

# Passage de la monoclonalité à la biclonalité d'un myélome multiple à IgD lambda au cours de la prise en charge thérapeutique: À propos d'un cas

EL MOHTARIM O.<sup>1,3</sup> MEFIRE K.<sup>1,3</sup> AFODOME A.<sup>2,3</sup> EL MACHTANI IDRISSE S.<sup>1,3</sup> BOUHSAÏN S.<sup>1,3</sup> DOGHMI K.<sup>2,3</sup> DAMI A.<sup>1,3</sup> BIAZ A.<sup>1,3</sup>

1. Service de biochimie toxicologie Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V, Rabat Maroc. 2. Service d'hématologie clinique de l'hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V, Rabat Maroc. 3. Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat. Université Mohammed V, Rabat-Maroc

## Introduction:

Les gammopathies biconales sont un groupe de pathologies rares caractérisées par la production de deux immunoglobulines monoclonales distinctes due à la prolifération d'un seul clone ou deux clones distincts de plasmocytes. Ce phénomène peut être observé lors du diagnostic initial ou au cours du traitement. A travers notre cas clinique, nous mettons en exergue la transformation d'une gammopathie monoclonale à IgD lambda en une gammopathie biconale à IgD lambda et à IgG kappa au cours de la prise en charge thérapeutique.

## Observation

Patiente F, âgée de **67 ans**, sans ATCD particulier, l'histoire de sa maladie remonte de plus de **6 mois** avec des douleurs limitantes surtout mécaniques de la hanche gauche. L'examen clinique a montré un indice de performance à 1 et une absence de signes neurologiques associés. Le **bilan diagnostique** a inclus une électrophorèse des protéines sériques (EPS) qui a révélé un pic monoclonal dans la zone des gammaglobulines chiffré à **4.8 g/l**. L'immunofixation des protéines sériques (IFS) (**Voir Fig1**) a montré la présence d'une immunoglobuline monoclonale d'isotypie IgD lambda. Une immunofixation urinaire (IFU) a révélé des chaînes légères libres (CLL) monoclonales d'isotypie lambda. Le dosage sérique des CLL monoclonales (FLC) a objectivé un taux de CLL lambda à **7168 mg/l** et un taux de CLL kappa à **10,8 mg/l** avec un rapport  $\lambda/k$  à **657,6**.

Le myélogramme a montré un taux de plasmocytes à **8%** avec des éléments très dystrophiques. Devant l'ensemble de ces arguments, le diagnostic du myélome multiple (MM) a été donc posé. Le **bilan lésionnel** a montré le caractère symptomatique du MM avec une IRM du rachis-bassin montrant un **processus ostéolytique** de l'aile iliaque gauche et un PET-scanner évoquant un **hyper-métabolisme pathologique** diffus et modéré de l'aile iliaque gauche avec une **lyse osseuse étendue**, une **hypercalcémie corrigée** à **108 mg/l**, un DFG normal et une numération formule sanguine objectivant une anémie normochrome normocytaire arégénérative (Hb à **10,4 g/dl**).

Le **bilan pronostique** a montré un examen cytogénétique mettant en exergue un haut risque génétique avec **un gain 1q**, un taux de LDH sérique et un taux de plaquettes normaux. Dans le cadre de sa **prise en charge**, la patiente a été mise sous **radiothérapie de débulking** de **50 Gray** étalée sur 5 séances, une chimiothérapie d'induction (CI) par **VR-d** (Bortézomibe + Lénalidomide + Dexaméthasone) en deux cycles. Vu sa réponse partielle traduite par la persistance des douleurs osseuses et des anomalies scanographiques, il a été décidé de renforcer la VR-d par rajout du Daratumumab (**D-VRd**) en trois cycles ce qui a contribué à une très bonne réponse partielle à **93%**, une **autogreffe de cellules souches hématopoïétique (ASCT)** a été donc réalisé **1 mois** plus tard.

Des bilans biochimiques de suivi incluant des EPS, une IFS et des dosages des CLL monoclonales, ont été réalisés tout au long de la prise en charge thérapeutique (**Voir tableau**)

Un bilan biochimique de contrôle a été prescrit **1 mois** après l'autogreffe et a inclus :

- Une EPS qui a montré la diminution modérée des gammaglobulines.
- Une IFS (**Voir Fig2**) qui a objectivé l'apparition d'une bande monoclonale d'isotypie IgG kappa s'ajoutant à la première bande monoclonale d'isotypie IgD lambda et aux CLL monoclonales d'isotypie lambda.
- Un dosage des CLL sériques (FLC) avec CLL  $\lambda$  à **228 mg/l**, CLL k à **9,5 mg/l**, Rapport  $\lambda/k$  à **24,0** et une différentielle de CCL (dCLL) à **219,2**

Evolution (**Voir les Graphiques 1, 2 et 3**) : La réponse à l'autogreffe était une très bonne réponse partielle à **96%**.

Un mois après l'autogreffe la patiente a bénéficié de 4 cures de D-VRd suivies d'un traitement d'entretien à base de Bortézomibe. Une réévaluation après 4 mois a montré une très bonne réponse partielle à **97%**. La patiente est actuellement au 6<sup>ème</sup> mois d'entretien et elle maintient toujours cette réponse.

## Résultats:

	EPS	IFS	IFU	CCL k	CCL $\lambda$
Avt la PEC	Pic à 4,8	IgD $\lambda$	CLL $\lambda$	10,9	7168
Radiothérapie	Hypogammaglobulinémie (HGG) importante	-	-	12,9	2690
C1 VR-d	HGG importante	-	-	14,8	1990
C2 VR-d	HGG importante	-	-	12,6	1773
C1 DVR-d	HGG importante	-	-	13	1700
C2 DVR-d	HGG importante	-	-	13,8	1595,8
C3 DVR-d	HGG importante	-	-	12,6	502
Auto-greffe	HGG modérée	IgD $\lambda$ + IgG k	-	9,5	228,7
4 cures de DVR-d	HGG modérée	-	-	8,8	197
Melphalan	HGG importante	-	-	8,4	193
TTT de consolidation	HGG importante	-	-	8,2	191
Bortézomibe	HGG importante	-	-	8,2	191

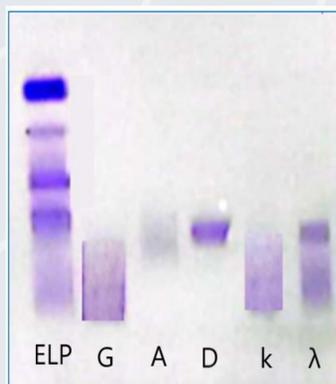


Fig1: IFS initiale de diagnostic: IgD Lambda

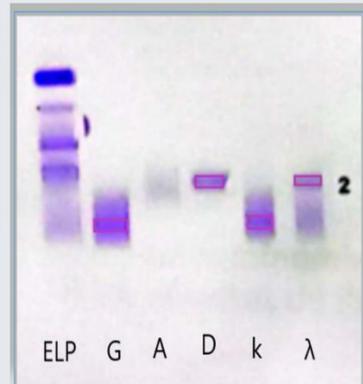


Fig2: IFS de contrôle après l'autogreffe : IgD Lambda + IgG kappa avec des CLL monoclonales Lambda

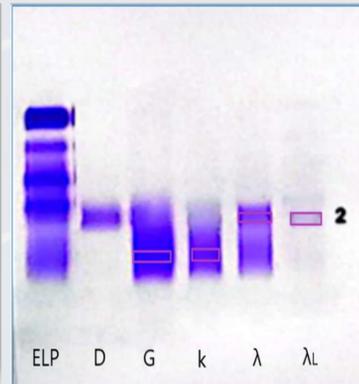
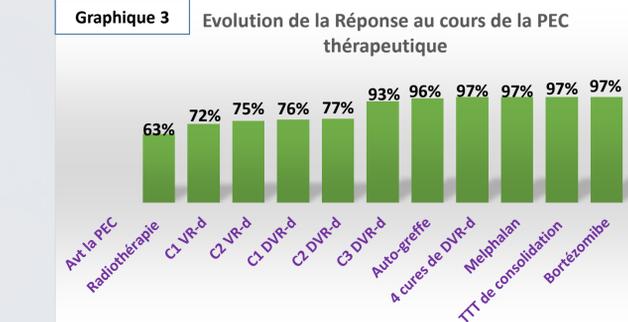
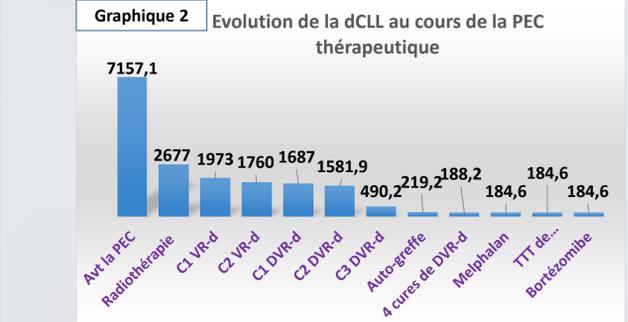
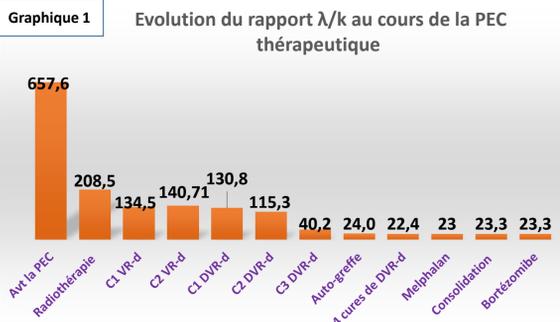


Fig3: IFS de contrôle après l'autogreffe : IgD Lambda + IgG kappa avec des CLL monoclonales Lambda



## Discussion

Notre patiente étant diagnostiquée pour un MM à IgD $\lambda$ , a présenté une disparition du pic monoclonal après 5 séances de radiothérapie. Après ces séances, le profil électrophorétique a évoqué une hypogammaglobulinémie (HGG) importante qui a persisté tout au long des cycles de CI. Un mois après l'induction et au vu de la très bonne réponse partielle de la patiente, une autogreffe a été réalisée. L'EPS de contrôle post-autogreffe a montré une HGG modérée coïncidant avec l'apparition d'une bande monoclonale d'isotypie IgG kappa à l'IFS avec conservation de la composante monoclonale originale. Des changements similaires ont été rapportés dans une étude argentine<sup>1</sup> portée sur **238 cas** auto-greffés dont **37** ont présenté une hypogammaglobulinémie et seulement **5** avait l'apparition d'une seule bande monoclonale, alors que les autres ont eu un profil oligoclonal voire un changement total de la composante monoclonale originale (CMO).

Le changement du profil de l'IFS est un phénomène qui peut survenir après une ASCT chez les patients atteints de MM. Ce changement survient dans les **4 à 12 mois** après l'ASCT<sup>1,2</sup> et a un caractère transitoire avec une durée moyenne de **22,2 mois**<sup>1</sup>, et constitue selon plusieurs auteurs un signe de bon pronostic<sup>1,2</sup>. Chez notre patiente, le délai de survenu de ce changement était de **6 mois** après l'ASCT, le caractère transitoire n'a pas pu être discuté vu l'absence d'une deuxième IFS de contrôle. L'espérance de vie de notre patiente a été prolongée suite à l'autogreffe comme en témoigne l'augmentation de sa réponse qui était de **93%** après la CI, atteignant **96%** après l'autogreffe. Cette dernière s'est traduite par une baisse du rapport  $\lambda/k$  et de la dCLL atteignant consécutivement les chiffres : **24,00 et 219,2** avec une durée de vie post-autogreffe de **3 mois et 12 jours** jusqu'à ce jour. Une telle durée ne peut être comparée avec l'étude précédemment décrite car celle-ci était étalée sur une période de **16 ans** et elle a rapporté pour les **5 cas** similaires les survies globales suivantes : **14, 21, 33, 34, 187 mois**. Une étude américaine<sup>2</sup> portée sur **550 cas** auto-greffés, étalée sur une durée de **5 ans** a rapporté une survie globale de **54 mois** pour l'ensemble des patients ayant un changement du profil de l'IFS. Elle a concerné les patients ayant eu une apparition d'une seule bande monoclonale, ceux ayant un profil oligoclonal et également ceux ayant un changement complet de la CMO. D'après ces deux études, la survie était meilleure chez les patients ayant au moins une bande monoclonale supplémentaire après l'ASCT par rapport à ceux qui n'en avaient pas.

## Conclusion:

La contribution du laboratoire est d'une importance primordiale non seulement dans le diagnostic du myélome multiple mais également dans l'évaluation du degré de réponse thérapeutique à travers les techniques d'électrophorèse et d'immunofixation sérique et urinaire.

## Références:

1. Zent, C.S.; Wilson, C.S.; Tricot, G.; Jagannath, S.; Siegel, D.; Desikan, K.R.; Munshi, N.; Bracy, D.; Barlogie, B.; Butch, A.W. (1998). *Oligoclonal Protein Bands and Ig Isotype Switching in Multiple Myeloma Treated With High-DHematopoietic Cell Transplantation. Blood*  
 2. Alejandro, Mariel Emilce; Madalena, Leticia Bibiana; Pavlovsky, Miguel Arturo; Facio, Maria Laura; Corrado, Claudia; Milone, Gustavo; Bresciani, Pablo Diego; Fraind, Susana Alicia; Pavlovsky, Santiago; Pizzolato, Marco Antonio (2010). *Oligoclonal bands and immunoglobulin isotype switch during monitoring of patients with multiple myeloma and autologous hematopoietic cell transplantation: a 16-year experience. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 48(5)*