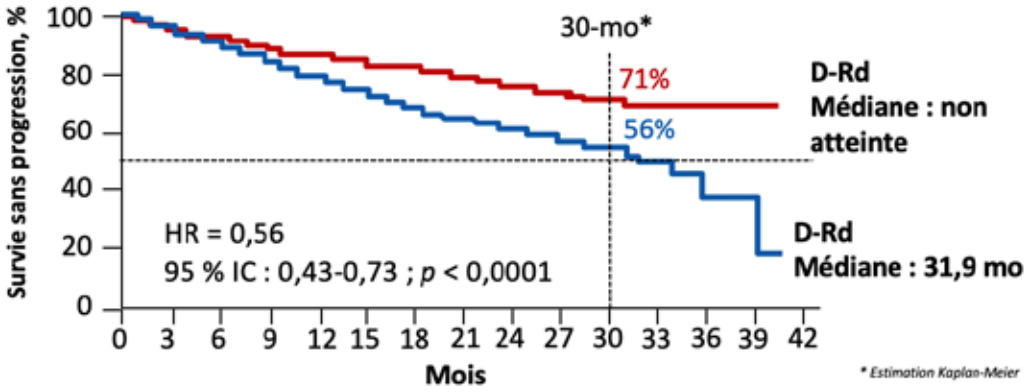
Five-year survival rates from the SEER 1975-2010 database are plotted, with the introduction of active drugs noted on the bottom. A dramatic increased rate of improvement was noted for patients diagnosed from 1999 to 2005. If this trend has continued, the 5-year survival for a patient diagnosed in 2014 should be approximately 66%.

Etude MAIA
PFS et réponses

- Non atteinte dans le bras Dara-Rd versus 31,9 mois pour le bras Rd après un suivi médian de 28 mois

Efficacité : PFS

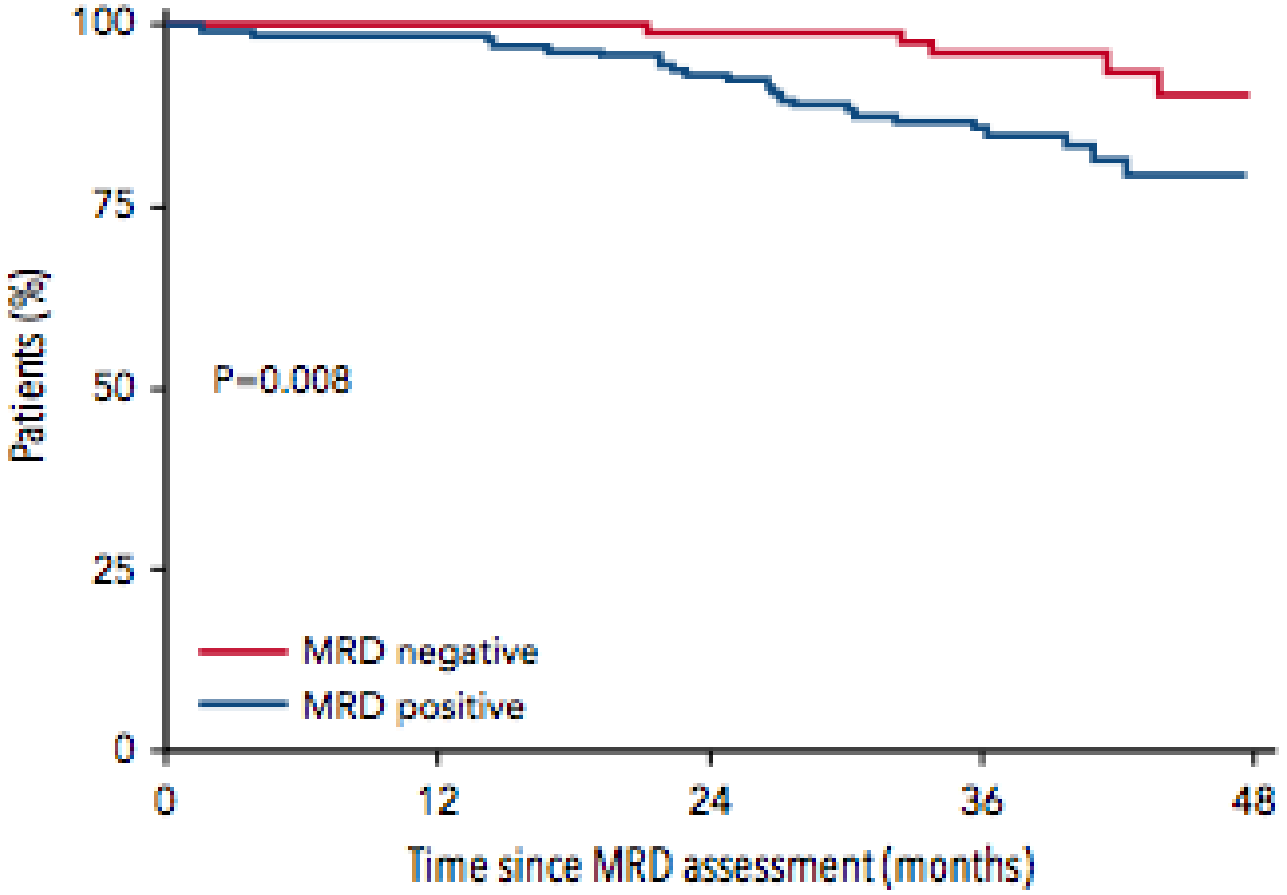
Médiane de suivi : 28 mois (range : 0,0-41,4)



44 % de réduction du risque de progression ou de décès avec le traitement D-Rd

D'après la communication de T. Facon, Abstract #LBA-2, ASH 2018

Guérison du myélome ?



Blood dec 2018

Recommendation utilisation bisphosphonates

	Mayo Clinic (2006)	ASCO (2007)
Indications	MM avec > 1 lésion lytique (RX) Ostéoporose ou ostéopénie à la DO : indication MM indolent : pas d'indication en dehors de protocoles	MM avec lésions lytiques ou TV (RX ou imagerie) Ostéopénie isolée (RX ou DO) : raisonnable Plasmocytome solitaire, MM indolent sans lésion osseuse, MGUS : pas d'indication Marqueurs biochimiques du remodelage osseux : non recommandés en routine pour le suivi Contrôle de la douleur en rapport avec l'ostéolyse et traitement d'appoint si radiothérapie ou chirurgie
Fréquence	Perfusions mensuelles	Perfusions mensuelles
Durée	2 ans	2 ans
	Si plateau : espacement trimestriel malgré l'absence de donnée publiée*	Discuter l'arrêt si MM stable ou en réponse
	Reprise si rechute	Reprise si rechute avec événement osseux
Choix du BP	Pam chez patients *de novo*	Pam ou Zol toutes les 3-4 semaines
	Remplacement de Zol par Pam non conseillé : pas de publication démontrant que cela entraîne une diminution du risque d'ONM	Patient peut préférer Pam, car risque d'ONM Clo : alternative en dehors des USA
Surveillance dentaire	Examen complet avant début des BP avec extractions dentaires, si nécessaires	Examen dentaire systématique et extractions avant le début des BP
	Suivi annuel avec soins conservateurs ou extractions par chirurgien maxillo-facial	Traitement de toute infection active ou foyer potentiel
	Arrêt BP 1 mois avant l'extraction, reprise après cicatrisation complète	Exclusion des procédures invasives, si possible
	Hygiène bucco-dentaire +++	Hygiène bucco-dentaire +++
Insuffisance rénale	-	Si IR préexistante : - réduire les doses de Pam et Zol et perfuser > 2 h (Pam) et > 15 min (Zol) - surveiller la créatininémie tous les mois et la protéinurie tous les 3-6 mois
		Si apparition d'IR : - Zol : diminution des doses si Cl 30-60 mL/min ; ne pas utiliser < 30 mL/min - Pam : perfuser en 4 à 6 h sans diminuer la dose si Cl < 30 mL/min

Osteonecrosis of the Jaws – What Is It?

- Exposed bone in the maxilla or mandible
- Due to disruption of the resorption-remodeling cycle of bone and inhibition of endothelial cell proliferation
- Poor healing and secondary infection can lead to loss of teeth and segments of jaw bones.

Pictures courtesy Dr. Sal Ruggiero

Traitements associés aux nouvelles molécules

- Velcade : Zelitrex
- Revlimid et Thali : risque de thrombose veineuse, d'autant plus que
  - Myélome évolutif
  - Association corticoïdes et chimiothérapie
  - Autres facteurs de risque
- Aspirine petite dose ou héparine de bas poids moléculaire

Prophylaxie des infections

- Infections fréquentes dans les premiers mois
  - Germes encapsulés, pneumopathies
    - Oracilline, 2 M/J
  - Si dex : pneumocystose :
    - Bactrim Fort 1 cp 3 fois par semaine
  - Si Velcade : 15% de Zona
    - Zelitrex, 2/j

MGUS pas toujours asymptomatiques

Pathologies liées aux « petits clones B dangereux » où il n'y a souvent pas de prolifération réellement

Indépendantes de la masse tumorale

Review in translational hematology

BLOOD, 15

Dangerous small B-cell clones

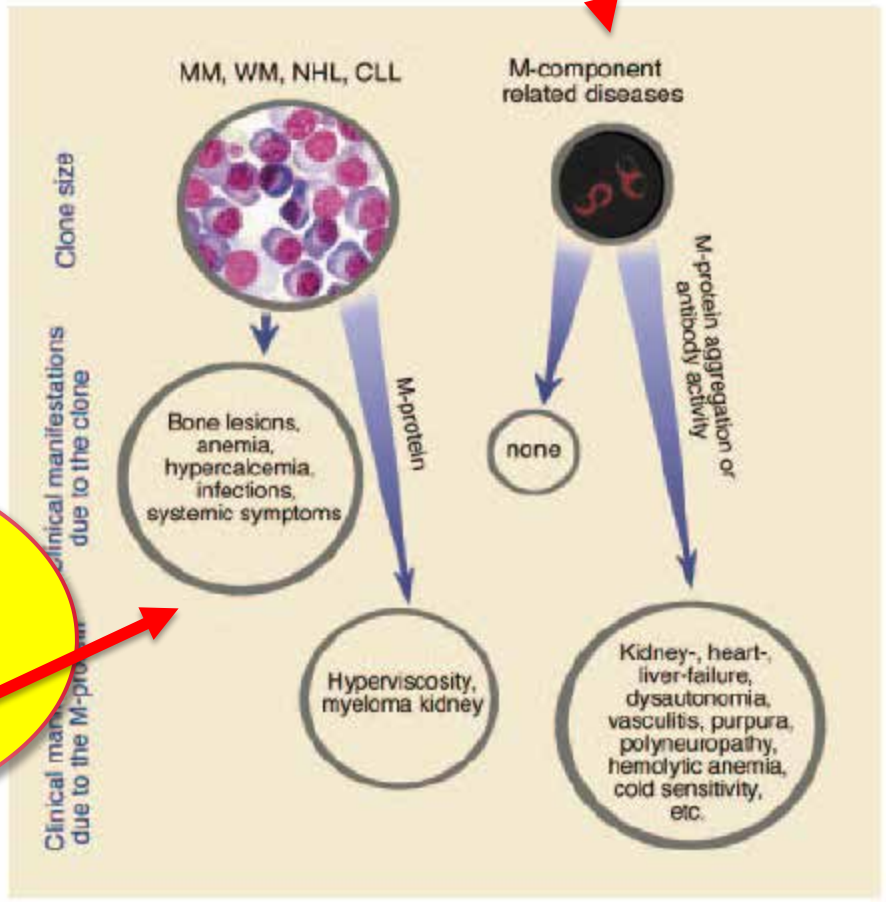
Giampaolo Merlini and Marvin J. Stone

Table 1. Most common monoclonal component-related diseases

Diseases caused by M-protein aggregation
Light chain-cast nephropathy
AL amyloidosis
Light chain-deposition disease
Crystal-storing histiocytosis: adult Fanconi syndrome
Cryoglobulinemia type I
Diseases caused by M-protein antibody a
Mixed cryoglobulinemia type II
Monoclonal cold agglutinins
Polyneuropathies

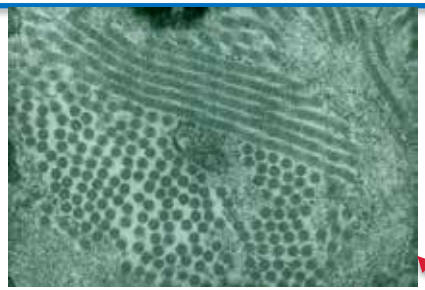
Reliées à la masse tumorale

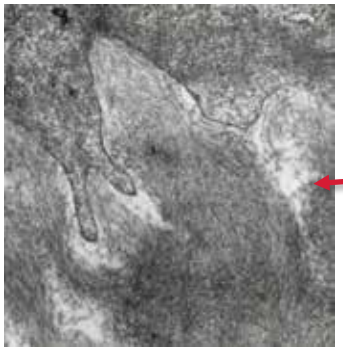
(hyperviscosité, tubulopathie myélomateuse)

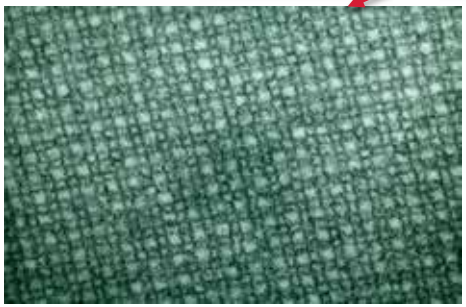


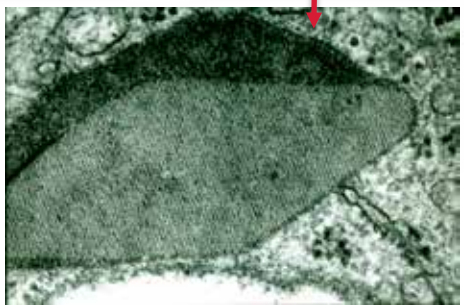
Monoclonal gammopathy-related renal diseases

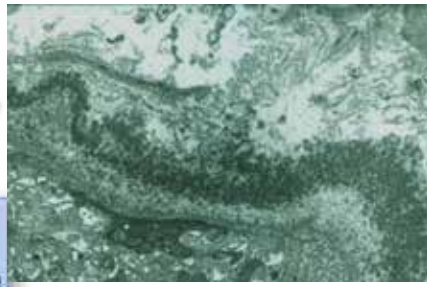
Bridoux F et al. Kidney Int 2015

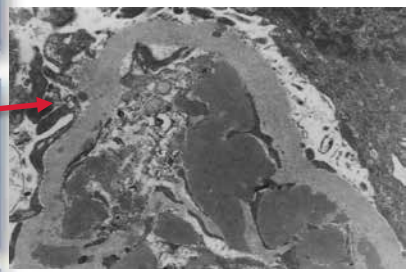


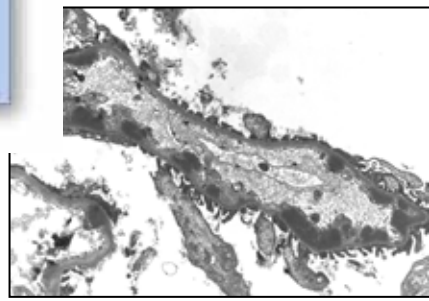












MGRS-associated renal lesions

Organized deposits or inclusions

Non-organized deposits/inclusions

Fibrils

Microtubules

Crystals or inclusions

Ig-related amyloidosis (AL, AHL, AH)

Immunotactoid GN/GOMMID

LIght chain proximal tubulopathy (with or without Fanconi syndrome)

Fibrillary GN

Type 1 cryoglobulinemic GN

Crystal-storing histiocytosis

Monoclonal immunoglobulin deposition disease (LCDD, LHCDD, HCDD)

Proliferative GN with mono-clonal Ig deposits (PGNMID)

C3 glomerulopathy associated with monoclonal gammopathy

blood®
2018 132: 1478-1485
doi:10.1182/blood-2018-04-839480 originally published online July 16, 2018

Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications

Jean-Paul Fermand, Frank Bridoux, Angela Dispenzieri, Arnaud Jaccard, Robert A. Kyle, Nelson Leung and Giampaolo Merlini

Table 1. Current pathophysiological classification of the main MGCS-related disorders: MGCS due to deposition of all or part of the MIg

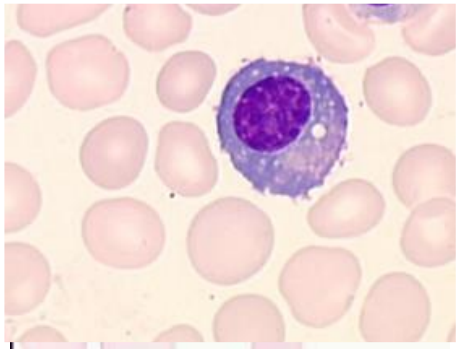
	Ultrastructural appearance of deposits	Main characteristics of monoclonal gammopathy	Main organ(s) involved	Reference
Organized				
AL amyloidosis	Fibrillar	λ LC (75%), κ LC (25%), IgM <10%	Systemic (heart 80%, kidney 70%)	8,57
Type I cryoglobulinemia	Microtubular/crystalline	IgG or IgM	Systemic (skin +++, kidney, peripheral nerve, systemic symptoms [crystal cryoglobulin])	12,28
Immunotactoid glomerulopathy/ GOMMID	Microtubular	CLL-like clonal proliferation (50%)	Kidney	13
Acquired Fanconi syndrome	Crystalline	κ LC (>90%, mostly Vκ1)	Kidney (proximal tubulopathy)	9
Crystal storing histocytosis	Crystalline	κ LC	Systemic (kidney, cornea, joints, lymphoid tissue)	10
Crystalline keratopathy	Crystalline	IgG	Cornea	11
Nonorganized				
MIDD		LCDD: LC only (usually κ LC) (60%, Vκ1 and Vκ4) HCDD: truncated HC only (mostly γ1 and γ3) LHCDD: LC + truncated HC	Systemic (kidney [~100%, glomerular and tubular basement membrane], liver [30%], heart [30%])	14,51,61
PGNMID		Usually IgG3	Kidney	15
Macroglobulinosis		IgM	Skin (dermis)	16

Table 2. Current pathophysiological classification of the main MGCS-related disorders: cytokine mediated or MGCS due to autoantibody activity, CAP activation, cytokine-mediated, or of unknown mechanism

	Mechanism	Main characteristics of monoclonal gammopathy	Main organ(s) involved	Reference
Autoantibody activity				
Type II mixed cryoglobulinemia*	Rheumatoid	IgM	Immune complex-mediated vasculitis; skin +++; kidney, peripheral nerve; may be systemic	28,60
C1 inhibitor deficiency	C1 inhibitor		Angioedema	25
Von Willebrand disease	vW factor		Bleeding	26
Bullous skin diseases	Dermoepidermal junction (collagen VII)		Skin	27
Xanthomatosis	Various lipoproteins	Usually IgG	Cholesterol accumulation in macrophages; skin and tendons; other localizations (necrobiotic xanthogranulomatosis)	29,30
Cold agglutinin disease	Red blood cell (I)	IgM	Cold-induced skin manifestations + intravascular hemolysis	27
IgM-associated peripheral neuropathy	MAG +++ Gangliosides	IgM	Peripheral nerve; ataxic polyneuropathy (anti-MAG) CANOMAD	22,23
CAP* activation				
C3 glomerulonephritis Atypical hemolytic-uremic syndrome	Mechanism to be determined; autoantibody activity against CAP regulator protein (factor H) in some cases	IgG	Kidney only Systemic	31-34
Cytokine mediated				
POEMS syndrome	VEGF	λ LC (~100%), IgA 10% Vλ1 (>100%) Osteosclerotic bone lesions	Peripheral nerve (100%) and various other manifestations	35,36
Unknown mechanism				
Systemic capillary leak syndrome		IgG, IgA (rare)	Systemic	45
TEMPI syndrome		IgG	Systemic	46,47
Neutrophilic dermatosis†		IgA >50% (except Sweet syndrome)	Skin +++; different types and different associated manifestations	39
Acquired cutis laxa		Usually IgG; association with γ HCDD	Skin +++ Other manifestations (lung, digestive tract)	43
Scleromyxedema		IgG with slow electrophoretic mobility	Skin +++; other localizations	40,41,52
Scleroderma		IgG	Skin only	41
Schnitzler syndrome	Acquired autoinflammatory syndrome by IL-1 deregulation?	IgM	Skin +++; systemic symptoms; osteosclerotic bone lesions	44
Sporadic late-onset nemaline myopathy			Exclusively muscles (skeletal and possibly cardiac)	48

Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance

En général faible masse tum



Inconnu?
Schnitzler, mucinose, cutis laxa, pyoderma, myopathie à batonnets …

Cytokine

Dépôts

auto-anticorps

Ig complète ou Chaînes légères seules

Aggrégats: fibrilles, cristaux, microtubules

Complexes immuns

D’après JP Fermand

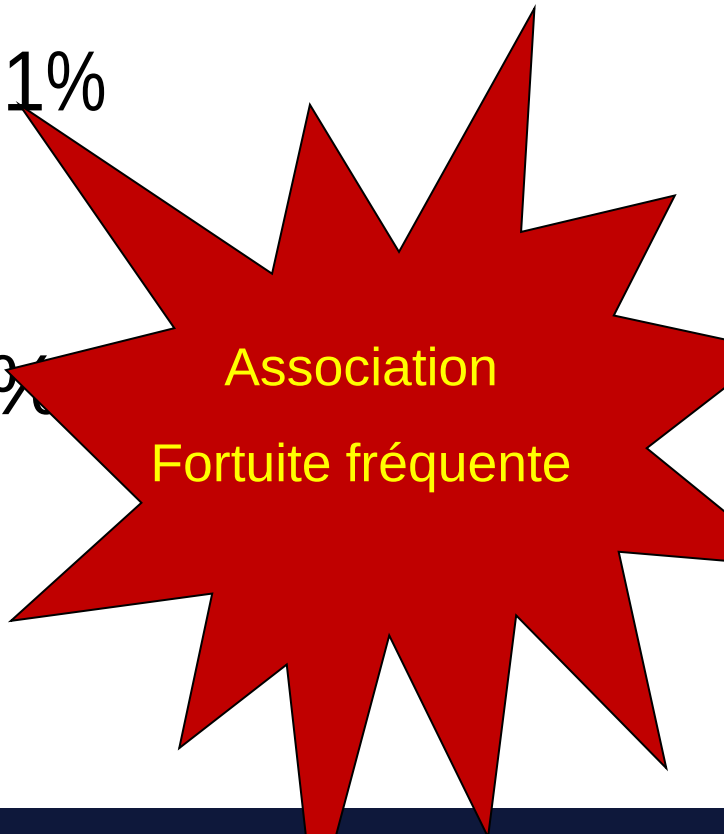
Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance (MGCS):

MGUS très fréquentes chez les patients âgés

Population adulte # 1%

> 70 yrs > 6%

> 90 yrs # 10 %



Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance (MGCS):

MGCS: entité particulière dans les gammapathies monoclonales

- Pour faire le diagnostic:

  examen clinique et marqueurs biologiques:

  peau, nerf, muscles, etc …..

  protéinurie +++ et marqueurs cardiaques (amylose)

- Traitement précoce fondamental :

  pour la survie et éviter les atteintes graves d'organes