

Gammopathies monoclonales

Monoclonal gammopathies

A. Bouatay^a, N. Braham-jmili^a, M. Hassine^b, M. Kortas^a.

a: Laboratoire d'hématologie, hôpital Farhat Hached, rue Ibn-Jazzar, 4000 Sousse, Tunisie

b: Laboratoire d'hématologie, hôpital Fattouma Bourguiba, rue Farhat Hached 5000 Monastir, Tunisie

Auteur correspondant:

A. Bouatay

Laboratoire d'hématologie, hôpital Farhat

Hached, rue Ibn-Jazzar, 4000 Sousse, Tunisie

Email : bouatayamina@yahoo.fr

Résumé

Une immunoglobuline monoclonale se caractérise par l'augmentation sélective d'une seule espèce moléculaire d'immunoglobuline sérique, causée par la prolifération incontrôlée d'un clone unique de lymphocytes B. Le diagnostic biologique d'une immunoglobuline monoclonale repose sur la réalisation d'une analyse conjointe du sérum et des urines afin d'affirmer son homogénéité de charge et d'isotypie.

Les gammopathies monoclonales sont relativement fréquentes, elles touchent environ 3% des sujets de plus de 50 ans et constituent un groupe très hétérogène de maladies d'étiologies différentes. La présence d'une immunoglobuline monoclonale n'est pas systématiquement synonyme de malignité, environ la moitié d'entre elles, correspondent à une gammopathie monoclonale de signification indéterminée. Dans 30% des cas elle est associée à une hémopathie lymphoïde B : myélome multiple, macroglobulinémie de Waldenström, maladie lymphoproliférative, amylose. Le myélome multiple représente environ 80% des gammopathies monoclonales malignes, défini par une infiltration plasmocytaire médullaire supérieur à 10% ou reconnu à la biopsie médullaire associée à la présence d'une immunoglobuline monoclonale ou certains de ces constituants dans le sérum et/ ou les urines à titre significatif.

Mots-clés : immunoglobuline monoclonale, myélome multiple, gammopathie monoclonale de signification indéterminée, maladie de Waldenström, amylose.

Abstract

A monoclonal gammopathy is characterized by a selective increase of a single serum immunoglobulin due to an only dysregulated clone of B lymphocytes. The laboratory diagnosis of monoclonal immunoglobulins needs a linked serum and urine analysis showing charge and isotype homogeneity.

Monoclonal gammopathies are common in the general population and affect about 3% in general population older than age 50. They are a very heterogeneous group of diseases of different etiologies. At presentation about half of them are classified as MGUS (monoclonal gammopathy of undetermined significance) whereas only 30 % have clinically documented plasma cell dyscrasias (multiple myeloma (MM), Waldenström's macroglobulinemia (WM), primary systemic amyloidosis (AL), or a related disorder. Multiple myeloma (MM) is comprised about of 80% monoclonal gammopathies. It is characterized by plasma cells proliferation (>10%) within the bone marrow and an excess of secreted monoclonal immunoglobulins.

Keywords: Monoclonal gammopathies, diagnosis, monoclonal gammopathy of undetermined significance, multiple myeloma, Waldenström's macroglobulinemia, amyloidosis.

INTRODUCTION

Une immunoglobuline (Ig) monoclonale se caractérise par l'augmentation sélective d'une seule espèce moléculaire d'Ig sérique, causée par la prolifération incontrôlée d'un clone unique de lymphocytes B allant jusqu'à une différenciation lymphoplasmocytaire ou plasmocytaire. Elle est constituée soit d'une seule classe de chaîne lourde (IgG (gamma2), IgA (alpha 2), IgM (mu2), IgD (delta2) ou IgE (epsilon2)) et d'un seul type de chaîne légère (Kappa ou lambda), soit de chaînes légères libres (CLL), soit beaucoup plus rarement de fragments de chaînes lourdes d'une seule classe (1,2).

Les gammopathies monoclonales (GM) sont relativement fréquentes. Elles représentent 7% des hémopathies malignes et touchent environ 3% des sujets de plus de 50 ans. Elles constituent un groupe très hétérogène de maladies d'étiologies différentes. En effet, la présence d'une Ig monoclonale n'est pas systématiquement synonyme de malignité, environ la moitié d'entre elles, correspondent à une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI). Dans 30% des cas, elle est associée à une hémopathie lymphoïde B : myélome multiple (MM), macroglobulinémie de Waldenstrom (MW), syndrome lymphoprolifératif (SLP), amylose (AL). Le diagnostic biologique d'une GM repose sur la mise en évidence d'une Ig monoclonale dans le sérum et les urines et la détermination de son isotype (2, 3).

Dans cet article, nous envisageons le diagnostic biologique d'une gammopathie monoclonale. Nous nous focalisons ensuite sur les données cliniques, biologiques et thérapeutiques du myélome multiple, qui est la pathologie la plus fréquente des gammopathies monoclonales malignes.

A-Gammopathies monoclonales : Généralités

Circonstances de découvertes

La découverte d'une GM est souvent fortuite ou dans des conditions cliniques et biologiques conduisant à la réalisation d'une électrophorèse des protéines sériques (EPS).

Les signes d'appels cliniques sont :

- Douleurs osseuses inexplicables, fractures spontanées ;
- Altération de l'état général, asthénie, amaigrissements ;
- Infections récidivantes ;
- Insuffisance rénale ;
- Syndrome tumoral (adénopathies, splénomégalie, hépatomégalie);
- Syndrome d'hyperviscosité (céphalées, vertiges, troubles de la conscience).

Les anomalies biologiques sont :

- Pic monoclonal à l'EPS;
- Anomalie de l'hémogramme (anémie, bi ou pancytopenie);
- Vitesse de sédimentation (VS) accélérée ;
- Créatininémie élevée ;
- Hypercalcémie (4).

Diagnostic biologique d'une immunoglobuline monoclonale

Le diagnostic biologique d'une Ig monoclonale repose sur l'analyse conjointe des protéines dans le sérum et les urines afin d'affirmer son homogénéité de charge et d'isotypie.

Electrophorèse des protéines sériques

L'EPS est une étape indispensable pour le diagnostic d'une GM. L'Ig monoclonale est représentée sur le tracé électrophorétique par un pic à base étroite symétrique et homogène migrant le plus souvent dans la zone des gamma globulines parfois dans la zone des bêta globulines et plus rarement dans la zone des alpha 2 globulines (**Figure 1**). Toutefois, les CLL sériques et les protéines monoclonales type IgD sont difficilement détectées par l'EPS et ces formes doivent être suspectées devant une hypogammaglobulinémie isolée à l'EPS. En effet, devant une suspicion d'une GM, la recherche d'une Ig par immunoelectrophorèse des protéines (IEP) ou immunofixation (IF) qu'il ait ou non un pic à l'EPS, s'impose (5,6).

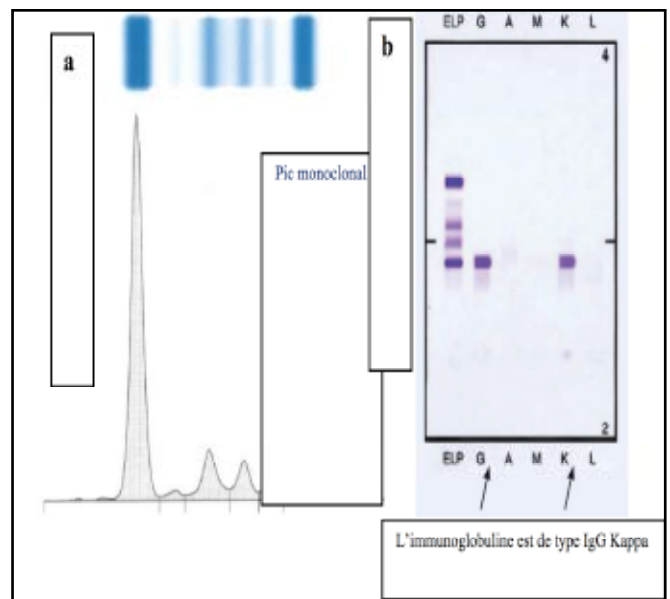


Figure 1: a/ Profil électrophorétique montrant un pic monoclonal en gamma globuline b/ Confirmation de la monoclonalité et détermination de l'isotype par immunofixation (32)

- Immunotypage

L'IEP est la technique de référence. Elle permet d'identifier les constituants d'un mélange en fonction de leur mobilité électrophorétique et leur spécificité antigénique. En effet, l'IEP permet de confirmer la clonalité de la bande visualisée à l'EPS et de typer l'Ig monoclonale pour sa chaîne lourde et pour sa chaîne légère.

L'IF est actuellement la technique la plus utilisée. La présence d'une Ig monoclonale se traduit par une bande étroite révélée avec un antisérum anti-chaînes lourdes, associée à une bande étroite révélée avec un antisérum anti-chaînes légères (Figure1). L'IF est une technique rapide, d'exécution simple et automatisable. La résolution de cette méthode permet de mettre en évidence des Ig monoclonales en petites quantités dans le sérum, difficiles à repérer en IEP mais elle ne permet pas de quantifier le composant monoclonal contrairement à l'EPS (5,7).

L'électrophorèse capillaire est une technique de séparation électrocinétique. Elle permet une séparation rapide avec une haute résolution. Le phénotypage de l'Ig monoclonale est possible par immunosoustraction: l'électrophorèse est effectuée avant, et après incubation du sérum à tester avec des billes de sépharose couplées à des anti-sérums anti-chaînes lourdes et anti-chaînes légères d'Ig. La disparition du pic après incubation affirme la monotypie par comparaison au sérum initial uniquement incubé avec des billes non couplées(8).

- Dosage pondéral des immunoglobulines

Il s'agit d'un dosage quantitatif spécifique des IgG, IgA et IgM, plus rarement IgD et IgE, qui mesure la quantité d'Ig de même isotype, monoclonale et polyclonale et évalue la présence ou non d'une diminution des autres classes d'Ig. Le dosage pondéral des Ig se fait par deux méthodes : immunoprécipitation (immunonéphélométrie et immunoturbidimétrie) ou densitométrie (9).

- Dosage des chaînes légères libres sériques

La plupart des Ig entières sont visualisées par EPS et/ou IF avec des limites de détection estimées respectivement à 500 et 100 mg/L. En revanche, les CLL sériques dont la concentration est souvent plus faible sont difficilement mises en évidence par ces techniques. Une méthode immunologique automatisée (Freelite™) a été alors mise en place depuis 2001 pour le dosage des CLL kappa et lambda par immunonéphélométrie ou immunoturbidimétrie. La sensibilité de cette technique est située à 0,5 mg/L. Le calcul du rapport kappa/lambda (κ/λ) permet de faire la différence entre une augmentation polyclonale des CLL ou une production monoclonale de l'une des CLL (un rapport κ/λ supérieur à la normale : CLL kappa monoclonale ; un rapport κ/λ inférieur à la normale : CLL lambda monoclonale). Les intervalles de normalité sont de 3,3 à 19,4 mg/L pour les CLL kappa, de 5,7 à 26,3 mg/l pour les CLL lambda et de 0,26 à 1,65 pour le rapport κ/λ (10-12).

- Bilan protidique urinaire

Un bilan protidique urinaire est indispensable à la recherche d'une protéinurie de Bence Jones. En effet, les CLL peuvent passer rapidement du sang aux urines et de ce fait les méthodes électrophorétiques peuvent détecter les CLL dans les urines plus facilement que dans le sérum. Les analyses se font sur des urines de 24 heures concentrées pour améliorer les conditions techniques de recherche de protéinurie de Bence Jones. Les CLL urinaires peuvent être identifiées par électrophorèse des protéines urinaires (EPU) et immunofixation urinaire (IFU) et dosées par immunonéphélométrie ou immunoturbidimétrie (6,12).

Etiologies des gammopathies monoclonales

Une gammopathie monoclonale témoigne d'une prolifération d'un clone de plasmocyte producteur d'une Ig. Elle peut être révélatrice d'une hémopathie maligne (MM, MW, SLP, AL...). Cependant, le caractère monoclonal n'est pas toujours synonyme de malignité. Lorsqu'une hémopathie maligne est éliminée, l'appellation de gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI) ou MGUS (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance) est retenue. Les GMSI représentent ainsi, plus de 50 % des cas de GM. Certaines pathologies non lymphoïdes ont été décrites comme favorisant l'apparition d'une GM. Les affections en cause sont principalement : les infections (endocardites, ostéomyélites, infections virales EBV, HIV, hépatites), les maladies auto-immunes (syndrome Goujerot Sjogren primitif), les hépatopathies chroniques et certains déficits immunitaires (13-15).

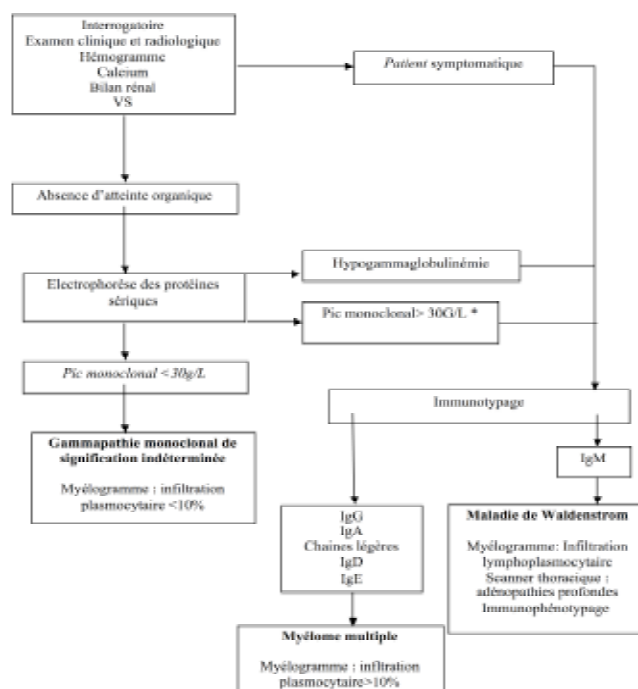


Figure 2 : Algorithme décisionnel devant une gammopathie monoclonale

B- Myélome multiple

Le MM est une prolifération plasmocytaire monoclonale maligne diffuse de la moelle osseuse, sécrétant une Ig monoclonale. Elle est définie par une infiltration plasmocytaire médullaire supérieure à 10% ou reconnu à la biopsie médullaire associée à la présence d'une Ig monoclonale ou certains de ces constituants dans le sérum et/ou les urines à titre significatif (7,17). Le MM représente 1% des maladies néoplasiques, 15% des hémopathies malignes et environ 60-80% des GM malignes. Son incidence varie de 1 à 4/100 000 habitants. Cette affection touche préférentiellement les sujets de plus de 40 ans (pic de fréquence entre 67 et 70 ans) avec une prédominance masculine (sexe ratio de 1,5) (3,15,16).

Signes cliniques

Les aspects cliniques du MM sont très divers. Les signes osseux dominent le tableau clinique et représentent la manifestation révélatrice la plus fréquente au cours du MM (70% des cas). En effet, l'infiltration plasmocytaire s'accompagne d'une résorption ostéoclastique et d'une inhibition de la fonction reconstructrice osseuse des ostéoblastes. Il s'agit le plus souvent de douleurs osseuses type inflammatoire, intéressant surtout le squelette axial et rebelles aux antalgiques. Les fractures pathologiques sont notées chez un tiers des patients, et souvent déclenchées par des traumatismes minimes, parfois spontanées. Les tumeurs osseuses (Plasmocytomes) sont possibles (3,7).

L'atteinte rénale est une complication majeure du MM. Elle est révélatrice de la maladie dans 20% des cas et elle est découverte au cours de l'évolution chez environ 50% des patients. La cause la plus fréquente est la tubulopathie myélomateuse (63 à 87% des atteintes rénales), caractérisée par la précipitation des CLL dans les tubules distaux. Une insuffisance rénale majorée par la déshydratation et l'hypercalcémie est également observée au cours du MM. Les formes anuriques sont rares mais parfois révélatrices de la maladie.

Les infections constituent la cause majeure de mortalité chez les patients atteints de MM. Les voies respiratoires et urinaires sont les principaux sites d'infections. Les germes les plus incriminés sont : *spteptococcus pneumoniae*, *staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*. Ces infections sont liées à un déficit de l'immunité humorale en lien avec une hypogammaglobulinémie et éventuellement à la neutropénie (17).

D'autres manifestations beaucoup plus rares : troubles neurologiques (compression médullaire, méningite du MM), amylose (prédominante dans les myélomes à IgD ou à chaînes légères), syndrome d'hyperviscosité lié à un taux élevé d'Ig monoclonale et caractérisé par une majoration de l'insuffisance rénale, des hémorragies muqueuses, des troubles neurosensoriels oculaires et auditifs. La splénomégalie et les adénopathies sont exceptionnelles (3,16).

Signes radiologiques

Les explorations radiologiques reposent sur la radiologie standard incluant au minimum le crâne, l'ensemble du rachis, le bassin, les humérus et les fémurs. L'aspect radiologique typique est celui de lésions osseuses sous forme de géodes à l'emporte pièce représentant des lacunes multiples sans condensation périphérique. Toutefois, 50% des lésions osseuses focales sont non détectées par l'examen radiologique standard. L'imagerie par résonance magnétique, en raison de sa bonne sensibilité et spécificité, permet de mettre en évidence des lésions ostéolytiques infra-radiologiques. (3,18).

Diagnostic biologique

- La découverte d'un pic monoclonal lors d'une EPS impose la réalisation des explorations biochimiques, hématologiques et radiologiques afin de poser le diagnostic d'une GM.

L'EPS permet de mettre en évidence un pic étroit migrant le plus souvent dans la zone des gamma globulines parfois dans la zone des bêta globulines et plus rarement dans la zone des alpha 2 globulines. L'albuminémie est diminuée. L'immunotypage permet de confirmer la clonalité de la bande visualisée à l'EPS et typer l'Ig monoclonale pour sa chaîne lourde (γ , α ou μ) et pour sa chaîne légère (k ou λ). Cette Ig monoclonale peut être complète : IgG (55%), IgA (20%) IgD (1%), IgE ou IgM (exceptionnelle), ou sous la forme d'une chaîne légère kappa ou lambda (15-20%), plus rarement sous la forme de chaîne lourde isolée.

Le dosage quantitatif spécifique des Ig permet d'évaluer précisément le taux de l'Ig monoclonale et la diminution des Ig polyclonales normales et apporte surtout une information pronostique, puisque son taux est pris en compte dans la définition des stades de Durie et Salmon. Le dosage des CLL et la détermination du rapport κ/λ sont considérés comme un outil indispensable au diagnostic et au suivi du MM surtout les formes non sécrétantes ou à chaînes légères (1,2,16).

La recherche de la protéinurie de Bence Jones est indispensable au diagnostic. Néanmoins, les quantités de CLL retrouvées dans les urines sont plus dépendantes de la fonction rénale que de la synthèse tumorale, même lorsque la production est considérablement accrue, c'est pour cette raison qu'elles sont utilisées dans le suivi de la maladie pour l'évaluation de la fonction rénale (2,6,10).

- L'infiltration plasmocytaire de la moelle osseuse peut engendrer une diminution de l'hématopoïèse résiduelle. L'anémie, est l'anomalie la plus fréquente (80% des cas), le plus souvent normochrome normocytaire arégénérative. Cette anémie résulte d'une insuffisance médullaire liée à l'infiltration de la moelle osseuse par des cellules myélomateuses, d'une suppression de l'érythropoïèse induite par les cytokines,

d'un phénomène d'hémodilution lié à l'hyperprotidémie et d'une insuffisance rénale due à la diminution de la sécrétion de l'érythropoïétine (EPO). La leucopénie et la thrombopénie sont rares mais de mauvais pronostic, reflétant une importante masse tumorale. La présence « d'hématies en rouleaux » au niveau du frottis sanguin, est évocatrice d'une dysglobulinémie (19, 20).

Le myélogramme constitue une étape décisive dans la démarche diagnostique du MM, il permet de mettre en évidence une infiltration plasmocytaire anormale quantitativement et qualitativement. Le diagnostic de MM repose sur la présence d'une plasmocytose médullaire supérieure à 10 % selon les critères de diagnostic d'IMWG (International Myeloma Working Group). La présence d'anomalies morphologiques, de plasmocytes dystrophiques ou de formes immatures (plasmoblastes) constitue un élément important pour retenir le diagnostic. Les anomalies cytoplasmiques (cytoplasme flammé, vacuoles, inclusions cristallines) sont peu spécifiques du MM ; elles peuvent être rencontrées au cours des plasmocytoses réactionnelles. Les anomalies nucléaires (multinucléarité, contours nucléaires irréguliers, noyau peu excentré, chromatine à trame finement réticulée, présence de nucléoles) sont plus spécifiques du MM (**Figure 3**). La biopsie médullaire est rarement réalisée au cours du MM, elle n'est utile que lorsque la cytologie médullaire ne permet pas de conclure (3, 8, 20-22).

- La VS est souvent élevée (>50 mm à la première heure), ce phénomène étant directement lié à la présence de la protéine monoclonale sérique. Parfois, la VS est peu augmentée, voire normale, dans les cas de MM à chaînes légères, non excrétaent, ou lorsque la protéine monoclonale précipite à basse température.
- L'évaluation de l'atteinte rénale repose sur la créatininémie

et sa clairance. En effet, 25% des patients atteints de MM ont une créatininémie élevée au diagnostic. Une hypercalcémie (Ca>102 mg/L) est retrouvée dans 30% des cas (3,17).

Si la cytogénétique conventionnelle est peu informative (plasmocytes souvent peu nombreux, faible indice de prolifération), les techniques de cytogénétique moléculaires comme l'hybridation in situ en fluorescence (FISH) sur des cellules plasmocytaires interphasiques permettent de mettre en évidence des anomalies cytogénétiques de grande valeur pronostique. Les principales anomalies cytogénétiques observées sont : les translocations impliquant la région 14q32, en particulier le gène codant pour les chaînes lourdes d'Ig (60%), hyperdiploïdie (50-60%), délétion du bras long du chromosome 13 (40-50%), gains de copies du bras long du chromosome 1 (30-40%) et la délétion du chromosome 17 (10%).(23-25)

Les cellules myélomateuses surexpriment plusieurs antigènes dont le CD 138 +, CD 28+, CD56+ fortement exprimé mais le CD 38+ est faiblement exprimé. L'Ig de surface et le CD19 sont généralement négatifs (3,22).

Critères de diagnostic positif

Les critères diagnostiques actuels du MM sont ceux établis par l'IMWG (7, 26,27) et distinguent le MM symptomatique (présence d'au moins un des critères CRAB (Calcium, Renal insufficiency, Anemia, Bone lesions) et le MM asymptomatique (**Tableau I**) :

- La présence dans le sérum ou les urines d'une Ig monoclonale ;
- Une plasmocytose médullaire supérieure à 10% ;
- Présence d'atteintes organiques définies par les critères CRAB

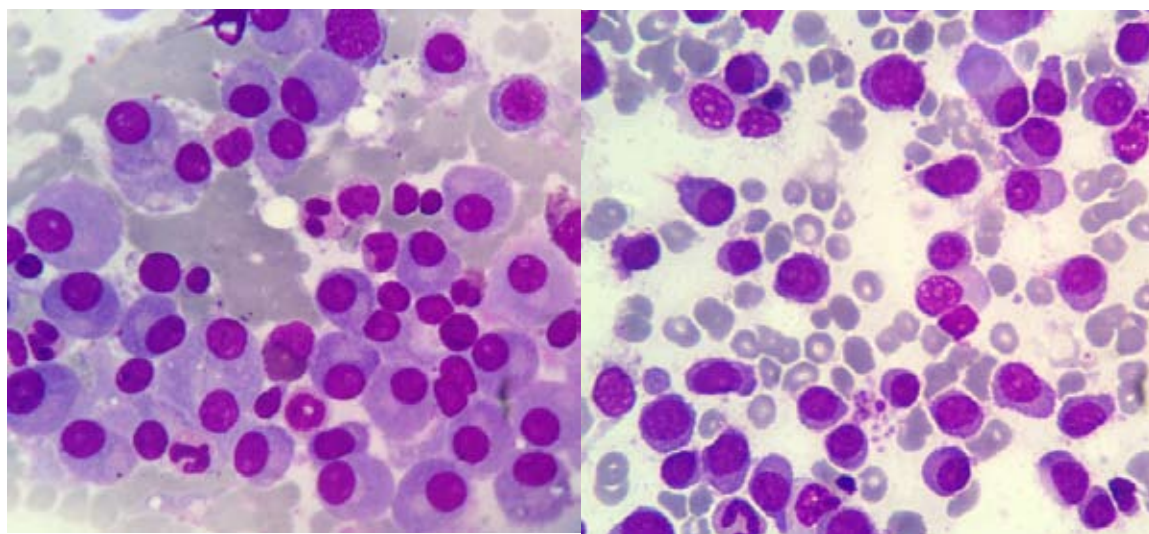


Figure 3 : Infiltration plasmocytaire dystrophique

Les critères CRAB incluent :

- Une hypercalcémie (≥ 115 mg/L ou ≥ 2.65 mmol/L) ;
- Une insuffisance rénale (créatininémie $> 173\mu$ mol/L ou >20 mg/L) ;
- Une anémie normocytaire normochrome avec un taux d'hémoglobine inférieur à 10g/dL ou plus de 2g/dL en dessous de la limite inférieure de la normale) ;
- Les lésions osseuses (au moins une lésion lytique, ostéopénie sévère ou fracture pathologique)

Tableau I : Critères de diagnostic du myélome multiple, des gammopathies monoclonales de signification indéterminée selon International Myeloma Working Group (26)

Gammopathie monoclonale de signification indéterminée	Présence de la protéine monoclonale < 30 g/L Infiltration plasmocytaire médullaire $< 10\%$ Absence d'atteintes organiques
Myélome multiple asymptomatique	Présence de la protéine monoclonale ≥ 30 g/L Infiltration plasmocytaire médullaire $\geq 10\%$ Absence d'atteintes organiques
Myélome multiple symptomatique	Présence de la protéine monoclonale ≥ 30 g/L Infiltration plasmocytaire médullaire $\geq 10\%$ Atteintes organiques (critères de CRAB*)

CRAB* : Calcium, Renal insufficiency, Anemia, Bone lesions

- Formes particulières du myélome multiple

- **Myélome asymptomatique :** Le MM asymptomatique représente 5% des cas de MM. Ces cas ont les critères diagnostiques du MM sur la dysglobulinémie monoclonale et l'infiltration plasmocytaire mais sans aucune manifestation clinique. L'indice de marquage des plasmocytes est faible. Les patients restent stables pendant plusieurs années sans traitement. Un suivi attentif et régulier par EPS et EPU est nécessaire pour prédire une évolution inéluctable (26,28).

- **Plasmocytome solitaire :** Le plasmocytome solitaire est rare (3-5% des cas de MM) et affecte typiquement les sujets jeunes. Il s'agit d'une tumeur plasmocytaire solitaire,

osseuse (plasmocytome vertébrale, crano-faciale, d'un os long) ou extra-osseuse (cavum, amygdale, fosses nasales, parties molles, sein, tube digestif) sans plasmocytose médullaire ni atteinte organique. Une protéine monoclonale à faible concentration est parfois présente. Le diagnostic est histologique. L'évolution vers le MM est fréquente, dans les cinq ans (3,7,26).

- **Syndrome de POEMS** (Polyneuropathy Organomegaly Endocrinopathy Monoclonal protein Skin changes) : Le syndrome de POEMS ou myélome ostéosclérosant (1% des cas de MM) est caractérisé par la combinaison d'une polyneuropathie sensitivomotrice, d'une organomégalie (hépto-splénomégalie), d'une atteinte endocrinienne, de la présence d'un composant monoclonal (IgA ou IgG et de chaînes légères lambda) et d'une atteinte cutanée (hyperpigmentation ou hypertrichose). Les lésions osseuses sont quasi constantes mais à la différence du myélome, celles-ci sont habituellement condensantes, sous forme de plasmocytome. Le myélogramme présente une plasmocytose médullaire généralement inférieur à 5% (26,29).

- **Leucémie à plasmocytes :** La leucémie à plasmocytes (LP) est une forme rare (2-4%) et gravissime du MM. Elle est définie par la présence de plus de 20% de plasmocytes dans le sang circulant et un nombre absolu supérieur à $2 \times 10^9/L$. On distingue deux formes: la forme primitive (60% des cas) survenant de novo chez des patients sans MM préexistant et diagnostiquée d'emblée par une phase leucémique et la forme secondaire (40% des cas) consiste en une transformation leucémique d'un MM déjà connu. La LP comporte une présentation clinique classique associant asthénie, douleurs osseuses, syndrome anémique et hémorragique et une grande fréquence des atteintes extra médullaires (hépatiques, spléniques, ganglionnaires, pleuro-pulmonaires, digestives, des muscles squelettiques, des testicules et de la peau). L'hémogramme montre une anémie normocytaire normochrome et une thrombopénie. Le nombre de plasmocytes sanguins dépasse $2 \times 10^9/L$ par définition, avec des valeurs allant jusqu'à $100 \times 10^9/L$. Le myélogramme est nettement infiltré (valeurs moyennes de 76 à 83%) par des plasmocytes matures et dystrophiques (30,31).

- **Myélome à chaînes légères :** Il représente 10 à 20 % des cas de MM. Il est caractérisé par l'excrétion uniquement de CLL sans chaînes lourdes associées. La VS peut être normale et L'EPS ne montre pas un pic monoclonal mais parfois une hypogammaglobulinémie lié à une diminution des Ig résiduelles. Le diagnostic repose sur le dosage des CLL urinaires et sériques avec la détermination du rapport κ/λ . Le MM à chaînes légères est le plus susceptible de provoquer une atteinte rénale par dépôts des chaînes légères dans les reins ou d'autres organes, ce qui explique son plus sombre pronostic (2, 6, 26,27).

- **Myélomes non excréteur et non sécrétant** : Dans 2% des cas l'Ig synthétisée n'est pas excrétée. C'est une forme caractérisée par des signes cliniques et radiologiques en faveur d'un MM typique (exception l'atteinte rénale) associée à l'absence du composant monoclonal sérique et urinaire, une hypogammaglobulinémie et une VS normale. Dans 75 % des cas, le diagnostic peut être fait par l'analyse en immunofluorescence de l'Ig monoclonale intracytoplasmique au sein des plasmocytes médullaires. Cependant, Plusieurs publications ont conclu à l'apport diagnostique du dosage des CLL (rapport κ/λ anormal dans environ 80% des cas) et à son utilité pour le suivi. Plus rarement, il s'agit du MM non sécrétant (<1%) ou il n'y a ni production d'une Ig monoclonale ni d'anomalie protidique, le diagnostic repose sur l'infiltration plasmocytaire médullaire (10,26).

- **Myélomes à immunoglobuline rare** : Le MM à IgD est une entité rare, ne constituant que 2% des MM. Il est dominé par une altération de l'état général profonde et une insuffisance rénale et une évolution agressive avec fréquence des tumeurs extra-osseuses (27-63% des cas). La discrétion (petite bande) ou l'absence du pic monoclonal à l'EPS rend sa détection plus difficile. L'amylose, fréquemment associée au MM à IgD est considérée comme un facteur de mauvais pronostic. Le MM à IgE est une forme exceptionnelle, tout comme le MM à IgM (7).

Facteurs pronostiques

Le MM reste une maladie de mauvais pronostic, avec une survie allant de quelques mois à plus que 5 ans (médiane de survie = 3ans). Les facteurs affectant la survie sont liés à l'hôte (l'âge avancé est un facteur de mauvais pronostic) et à la maladie (masse tumorale, propriétés intrinsèques du clone malin). La classification de Salmon et Durie est la méthode de référence pour l'évaluation du pronostic mais elle est de moins en moins utilisée. Elle permet d'apprécier la masse tumorale en fonction du taux des composants monoclonaux et la cotation des lésions osseuses (7,16, 32). Récemment, des nouveaux facteurs pronostiques sont utilisés:

- La bêta2-microglobuline est un facteur pronostique indépendant lié à la masse tumorale ; il existe une corrélation entre son taux et la survie dans le MM. Son seuil de signification pronostique varie de 4 à 6 mg/L.

- La CRP est une protéine de l'inflammation aiguë dont la synthèse hépatique est dépendante de l'IL6. Elle est corrélée à la survie, à l'activité proliférative des cellules myélomateuses évaluée par l'index cinétique. La CRP et la B2 microglobuline sont des facteurs pronostiques indépendants mais leur association donne plus d'information. Une classification pronostic a été établie par la combinaison de la b2-microglobuline et de la CRP: un groupe à faible risque avec une CRP et une bêta2- microglobuline inférieures à 6 mg/L, un groupe à risque intermédiaire avec une CRP

ou une bêta2-microglobuline supérieure ou égale à 6 mg/L et un groupe à haut risque avec une CRP et une bêta2-microglobuline supérieures ou égales à 6 mg/L. Les taux de survie dans ces trois groupes sont respectivement de 54, 27 et 6 mois (33).

- l'index de prolifération plasmocytaire : il indique le pourcentage des plasmocytes malins en phase S de synthèse de l'ADN sur des échantillons de moelle osseuse. Le Seuil de positivité est supérieur à 1. Plus cet index est élevé plus courte sera la survie (7, 34).

- les anomalies cytogénétiques : nous avons identifié trois groupes pronostiques en fonction de la cytogénétique: défavorable : t(4 ;14), del(17p13) et t(14 ;16) ; intermédiaire : délétion du bras long du chromosome 13 ; favorable : autres anomalies, hyperploïdie (25).

Actuellement il existe un consensus de l'IMWG concernant les paramètres pronostiques à analyser au moment du diagnostic de myélome. Selon ce consensus, l'évaluation pronostique du MM doit comporter la bêta 2-microglobuline et le taux d'albuminémie pour définir l'International Staging System (ISS) (**Tableau II**) et une analyse cytogénétique des plasmocytes par FISH (7, 34, 35).

Tableau II : Définition du pronostic du myélome multiple selon l'International Staging System (ISS) (35)

Stade	Définition	Médiane de survie (mois)
Stade I	bêta2-microglobuline <3,5 mg/L et albumine \geq 35 g/L	62
Stade II	Ni I ni III	44
Stade III	bêta2-microglobuline \geq 5,5 mg/L	29

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel du MM peut se poser avec la plasmocytose médullaire réactionnelle secondaire à des infections, des néoplasies, des maladies auto-immunes et avec les autres immunoglobulines monoclonales (GMSI, MW, AL ...).

- Gammopathies monoclonales de signification indéterminée

La GMSI est définie comme étant un état néoplasique asymptomatique qui peut évoluer en une hémopathie maligne. Elle est caractérisée par la présence d'un pic monoclonal

en concentration modérée (<30g/L) sans signe clinique ou anomalie biologique de lymphoprolifération maligne de type MM, MW ou AL. Les GMSI sont assez fréquentes dans la population générale, leur fréquence est estimée à environ 1%. Les GMSI représentent plus de 60% des cas de GM. Elles sont fréquentes chez les sujets âgés (âge médian= 71-97 ans) avec une prédominance masculine (sexe ratio=1,3-1,8) (6, 13, 15).

L'élément clinique essentiel des GMSI est le caractère asymptomatique et l'absence d'atteintes organiques (insuffisance rénale, syndrome anémique, douleurs osseuses) en rapport avec un syndrome immunoprolifératif malin. Les critères diagnostiques sont essentiellement biologiques : présence d'une Ig monoclonale inférieure à 30g/L (quelque soit le type d'Ig) ; une infiltration plasmocytose médullaire inférieure à 10% ; une calcémie, une créatinémie, un taux d'hémoglobine normale ; protéinurie de Bence Jones <1g/24h et l'absence de lésions osseuses lytiques à la radiologie (**Tableau II**) (26, 28,36).

La distinction entre GMSI et MM est parfois difficile notamment en absence de manifestations cliniques évidentes ; le problème de diagnostic différentiel réel se pose entre les GMSI et les MM à faible masse tumorale. Souvent, l'évolution seule permet de trancher : l'expansion plasmocytaire médullaire, l'élévation de l'Ig monoclonale, l'apparition de lésions lytiques et de signes cliniques signant le diagnostic du MM. Actuellement, l'étude de la monotypie de la chaîne légère combinée à l'analyse de l'expression du CD38 et du CD138 des plasmocytes médullaires par cytométrie en flux permettent le diagnostic différentiel du MM et de la GMSI (sensibilité et spécificité de 100%) (36,37).

Les GMSI sont considérées comme des pathologies plasmocytaires monoclonales à activité maligne réduite mais qui peuvent évoluer vers une hémopathie lymphoïde maligne comme le MM. Le potentiel évolutif a été confirmé par plusieurs études (38,39). Cette évolution apparaît après une période de stabilité qui varie de 5 à 20 ans. Le risque de transformation maligne est estimé à 10% à 10 ans, 21% à 20 ans et 26% à 25 ans, soit environ 1% par an (41,42). Ce risque de progression est évalué par la présence ou l'absence de facteurs de risque prédictifs. Les facteurs de risque évolutifs ont été identifiés (39-41) :

- Taux du composant monoclonal : La concentration initiale du composant monoclonale est le facteur de risque le plus discriminant dans la progression des GMSI. Une valeur seuil d'Ig >=15g/l est un facteur prédictif de transformation maligne.

- Isotype : rôle prédictif de l'isotype de l'Ig et de sa chaîne légère avec un risque plus élevé des IgA, IgM et des CLL kappa.

- Plasmocytose médullaire : La plasmocytose médullaire était identifiée comme facteur prédictif de transformation maligne avec une valeur seuil de 5%

- Dosage des CLL: la quantification des CLL κ et λ dans le sérum et en particulier le ratio CLL κ /CLL λ permet de prévoir le risque de transformation du GMSI en dysglobulinémie monoclonale maligne

- Immunophénotypage: un rapport plasmocytes anormaux monoclonaux/plasmocytes normaux supérieur à 95% est associé à un haut risque de progression.

L'évaluation du risque individuel reste difficile. Des scores pronostiques combinant plusieurs facteurs sont proposés, et permettent une meilleure compréhension du risque évolutif de chaque patient. Du fait du potentiel évolutif, le suivi des GMSI doit être rigoureux et nécessite une surveillance clinique (état général, douleurs osseuses, syndrome tumoral) et biologique (hémogramme, calcémie, créatinémie, EPS, protéinurie) régulière et prolongée (tous les 3-6 mois puis tous les ans) (40, 42).

- **Maladie de Waldenstrom**

La MW est un syndrome lymphoprolifératif chronique B caractérisé par une infiltration médullaire lymphoplasmocytaire sécrétant une IgM monoclonale. La MW est considérée comme un lymphome lymphoplasmocytaire (LPL) dans la classification de l'OMS. La plupart des cas de LPL sont des MW, moins de 5 % des cas sont associés à une IgG, IgA ou sont non sécrétants. La MW est une maladie relativement rare, représente 1 à 2% des hémopathies malignes et 6% des syndromes lymphoprolifératifs B (4 fois moins fréquente que le myélome). Son incidence est estimée à 3,4 par million d'habitants chez l'homme et à 1,7 chez la femme. Elle atteint les sujets âgés (âge médian= 50-70 ans) avec une prédominance masculine (42-44).

Les manifestations cliniques sont soit liées à l'infiltration médullaire, soit liées aux propriétés physico-chimiques et antigéniques de l'IgM. Les signes d'insuffisance médullaire sont dominés par un syndrome anémique, un syndrome infectieux corrélé à la profondeur de la neutropénie et un syndrome hémorragique, lié à une thrombopénie par insuffisance médullaire ou à une thrombopathie induite par l'interaction de l'IgM avec la membrane plaquettaire ou à un trouble de la coagulation. Environ 30% des patients ont un syndrome tumoral avec des adénopathies et/ou une splénomégalie. Un syndrome d'hyperviscosité (15%) est observé surtout pour des taux d'IgM supérieure à 30 g/l. 20% des patients développent une neuropathie périphérique, celle-ci pouvant se manifester par une atteinte des nerfs crâniens, une mono ou multinévrite, ou une poly neuropathie symétrique. Il est démontré que l'IgM monoclonale peut reconnaître des déterminants antigéniques des nerfs périphériques. L'atteinte

rénale est moins fréquente que dans le myélome, on a une infiltration lymphoïde et dépôt de la macroglobuline pouvant donner une insuffisance rénale chronique. Les lésions osseuses sont très rares dans la MW. L'amylose est une complication tardive responsable de manifestations rénales, pulmonaires, cardiaques et neurologiques (45,46).

Sur le plan biologique, L'EPS donne un pic étroit dans la zone des gamma ou β_2 globulines. L'Ig monoclonale peut ne pas être décelée du fait d'une précipitation dans le réservoir du dépôt et d'une absence de pénétration dans le gel d'amidon. Le taux du composant monoclonal est supérieur à 5g/L; Il est supérieur à 30 g/L au diagnostic chez un tiers des patients. L'IF met en évidence une IgM monoclonale à chaînes légères kappa (75% des cas) ou lambda (25% des cas). L'étude de la protéinurie des 24h avec électrophorèse et immunoélectrophorèse des urines met en évidence des chaînes légères monoclonales (protéinurie de Bence Jones chez 60 % des patients mais à des taux le plus souvent inférieur à 1 g/24h). L'existence d'une cryoglobuline doit être recherchée au diagnostic. Elle peut être IgM monoclonale (Type I) ou mixte (IgM+IgG) du fait du caractère anti IgG de l'IgM (type II). La VS est fortement accélérée du fait de la présence de la protéine monoclonale. L'hémogramme retrouve dans 60% des cas une anémie. Une neutropénie n'est observée que chez 3% des patients au diagnostic. Une hyperlymphocytose peut être détectée. Les plaquettes sont normales ou légèrement abaissées. Le myélogramme montre une infiltration médullaire par une population lymphoïde polymorphe faite de cellules lymphoïdes, lympho-plasmocytaires et de plasmocytes (43,45,46).

Les critères diagnostiques de la MW étaient définis lors du deuxième workshop sur la MW:

- IgM monoclonale sérique quelle que soit la concentration
- Infiltration médullaire par des petits lymphocytes avec différenciation plasmocytaire
- Phénotype des cellules tumorales : IgM+, CD5-/+ , C10-, CD19+, CD20+, CD22+, CD23-, CD25+, CD27+, FMC7+, CD103- (55).

Cette MW peut être symptomatique ou asymptomatique en fonction de la présence ou non de signes cliniques liés à l'infiltration médullaire et ou liés au pic monoclonal (44,47).

Les critères de différenciation entre le MM à IgM (entité très rare < 1%) et MW sont principalement le pourcentage de cellules lympho-plasmocytaires au niveau de la moelle osseuse et l'absence ou la présence d'atteinte organique en rapport avec le désordre lymphoprolifératif tels que les cytopénies sanguines, le syndrome d'hyperviscosité, le syndrome tumoral (polyadénopathies ou hépato-splénomégalie) (6, 16, 46).

- Amylose

L'amylose consiste en un dépôt extracellulaire et pathologique d'une substance fibrillaire insoluble : substance amyloïde. Cette substance est constituée de chaînes légères monoclonales (le plus souvent de type lambda) résultant d'un désordre de prolifération de cellules plasmocytaires (46).

Les atteintes organiques, liés au dépôt de la substance amyloïde dans les organes et les tissus, se manifestent par un syndrome néphrotique avec ou sans insuffisance rénale, une hépatomégalie, une insuffisance cardiaque et une neuropathie autonome et sensorielle. Devant ces manifestations cliniques, une biopsie tissulaire (rénale, rectale, graisse abdominale, glandes salivaires accessoires) qui montre des dépôts amyloïdes extracellulaire en jaune vert après coloration spécifique par le rouge Congo.

Le diagnostic de l'AL doit faire rechercher, une prolifération lymphoïde B maligne par la détection de l'Ig monoclonale sérique et urinaire, ou la prolifération clonale des plasmocytes au niveau médullaire. L'AL peut être une complication du MM dans 5-15% des cas (48,49).

TRAITEMENT

Aucun traitement n'est recommandé pour le MM asymptomatique et seule une surveillance est préconisée : une surveillance clinique et biologique régulière (EPS, IF dans les urines, NFS, calcémie, créatininémie) tous les deux à trois mois puis de manière semestrielle pendant un an puis annuelle si les résultats restent stables. Les principaux facteurs de progression du MM asymptomatique vers le MM symptomatique sont la concentration du composant monoclonal sérique, l'importance de la plasmocytose médullaire, le rapport kappa/lambda anormal.

Pendant des années, le traitement du MM était basé sur des agents alkylants (Melphalan) et la corticothérapie. Le MM reste encore une maladie incurable, toutefois, sa prise en charge a connu ces dernières années des progrès thérapeutiques par le développement de nouveaux agents (Thalidomide, Lénalidomide, Bortézomide, Pomalidomide) qui ont amélioré nettement le pronostic de la maladie. Le traitement par Melphalan+ Prednisone (MP) est le traitement de première ligne et de référence du myélome chez les sujets de plus de 65 ans avec 53 % de patients répondeurs. La supériorité de l'association MP+Thalidomide versus MP en termes de réponse et de survie a depuis été démontrée dans cinq études de phase 3. Pour les patients âgés de moins de 65ans, l'autogreffe de cellules souches périphériques suivi d'une chimiothérapie myéloablatrice est actuellement le traitement de référence et elle est souvent précédée par un traitement d'induction par le VAD : vincristine-adriamycine-dexaméthasone (60% de réponses avant greffe) (50-52).

CONCLUSION

Les gammopathies monoclonales sont fréquentes dans la population générale, le plus souvent elles correspondent à une gammopathie monoclonale de signification indéterminée mais elles peuvent être révélatrices d'une hémopathie maligne dont le myélome multiple. Malgré les avancées thérapeutiques pour améliorer le pronostic des patients, le myélome reste une maladie incurable.

Aucun conflit d'intérêt

BIBLIOGRAPHIE

1. Beauvillain C, Jeannina P, Reniera G, Chevallera A. Immunoglobulines monoclonales: méthodes diagnostiques en 2011. *Revue Francophone des Laboratoires* 2011;433:55-62.
2. Beauvillain C, Renier G, Jeannin P, Ifrah N, Chevailler A. Apport diagnostique du dosage des chaînes légères libres sériques d'immunoglobulines pour l'exploration des gammopathies monoclonales. *Revue Francophone des Laboratoires* 2008;404:37-50.
3. Raab MA, Podar K, Breitkreutz I, Richardson PG, Anderson KC. Multiple myeloma. *Lancet* 2009;374:324-39.
4. Ouadart JB, Maquart FX, Ranont L. Synthèse sur la prise en charge des gammopathies monoclonales en biochimie : des recommandations à la pratique quotidienne. *Ann Biol Clin* 2012 ; 70 : 251-61.
5. Retornaz F, Potard I, Franqui C, Benezech L, Halfon P, Rousseau F, et al. Conduite à tenir devant la découverte d'un pic monoclonal à l'électrophorèse des protéines. *Ann Gerontol* 2010;3:15-21.
6. Janvier M. Immunoglobuline monoclonale et myélome. Devenir et suivi des immunoglobulines monoclonales, nouveaux aspects diagnostiques et thérapeutiques du myélome. *Rev Rhum* 2008;75:358-61.
7. Manier S, Leleu X. Myélome multiple: diagnostic clinique et perspective de traitement. Recommandations de l'International Myeloma Working Group (IMWG). *Immunol Biol Spéc* 2011;26:125-36.
8. Jahn I, Diez G, Goetz J. Apport de l'électrophorèse capillaire et du dosage des chaînes légères libres dans l'exploration des immunoglobulines : le pont de vue d'un immunologiste. *Immunol Biol Spéc* 2008 ;23 :231-9.
9. Emile C. Gammopathies monoclonales : guide pratique pour l'interprétation et l'orientation diagnostique. *Option/Bio* 2013 ;24 :22-4.
10. Beauvillain C, Renier G, Jeannina P, Ifrah N, Chevallera A. Apport diagnostique du dosage des chaînes légères libres sériques d'immunoglobulines pour l'exploration des gammopathies monoclonales. *Revue francophone des laboratoires* 2008;404:37-50.
11. Tosi P, Tomassetti S, Merli A, Polli V. Serum free light-chain assay for the detection and monitoring of multiple myeloma and related conditions. *Ther Adv Hematol* 2013;4:37-41.
12. Guenet L, Decaux O, Lechartier H, Ropert M, Grosbois B. Intérêt du dosage des chaînes légères libres d'immunoglobulines sériques pour le diagnostic et le suivi des gammopathies monoclonales. *Rev Med Interne* 2007;28:689-97.
13. Bouatay A, Hizem S, Ben youssef Y, Sayari F, Braham N, Khélif A, Kortas M. Myélome multiple: aspect Clinique, diagnostic biologique et pronostic. *Immunol Biol Spéc* 2013 ;28 :30-5.
14. Grosbois B. Gammopathie monoclonale et myélome multiple: quelles nouveautés? quelles perspectives?. *Rev Med Interne* 2007;28:667-9.
15. Kyle RA, Rajkumar SV. Epidemiology of the plasma-cell disorders. *Best Pract Res Clin Haematol* 2007;20;4:637-64.
16. Harousseau JL. Ten years of improvement in the management of multiple myeloma: 2000-2010. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010;10:424-42
17. Bladé J, Rosinol L. Renal, hematologic and infectious complications in multiple myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005;18:635-52.
18. Delorme S, Baur-Melnyk A. Imaging in multiple myeloma. *Eur J Radiol* 2009;70:401-8.
19. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TA. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003;78:21-33.
20. Antonio P, Kenneth A. Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2011;364;11:1046-60.
21. Ribourtout B, Zandek M. Plasma cell morphology in Multiple Myeloma and related disorders. *Morphology* 2015;99:38-62.
22. Gertz MA, Ghobrial I, Harousseau JL. Multiple Myeloma: Biology, Standard Therapy, and Transplant Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009 ;15:46-52.
23. Bernasconi P, Cavgliano PM, Boni M, Astori C, Calatroni S, Giard, Rocca B, et al. Long-term follow up with conventional cytogenetics and ban 13q14 interphase-metaphase in situ hybridisation monitoring monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Br J Haematol* 2002;118:545-9.

24. Shaughnessy Jr, Tian E, Sawyer J, Bumm C, Landes R, Badros A et al. Incidence of chromosome 13 deletion in multiple myeloma detected by multiprobe interphase FISH. *Blood* 2000;96,4:1505-11
25. Liebisch P, Dohner H. Cytogenetics and molecular cytogenetics in multiple myeloma. *Eur J Cancer* 2006;42:1520-29.
26. The International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003;121:747-9.
27. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 2009;23:3-9.
28. Fouquet G, Guidez S, Herbaux C, Demarquette H, Leleu X. Myelome multiple indolent. *Rev Med Interne* 2014 ;35 :243-9.
29. Rose C , Mahieu M, Hachulla E, Facon T , Hatron PY, Bauters F, Devulder B. Le POEMS syndrome. *Rev Med Interne* 1997;18:553-62.
30. Jurczynszvn A, Zawirska D, Skotnicki AB. Plasma cell leukemia: a highly aggressive monoclonal gammopathy with a very poor prognosis. *Przegl Lek* 2011;68:320-5.
31. Ravinet A, Bay JO, Tournilhac O. La leucémie à plasmocytes. *Bull Cancer* 2014 ;101 :1048-58.
32. Malcolm B, Chris V. Monoclonal gammopathy and primary care. *BC Medical Journal* 2014;46: 14-22.
33. Paszekova H, Kryukov F, Kubiczikova L, Hejek R, Sevcikova S. High-Risk Multiple Myeloma: Different Definitions, Different Outcomes?. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2014;14:24-30.
34. WCJ Van de Donk N, Sonneveld P. Diagnosis and risk stratification. *Hematol Oncol Clin North Am* 2014;28:791-813.
35. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23 : 3412-20.
36. Kyle RA, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathies of undetermined significance: a review. *Immunol Rev* 2003;194:112-39.
37. Giampaolo M; Giovanni P. Differential diagnosis of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Hematology* 2012:595-603
38. Decaux O. Gammopathies monoclonales de signification indéterminée. *Rev Med Interne* 2013 ;34 ;S2:A2-A3.
39. Robet A, Kyle RA, Rajkumar V. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smouldering multiple myeloma: emphasis on risk factors for progression. *Br J Haematol* 2007;139:730-43.
40. Decaux O, Avet-Loiseau H, Grosbois B. Transformation maligne des gammopathies monoclonales de signification indéterminée. *Presse med* 2007;36:1985-96.
41. Cesana C, Klersy C, Barbarano L, Nosari A, Crugnola M, Pungolino E, et al. Prognostic factors for malignant transformation in monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002;20:1625-34.
42. James W. Vardiman. The World Health Organization (WHO) classification of tumors of the hematopoietic and lymphoid tissues: An overview with emphasis on the myeloid neoplasms. *Chem Biol Interact* 2010;184:16-20
43. Poulain S, Wemeau M, Balkaran S, Hivert B, Hauteceur A, Rossignol J et al. Macroglobulinémie de Waldenström. *Rev Med Interne* 2010;31:385-94.
44. Leblond V, Maloum K, Le Garff-Tavernier M, Davi F, Nguyen-Khac F. La maladie de Waldenström ou macroglobulinémie. *Revue francophone des laboratoires* 2013;452:73-82
45. Kapoor P, Paludo J, Vallumsetla N, Greipp PR. Waldenström macroglobulinaemia : What a hematologist needs to know. *Blood Rev* 2015;29:5:301-319.
46. Pascal L, Leleu X. Myélome multiple, maladie de Waldenström et amylose. *Hématologie* 2008;14 :25-9.
47. Treon SP, Hunter ZR, Castillo JJ, Merlini G. Waldenström macroglobulinaemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2014;28:945-970.
48. Jaccard A, Desport E, Mohty D, Bridoux F. Amylose. *Rev Med Interne* 2015;36:89-97
49. Sancharawala V. Light chain (AL) amyloidosis: diagnosis and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1, 6:1331-41.
50. Leleu X, Facon T. Traitement du myélome multiple. *Rev Med Interne* 2013 ;34S :A11-A15.
51. Azaïsa I, Braulta R, Debiaisa F. Nouvelles thérapies du myélome. *Rev Rhum* 2010;77:21-7.
52. Foiquet G, Macro M, Decaux O, Foher C, Guidez S, Demarquette H, Le Grand C, Prodhomme C, Renaud L, Bories C, Herbaux C, KARlin L, Roussel M, Benboukher L, Hulin C, Arnulf B, Leleu X. Le pomalidomide dans le myélome multiple. *Rev Med Interne* 2015 ;36 ;9 :613-80.

Conflit d'intérêt : aucun.