

# GAMMAPATHIES MONOCLONALES DE SIGNIFICATION INDÉTERMINÉE

Pratique Médicale :  
actualité et état  
des lieux

M.C. Vekemans<sup>1</sup>, J. Caers<sup>2</sup>, C. Doyen<sup>3</sup>, L. Michaux<sup>1</sup>

**La gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI) est définie par la présence d'une immunoglobuline (Ig) monoclonale dans le sérum à une valeur inférieure à 30 g/l en l'absence de lésions osseuses, d'anémie, d'hypercalcémie ou d'insuffisance rénale liée à une prolifération de plasmocytes monoclonaux et moins de 10% de plasmocytes médullaires monoclonaux. Il s'agit d'un état précédant potentiellement l'apparition d'un myélome ou d'un syndrome lymphoprolifératif.**

**La prévalence de la GMSI est de 3% au-delà de 70 ans, et plus élevée chez les individus d'origine africaine comparée aux caucasiens.**

**L'isotype IgG est le plus souvent impliqué dans la GMSI, suivi de l'IgM et de l'IgA. Une gammopathie monoclonale IgG ou IgA se transforme habituellement en myélome multiple, alors qu'une IgM peut évoluer en une pathologie lymphoproliférative comme une macroglobulinémie de Waldenström (MW), un lymphome non hodgkinien B ou une leucémie lymphoïde chronique.**

**En cas de détection d'une paraprotéine, certaines investigations doivent être réalisées en fonction du type de paraprotéine, des résultats du complet sanguin, et de l'âge du patient. Le risque de progression en myélome ou autre syndrome lymphoprolifératif est en moyenne de 1% par an et persiste à long terme, ce qui justifie un suivi prolongé. Le score prédictif de progression basé sur l'isotype, le taux d'Ig et le rapport kappa-lambda permet d'identifier les patients à bas risque d'évolution qui ne nécessitent pas de suivi intensif. La GMSI, considérée comme une condition pré-néoplasique, peut être associée à un risque accru de fractures, de pathologies thrombo-emboliques, de complications neurologiques, rénales ou infectieuses.**

## INTRODUCTION

Le terme de gammopathie monoclonale fait référence à la migration d'une Ig à un endroit précis de la zone des

gammaglobulines sur le tracé d'électrophorèse des protéines. Le caractère monoclonal reflète l'existence d'un pic. Avec la modernisation des techniques de laboratoire et le vieillissement de la population, les gammopathies monoclonales sont fréquemment détectées dans la population. Elles représentent une prolifération clonale asymptomatique de cellules appartenant à la lignée B, lymphocytes ou plasmocytes, producteurs d'une Ig monoclonale, et peuvent être révélatrices d'une hémopathie maligne. Lorsqu'un tel diagnostic est exclu, on parle de gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI) ou MGUS (monoclonal gammopathy of undetermined significance) (1).

## DÉFINITION

La GMSI est actuellement définie par l'association d'un taux de protéine monoclonale inférieure à 30 gr/l et d'une plasmocytose médullaire inférieure à 10%, en l'absence d'atteinte organique (lésions osseuses lytiques, anémie, hypercalcémie ou insuffisance rénale en rapport avec la dysglobulinémie) (2). On considère que la GMSI correspond à une pathologie lymphoplasmocytaire monoclonale de malignité réduite, qui peut évoluer vers une hémopathie lymphoïde avérée, principalement un myélome.

## ÉTILOGIE DES GAMMAPATHIES MONOCLONALES

Une étude rétrospective de la Mayo Clinic portant sur 21.079 pics monoclonaux collectés sur une période de 35 ans, a permis d'établir qu'une gammopathie monoclonale correspond à une GMSI dans 62% des cas et à un myélome dans 18% des cas. Dans les 20% restants, il s'agit d'une autre pathologie lymphoproliférative (2%), d'une MW (2.5%), d'une amyloïdose AL (2.5%), d'un plasmocytome solitaire (2%), ou d'une autre pathologie (3).

Les GMSI peuvent elles-mêmes être associées à diverses pathologies. Parmi les hémopathies malignes

non lymphoïdes, un pic monoclonal est retrouvé dans 5-10% des myélodysplasies, plus rarement dans les myélofibroses, la maladie de Gaucher ou des coagulopathies acquises telles que la maladie de von Willebrand. Les gammopathies monoclonales sont aussi fréquemment retrouvées en cas d'infections bactériennes, parasitaires et surtout virales (CMV, EBV, HCV, HBV, 3-5% des HIV), de pathologies rhumatismales (pseudo-polyarthrite rhizomélique), de maladies auto-immunes (Sjögren, lupus, polyarthrite rhumatoïde, sclérodermie), d'hépatopathies chroniques et dans certains déficits immunitaires (allogreffe de cellules souches, transplantation d'organes) (3) (Tableau I).

## ÉPIDÉMIOLOGIE

L'incidence de la GMSI est estimée à 3.4% dans la population générale au-delà de 50 ans. Elle augmente avec l'âge, passant de 1.7% entre 50 et 59 ans à 6.6% au-delà de 80 ans (3). L'âge médian au diagnostic est de 72 ans (4). La GMSI est plus fréquente chez l'homme (3.7%) que chez la femme (2.9%) (4). Elle est moins fréquente sur le continent asiatique mais, comme pour le myélome, 2 à 3 fois

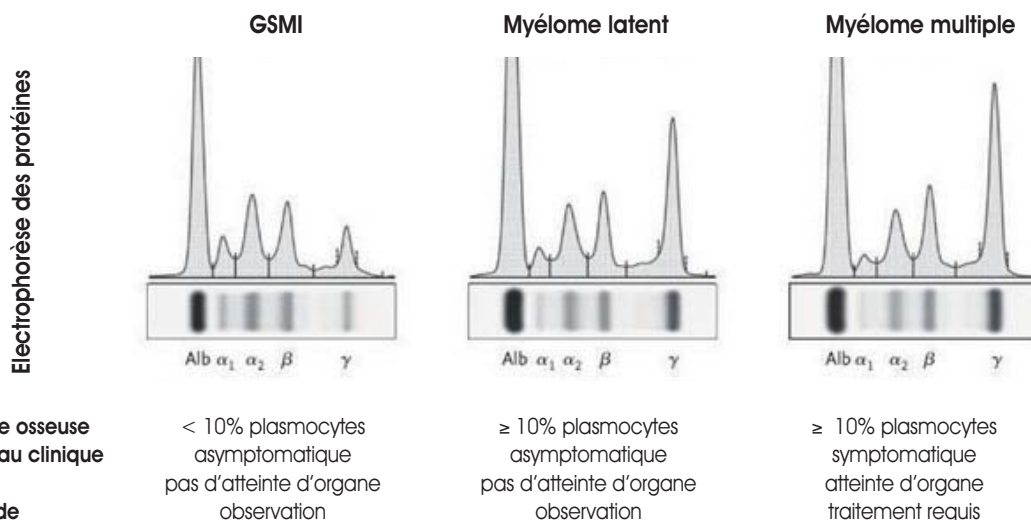
plus fréquente dans la race noire (5,6). Cependant, la prévalence est différente si on compare les noirs africains (stable quelque soit l'âge) et les afro-américains (augmentant avec l'âge) (7), suggérant le rôle de facteurs environnementaux. La GMSI est également plus fréquente en cas d'antécédents familiaux de GMSI ou de myélome (8). L'exposition aux pesticides et l'obésité ont également été impliqués comme facteurs étiologiques (9,10).

## DIAGNOSTIC DE GMSI

À l'exception de certaines situations où ce sont les manifestations cliniques associées à la GMSI qui mènent au diagnostic (cryoglobulinémie, polyneuropathie, atteinte rénale ou cutanée), celle-ci est habituellement détectée de façon fortuite lors d'un examen biologique de routine dans le cadre d'une mise au point générale. L'anomalie détectée à l'électrophorèse des protéines sériques doit alors être confirmée par une immunofixation réalisée sur le sérum et sur un échantillon urinaire à la recherche de chaînes légères libres (ou protéine de Bence-Jones) (Figure 1). A noter que la tigelette ne peut en aucun cas remplacer l'immunofixation urinaire. Le dosage des Ig permet de connaître la taille du pic et d'identifier une

**TABLEAU I : Etiologie des gammopathies monoclonales**

<b>Dyscrasies plasmocytaires</b>	Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI) Amyloïdose AL (à chaînes légères) Plasmocytome solitaire Syndrome POEMS Maladie de Castleman
<b>Autres hémopathies lymphoïdes</b>	Lymphome non-Hodgkinien Leucémie lymphoïde chronique Macroglobulinémie de Waldenström Gammopathie monoclonale post-transplantation
<b>Hémopathies malignes non lymphoïdes</b>	Myélodysplasie (en particulier, leucémie myélo-monocytaire chronique) Myélofibrose
<b>Tumeurs solides</b>	Carcinome de vessie, prostate, ovaire, utérus, sein, foie, poumon, voies biliaires
<b>Désordres auto-immuns</b>	Lupus érythémateux disséminé Polyarthrite rhumatoïde Syndrome de Sjögren Sclérodermie Spondylarthrite ankylosante
<b>Déficits immunitaires, greffes d'organe ou de moelle</b>	
<b>Infections</b>	Bactériennes (tuberculose, endocardite, ostéomyélite, salmonellose...) Parasitaires Virales (EBV, CMV, HIV)
<b>Hépatopathies</b>	Cirrhose, hépatite B et C
<b>Autres pathologies hématologiques</b>	Cryoglobulinémie Anémie hémolytique auto-immune
<b>Anomalies de la coagulation</b>	Inhibiteurs des facteurs VIII ou X Maladie de von Willebrand acquise



**Figure 1** ▶ Electrophorèse des protéines et immunofixation.

éventuelle diminution du taux des autres Ig. Si une protéinurie de Bence-Jones est détectée, un dosage de la protéinurie de 24 heures doit être réalisé à titre complémentaire. Les investigations biologiques de base doivent comporter un complet sanguin, une chimie de routine avec créatinine et électrolytes incluant le calcium.

En cas de GSMI, le pic est, par définition, inférieur à 30 g/l. La chaîne lourde est de type  $\gamma$  dans 70-75% des cas (GSMI IgG),  $\mu$  dans 15-20% (GSMI IgM) ou  $\alpha$  dans 10% (GSMI IgA), et exceptionnellement  $\delta$ , et alors associée à un myélome plutôt qu'une GSMI. La chaîne légère est de type  $\kappa$  dans plus de 60% des cas. Les formes biclonales représentent moins de 5% des cas, et les formes triclonaux, plus rares encore, sont habituellement associées à une pathologie maligne (4). On reconnaît maintenant les GSMI à chaînes légères, dans lesquelles la protéine monoclonale sécrétée ne comporte pas de chaîne lourde d'Ig (11).

Si le caractère monoclonal n'est pas synonyme de malignité puisque les GSMI représentent plus de la moitié des gammopathies monoclonales, il est essentiel de rechercher des éléments évocateurs d'une hémopathie maligne. Le meilleur critère de GSMI est la stabilité du pic au cours du temps.

Le diagnostic différentiel se base sur l'isotype de la paraprotéine. S'il s'agit d'une IgA ou d'une IgG, il y a lieu d'exclure un myélome alors que s'il s'agit d'une IgM, il y faut rechercher une MW ou une autre pathologie lymphoproliférative (Tableau II). S'il s'agit d'une chaîne légère, on évoquera la possibilité d'un myélome à chaînes légères, d'une maladie de dépôts des chaînes légères, d'une amyloïdose AL, éventuellement d'un syndrome POEMS.

## RISQUE DE PROGRESSION

Le potentiel évolutif d'une GSMI a été évoqué pour la première fois par Kyle en 1978 sur une cohorte de 241 patients suivis pendant plus de 5 ans, 11% d'entre eux ayant développé une hémopathie maligne (12). Ces données ont été confirmées sur une cohorte de 1.384 GSMI observée sur une durée moyenne de 15.4 ans entre 1960 et 1994. Huit pourcents d'entre eux ont développé une pathologie maligne -myélome, lymphome non hodgkinien, amyloïdose, MW, leucémie lymphoïde chronique ou plasmocytome- (13). Le risque de progression dans cette population a été estimé à 10% à 10 ans, 21% à 20 ans, 26% à 25 ans, ce qui représente un risque global de progression de 1% par an. Comparé à l'incidence de ces hémopathies dans la population générale de même âge et de même sexe, le risque relatif de progression est estimé à 25 pour un myélome, 46 pour une MW, 8.4 pour une amylose, et 2.4 pour un lymphome (3,4).

Certaines études suggèrent que les patients atteints de GSMI présentent un excès de mortalité par rapport à une population contrôlée. Outre les décès liés à une transformation maligne, 50% d'entre eux sont liés à une cardiopathie ischémique, à une pathologie rénale ou hépatique, ou à des tumeurs solides, soulignant l'importance des comorbidités chez les patients porteurs de GSMI, particulièrement dans la tranche d'âge 64-70 ans. La survie des patients atteints de GSMI est également plus courte si on la compare à la population standard de même âge et de même sexe (14).

## FACTEURS DE RISQUE DE PROGRESSION

Les facteurs pronostiques de progression en hémopathie maligne ont été individualisés dans les diverses études rétrospectives déjà citées.

**TABEAU II : Critères diagnostiques des dyscrasies plasmocytaires (selon Kyle et Rajkumar, 2009)(2)**

Pathologie	Définition
<b>Gammapathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI ou MGUS)</b>	Les 3 critères doivent être remplis : <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ protéine monoclonale sérique &lt; 30 g/l</li> <li>▶ plasmocytose médullaire monoclonale &lt; 10% et</li> <li>▶ absence de critères CRAB (hypercalcémie, insuffisance rénale, anémie, lésions osseuses) attribuables au désordre plasmocyttaire</li> </ul>
<b>Myélome asymptomatique (smoldering myeloma ou SMM)</b>	Les 2 critères doivent être remplis : <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ protéine monoclonale sérique (IgG ou IgA) ≥ 30 g/l et/ou plasmocytose médullaire monoclonale ≥10% et</li> <li>▶ absence de critères CRAB (hypercalcémie, insuffisance rénale, anémie, lésions osseuses) attribuables au désordre plasmocyttaire</li> </ul>
<b>Myélome multiple</b>	Les 3 critères doivent être remplis : <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ plasmocytose médullaire monoclonale ≥10%</li> <li>▶ présence d'une protéine monoclonale dans le sang et/ou l'urine (sauf chez les patients atteints de myélome non sécrétant) et</li> <li>▶ présence de critères CRAB attribuables au désordre plasmocyttaire                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• hypercalcémie : calcium sérique ≥ 11.5 mg/dl, ou</li> <li>• insuffisance rénale : créatinine sérique ≥ 1.73 mmol/l,</li> <li>• anémie : normochrome, normocytaire avec une valeur d'hémoglobine &gt; 2g/dl en dessous de la valeur inférieure de la norme ou une hémoglobine &lt; 10 g/dl,</li> <li>• lésions osseuses : lésions lytiques, ostéopénie sévère ou fractures pathologiques</li> </ul> </li> </ul>
<b>Macroglobulinémie de Waldenström (MW)</b>	Les 2 critères doivent être remplis : <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ protéine monoclonale sérique IgM quelle que soit la taille du composé monoclonal et</li> <li>▶ infiltration médullaire lymphoplasmocyttaire ≥ 10%, par de petits lymphocytes présentant une différenciation plasmocytoïde ou plasmocyttaire et un phénotype typique (e.a. IgM de surface +, CD5+/-, CD10-, CD19+, CD20+, CD23-) excluant tout autre désordre lymphoprolifératif, tels que leucémie lymphoïde chronique et lymphome du manteau.</li> </ul> Note : <p><b>GMSI IgM se définit par</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ protéine monoclonale sérique IgM &lt; 30 g/l et infiltration lymphoplasmocyttaire médullaire &lt; 10%</li> <li>▶ absence d'anémie, de symptômes généraux, hyperviscosité, adénomégalie ou hépatosplénomégalie.</li> </ul> <p><b>MW asymptomatique (smoldering WM) se définit par</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ protéine monoclonale sérique IgM ≥ 30 g/l et/ou infiltration lymphoplasmocyttaire médullaire ≥10% et</li> <li>▶ absence d'atteinte telle qu'anémie, symptômes généraux, hyperviscosité, adénomégalie ou hépatosplénomégalie qui pourraient être attribués à un syndrome lymphoprolifératif</li> </ul>
<b>Plasmocytome solitaire</b>	Les 4 critères doivent être présents : <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ lésion unique, osseuse ou d'un tissu mou, comportant à la biopsie des plasmocytes monoclonaux</li> <li>▶ moelle osseuse normale libre de tous plasmocytes monoclonaux</li> <li>▶ bilan radiologique standard et RMN du rachis et du bassin normal (à l'exception de la lésion unique)</li> <li>▶ absence de critères CRAB (hypercalcémie, insuffisance rénale, anémie, lésions osseuses) attribuables à un désordre lymphoplasmocyttaire</li> </ul>
<b>Amyloïdose AL</b>	Les 4 critères doivent être présents : <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ présence d'un syndrome systémique lié aux dépôts d'amyloïde (atteinte rénale, hépatique, cardiaque, gastro-intestinale ou nerveuse)</li> <li>▶ présence de substance amyloïde révélée par coloration au Rouge Congo dans n'importe quel tissu (aspiration de la graisse abdominale ou moelle osseuse ou autre organe biopsié)</li> <li>▶ mise en évidence d'une chaîne légère au sein de la substance amyloïde (méthodes immuno-histochimiques, séquençage direct...)</li> <li>▶ signes de dyscrasie plasmocyttaire monoclonale (protéine monoclonale sérique ou urinaire, rapport kappa-lambda anormal ou présence de plasmocytes monoclonaux médullaires)</li> </ul>

## Taux de composé monoclonal

L'importance du pic monoclonal représente le facteur prédictif le plus discriminant selon Kyle, avec un risque de progression à 20 ans estimé à 49% quand le pic initial est supérieur à 25 g/l, comparé à 14% lorsqu'il est inférieur à 5 g/l (5). Ces données ont été confirmées par d'autres études. A l'heure actuelle, une concentration supérieure à 15 g/l est reconnue comme étant associée à un risque de progression accru et sert donc de valeur de référence. L'augmentation du taux de protéine monoclonale sur des dosages consécutifs durant les premières années de suivi constitue aussi un facteur prédictif significatif de progression (15).

## Isotype de la paraprotéine

L'isotype de la chaîne lourde d'Ig est aussi un facteur prédictif de progression, comme signalé initialement par Bladé pour l'IgA (16), et ensuite par Kyle pour l'IgM et l'IgA (4). Ce risque de progression est estimé à 1.8 pour l'IgA et 1.1 pour l'IgM par rapport à l'IgG (17). D'autres éléments tels que l'absence de protéinurie de Bence-Jones ou la baisse des Ig normales ne sont pas retrouvés de façon constante comme facteurs prédictifs.

## Plasmocytose médullaire

En l'absence de signes cliniques ou biologiques évocateurs d'hémopathie maligne, la ponction médullaire n'est pas réalisée à titre systématique, elle n'entre d'ailleurs pas en ligne de compte dans les recommandations en cas de GMSI. Cependant, une plasmocytose médullaire supérieure à 5% représente un risque accru de progression (risque relatif de 1.44%) (15,18).

Le pourcentage de plasmocytes phénotypiquement anormaux est aussi un facteur de progression. En cytométrie de flux, le phénotype des plasmocytes médullaires diffère selon qu'ils sont normaux ou anormaux. Les plasmocytes normaux, polyclonaux, expriment le CD38 et CD19 mais pas le CD56. A l'inverse, les plasmocytes anormaux, monoclonaux, expriment le CD56, le CD38 plus faiblement, mais pas le CD19. En cas de myélome, la majorité des plasmocytes (>95%) est anormale alors qu'en cas de GMSI, des plasmocytes normaux et anormaux coexistent. L'étude de 407 GMSI a identifié un pourcentage moyen de plasmocytes anormaux de l'ordre de 72% ; un taux seuil de 95% était retrouvé dans 18% des cas, avec un taux de transformation de l'ordre de 25% à 5 ans (18).

## Taux de chaînes légères

Le taux de chaînes légères sériques contribue aussi à l'évaluation du risque de progression des GMSI.

Sur une cohorte de 1.148 GMSI, un taux élevé de chaînes légères kappa ou lambda libres (free light chains ou « FLC »), a été retrouvé chez 64% des patients, avec un rapport kappa-lambda anormal chez 33% d'entre eux. Ce rapport kappa-lambda anormal est associé à une augmentation du risque de progression maligne de 16.7% à 10 ans, 35% à 20 ans, comparé respectivement à 5.3% à 10 ans et 12.6% à 20 ans en cas de rapport kappa-lambda normal. En cas de rapport très anormal ( $<0,125$  ou  $> 8$ ), le risque est plus élevé, de l'ordre de 60.5 % à 20 ans (19).

## SCORES PRÉDICTIFS DE PROGRESSION

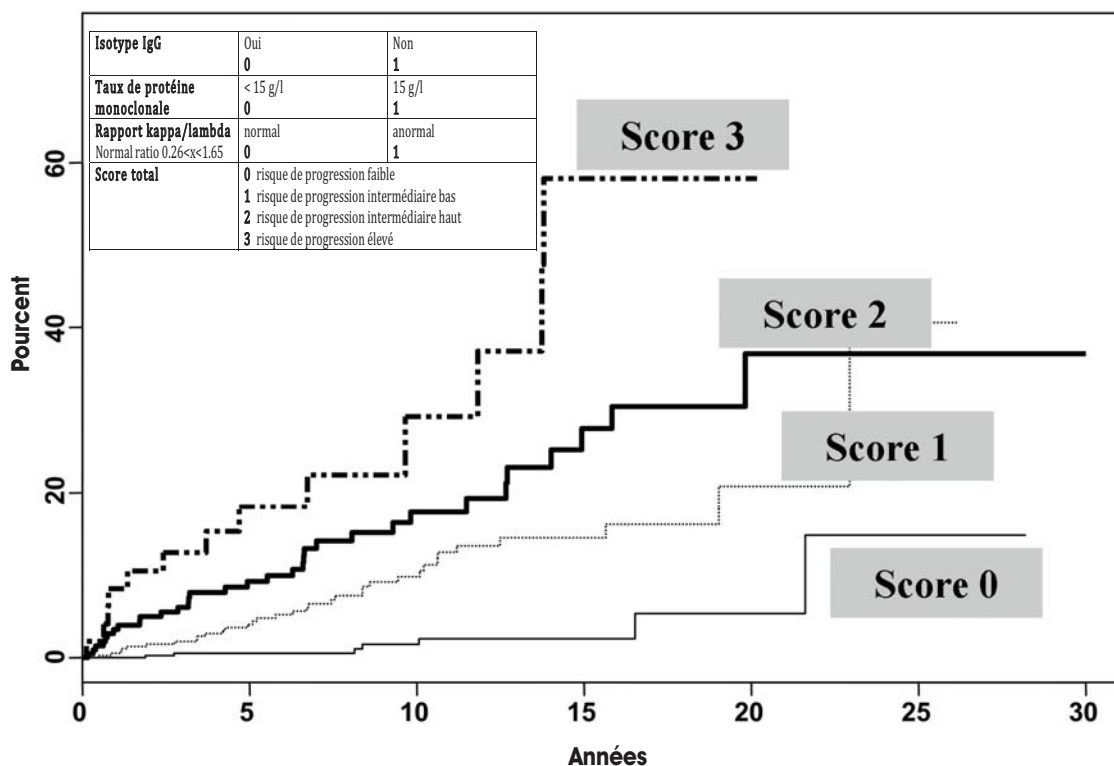
Aucun des facteurs prédictifs pris indépendamment ne permet de catégoriser correctement les patients. L'évaluation du risque individuel de progression d'une GMSI est donc basée sur une combinaison des facteurs décrits ci-dessus. Différents scores prédictifs ont été proposés parmi lesquels celui de Rajkumar qui tient compte de l'isotype (IgG ou non-IgG), du taux de protéine monoclonale (inférieur ou supérieur à 15 g/l) et du rapport kappa-lambda mesuré par FLC (normal ou anormal). Ce score sépare clairement les GMSI à très faible risque de progression (0 facteur, 5% à 20 ans) des GMSI à haut risque de progression (3 facteurs, 58% à 20 ans) et présente l'avantage de ne pas tenir compte de la plasmocytose médullaire (19) (Figure 2).

Récemment, un score prédictif se basant sur le taux de plasmocytes médullaires anormaux (seuil de 95%) et l'aneuploidie, identifiés par cytométrie en flux, sépare les GMSI à faible risque de transformation (absence de facteur péjoratif, 2% à 5 ans) des GMSI à haut risque (2 facteurs péjoratifs, 46% à 5 ans). Cependant, ce score implique non seulement la réalisation d'une ponction de moelle mais également la nécessité de disposer d'un cytomètre à 6 couleurs (18).

## DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le diagnostic différentiel se base sur l'isotype de la paraprotéine. S'il s'agit d'une IgA ou IgG, il y a lieu d'exclure un myélome. La GMSI ou le myélome latent (smoldering myeloma ou « SMM ») sont, par définition, asymptomatiques et se caractérisent par l'absence d'atteinte organique. A l'inverse, le myélome symptomatique se définit par l'existence d'une plasmocytose médullaire supérieure à 10%, la présence dans le sang ou l'urine d'une protéine monoclonale et la mise en évidence d'une atteinte organique correspondant aux critères « CRAB » (C pour hypercalcémie, R pour atteinte rénale, A pour anémie et B pour atteinte osseuse (bone)) (1). S'il s'agit





**Figure 2** ► Score prédictif de progression des GMSI  
Stratification du risque de progression, basé sur l'isotype de l'immunoglobuline, le taux de protéine monoclonale et le rapport kappa/lambda (selon Rajkumar, 2005) (19)

d'une isotype IgM, il y a lieu d'exclure une MW ou une autre pathologie lymphoproliférative en recherchant des adénopathies, une organomégalie ou une infiltration médullaire (1) (Tableau II).

## SUIVI ADAPTÉ AU RISQUE INDIVIDUEL

Les patients porteurs de GMSI ne requièrent pas de traitement sauf quand l'Ig monoclonale est elle-même responsable de complications. Cependant, vu le risque d'évolutivité permanent au cours du temps, la surveillance clinique et biologique doit être régulière et prolongée. Le risque de décès non lié à la GMSI (principalement, cardio-vasculaire) est largement supérieur (53% à 10 ans) au risque de décès lié à l'évolution de la GMSI (6% à 10 ans) (4). La surveillance doit donc être adaptée en fonction de l'âge et du terrain, et tiendra compte de la stratification du risque de progression en fonction de l'isotype de l'Ig, du taux de composé monoclonal et du rapport des chaînes légères libres au diagnostic, et de leur évolution au cours du temps (1).

On recherchera les éléments cliniques évocateurs de myélome (douleurs osseuses, anémie, hypercalcémie), d'un syndrome lymphoprolifératif (symptômes généraux, viscéromégalie) ou d'une amy-

lose AL (macroglossie, canal carpien, hypotension orthostatique, oedèmes déclives, syndrome néphrotique) (Tableau II). Le suivi biologique se base sur des tests simples (complet sanguin, taux de calcium sérique, créatinine, électrophorèse des protéines, protéinurie de 24 heures). La répétition de l'immunofixation n'est pas nécessaire. Le suivi du composé monoclonal est basé sur la quantification du pic à l'électrophorèse des protéines et non sur le dosage pondéral des Ig.

## GMSI de faible risque de progression

En présence d'un taux de composé monoclonal inférieur à 15 g/l et d'un isotype IgG, le diagnostic de GMSI est hautement probable. Une ponction médullaire et un bilan radiologique osseux standard ne sont pas indiqués en routine en l'absence de signes évocateurs d'hémopathie maligne ou de complications liées à l'Ig. La détermination d'un rapport kappa-lambda normal permet de conforter le faible risque de progression. Les patients seront suivis par une électrophorèse des protéines tous les 6 mois durant la première année, puis tous les 2 à 3 ans si le taux reste stable, ou plus tôt si un symptôme évoquant une évolutivité se manifeste (1). En effet, le suivi sanguin systématique semestriel des GMSI de faible risque ne permet de dépister une progression en myélome que dans 7% des cas (20).

## GMSI de risque intermédiaire ou élevé

En présence d'un taux de protéine monoclonale supérieure à 15 g/l, d'isotype IgA ou IgM ou d'un rapport kappa-lambda anormal, le risque de progression est plus élevé. L'examen médullaire (avec examens cytogénétiques) et des radiographies du squelette permettront d'exclure une pathologie maligne sous-jacente (1). Le bilan radiologique osseux n'est cependant pas très sensible pour détecter un envahissement osseux, à l'inverse de la résonance magnétique nucléaire, du scanner ou du Pet-scan. L'importance clinique des lésions asymptomatiques détectées par ce mode d'imagerie n'étant pas claire, la réalisation effective de ces examens doit être réservée à certains patients sélectionnés qui présentent des douleurs osseuses sans anomalie au bilan radiologique standard (21).

En cas d'IgM, on réalisera un scanner thoraco-abdominal à la recherche de ganglions profonds asymptomatiques. Si l'examen médullaire et l'imagerie se révèlent non contributifs, le patient sera suivi par une électrophorèse des protéines et un complet sanguin tous les 4 mois durant la première année, puis tous les 6 à 12 mois en fonction de la taille du pic et de sa stabilité au cours du temps (1).

Il n'y a aucune indication à réaliser un dépistage à la recherche d'une gammapathie monoclonale chez un patient asymptomatique, quel que soit son âge. Ce dépistage générerait des coûts élevés et un stress important alors que le risque de progression est relativement bas. Une électrophorèse est par contre recommandée en cas d'hyperprotéïnémie sérique importante, d'accélération inexplicable de la vitesse de sédimentation, d'insuffisance rénale, d'hypercalcémie ou de protéinurie inexplicables, d'ostéopénie anormale pour l'âge, ou de polyneuropathie d'étiologie incertaine.

## COMPLICATIONS DES GMSI

Les GMSI sont fréquemment associées à d'autres complications.

### Manifestations osseuses

Il y a peu de littérature concernant le métabolisme osseux des patients porteurs de GMSI. La densité osseuse et les marqueurs de remodelage osseux ont été étudiés dans un groupe de 65 patientes GMSI ménopausées comparé à 130 contrôles. Seulement 13 d'entre elles présentaient une densité osseuse normale alors que 35 étaient ostéopéniques et 17 ostéoporotiques ; 52% ont présenté au minimum une fracture vertébrale, contre 23.8% dans le groupe contrôle, mais il s'agissait de patientes plus âgées, avec un GMSI de plus longue durée d'évolution (22).

Le GMSI est associé à un risque accru de tassements vertébraux et de fractures de hanche (22-24). Dans une étude récente portant sur plus de 5000 patients, la GMSI était associée à un excès de risque de fracture de tout type de l'ordre de 74% à 5 ans et de 64% à 10 ans (25). Ce risque fracturaire est cependant indépendant du risque de progression en myélome, suggérant que les altérations osseuses surviennent relativement précocement dans la pathogénèse du myélome (23,25). Une augmentation de l'activité ostéoclasique et un déséquilibre du rapport RANK ligand/ostéoprotégérine sont probablement impliqués dans cette situation.

Il y a également peu de données concernant l'usage des biphosphonates chez les patients atteints de GMSI. Dans deux études distinctes, l'association d'Alendronate 70 mg hebdomadaire, calcium et vitamine D, ou 3 injections de 4 mg d'acide zolédronique réparties sur 12 mois, permettent d'observer une majoration significative de la densité osseuse mesurée au niveau du rachis et du fémur, parallèlement à une diminution des phosphatases alcalines osseuses sériques, de l'ostéocalcine et des autres facteurs de résorption osseuse (26,27). À ce jour, il n'y a aucune étude randomisée comparant l'effet d'un biphosphonate à un placebo dans le contexte de GMSI.

## Complications neurologiques

Les manifestations neurologiques liées aux protéines monoclonales sont surtout représentées par les neuropathies périphériques. Dix pourcents des patients porteurs d'une polyneuropathie d'origine indéterminée présentent une gammapathie monoclonale. Il s'agit d'une IgM dans plus de 60%, d'une IgG dans 30%, une IgA n'étant retrouvée que dans 10% des cas. Le diagnostic de polyneuropathie liée à la GMSI ne peut être retenu qu'après avoir exclu une amyloïdose AL ou un syndrome POEMS.

Dans l'amylose, la neuropathie est sensitive et distale, symétrique, bilatérale et douloureuse et peut progresser en une neuropathie motrice. Une atteinte d'autres organes comme le rein et le cœur doit être recherchée systématiquement. Le syndrome POEMS se caractérise par une polyneuropathie chronique progressive, initialement sensitive, évoluant rapidement vers un déficit moteur sévère et invalidant. La polyneuropathie est souvent révélatrice de cette entité rare qui associe une protéine monoclonale (M) à des phénomènes paranéoplasiques incluant une organomégalie (O), une endocrinopathie (E), des anomalies cutanées (S pour skin), une thrombocytopénie et des lésions osseuses sclérotiques.

On distingue différentes formes de neuropathies en fonction de l'isotype.

Les neuropathies associées à une **paraprotéine IgM** se manifestent habituellement par une atteinte symétrique à prédominance distale. Dans plus de 2/3 des cas, elles sont liées à une activité anticorps de l'IgM dirigée contre des antigènes neuronaux, MAG (myelin associated glycoprotein) le plus fréquemment, sulfatides ou gangliosides.

Les neuropathies associées à une paraprotéine IgM présentent une activité anti-MAG dans 50%, déterminant une neuropathie démyélinisante distale et symétrique, à prédominance sensitive, avec une atteinte de la sensibilité profonde et des tremblements des membres supérieurs, d'évolution lentement progressive (28).

Les neuropathies associées à une activité anti-ganglioside se présentent par une atteinte sensitive avec une ataxie prédominante, une atteinte motrice légère ou absente, une ophtalmoplégie récidivante et une activité agglutinine froide de l'Ig monoclonale dirigée contre un antigène de la membrane érythrocytaire. Elles sont reprises sous l'acronyme « CANO-MAD » (chronic ataxic neuropathic with ophtalmoplegia, M-protein, cold agglutinins and anti-disyalosil antibodies) (28).

Un tiers des neuropathies associées à IgM ne présente pas d'activité anticorps. Dans 2 cas sur 3, elles sont en rapport avec une lymphoprolifération, une MW ou un autre lymphome non hodgkinien et se présentent sous forme de mononévrite ou de multinévrite.

Les neuropathies liées à la présence d'une **paraprotéine IgA ou IgG** sont plus hétérogènes et nettement moins fréquentes, parfois difficiles à distinguer d'une polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique (CIDP) ou d'une autre neuropathie associée à une dégénérescence axonale. Les patients présentent une faiblesse proximale et distale, symétrique, touchant les 4 membres, avec atteinte sensitive et aréflexie.

### Anomalies de la coagulation

Les patients atteints de GMSI sont susceptibles de développer des **phénomènes thrombo-emboliques**. Dans une étude prospective portant sur 310 GMSI, 6.1% ont développé un épisode thrombo-embolique veineux après un suivi moyen de 44 mois, les facteurs de risque retenus étant un taux élevé de paraprotéine et la progression en hémopathie maligne (29). Trois études rétrospectives confirment une incidence accrue de thromboses veineuses de l'ordre de 7.5 à 8% (30,31), soulignant le rôle des antécédents personnels ou familiaux de thromboses, de l'immobilité, de l'hypalbuminémie ou de l'hyperleucocytose comme facteurs favorisants (30). Le risque accru de développer une thrombose veineuse profonde porte préférentiellement sur l'année suivant le diagnostic

de GMSI (32) et prédomine en cas d'isotype IgG ou IgA (29,30,32,33).

La GMSI est également associée à un risque accru de **thromboses artérielles** se manifestant par des coronaropathies et des accidents vasculaires cérébraux thrombotiques (hasard ratio de 1.5 sur un suivi de 10 ans) (33).

La GMSI peut aussi se compliquer de manifestations **hémorragiques**, tel un déficit en facteur de von Willebrand ou une hémophilie acquise, avec dans ce cas, coexistence d'un anticorps du lupus (34).

### Autres complications

Comparés à la population générale, les patients porteurs de GMSI ont un risque accru de développer des **infections**, bactériennes ou virales, particulièrement en cas de taux de paraprotéine supérieur à 25 g/l. L'hypogammaglobulinémie, présente chez 25% des GMSI, est responsable d'une réponse anticorps insuffisante, pouvant rendre compte de ces complications (3).

Les gammopathies monoclonales sont associées à de nombreuses **pathologies rénales**. Une insuffisance rénale modérée existe chez 1 à 2% des GMSI, et doit faire rechercher une amylose, une cryoglobulinémie ou une maladie de dépôts d'Ig. Lorsque l'insuffisance rénale est présente au diagnostic ou survient durant le suivi de la GMSI, la progression vers un myélome ou une amylose doit être évoquée. La biopsie rénale est souvent utile. Cependant, la majorité des patients qui subissent une ponction-biopsie rénale présente une pathologie non liée au dépôt d'Ig, reflétant la fréquence élevée de GMSI dans la population âgée et le recours usuel à l'électrophorèse des protéines sériques ou urinaires comme élément de diagnostic de patients présentant une maladie rénale (35).

Enfin, les gammopathies monoclonales s'associent également à différentes **lésions cutanées** (36).

## PATHOGÉNIE : DE LA GMSI AU MYÉLOME

Deux études indépendantes suggèrent que le myélome est systématiquement précédé d'une GMSI, 75% des patients présentant une protéine monoclonale détectable dans le sérum en moyenne 8 ans (2-15) avant le diagnostic d'hémopathie (37,38). Le suivi annuel de patients atteints de GMSI a permis de préciser que la moitié d'entre eux présente une augmentation progressive du taux de paraprotéine à partir du diagnostic, alors que l'autre moitié présente un taux de paraprotéine stable jusqu'au diagnostic de myélome (38).



L'analyse génétique comparative des anomalies acquises au sein des plasmocytes montre que des aberrations chromosomiques sont présentes quasi systématiquement dès la phase GMSI chez tous les patients ayant développé un myélome (39), parmi lesquelles l'hyperdiploïdie, fréquente dans les myélomes, présente dans 40-50% des GMSI, les translocations impliquant le locus 14q32 codant pour le gène de la chaîne lourde des Ig, retrouvées dans 60% des myélomes mais aussi 46% des GMSI (39), et les délétions totales ou partielles du bras long du chromosome 13, retrouvées dans 40% des myélomes et 20% des GMSI.

Pour précipiter le phénotype malin, une succession d'événements oncogéniques s'accumule au sein des plasmocytes et du microenvironnement avant de déboucher sur un myélome symptomatique. Certaines anomalies sont précoces tandis que d'autres surviennent à des phases plus tardives, contribuant au phénotype plus agressif, telles l'instabilité chromosomique des plasmocytes anormaux, les mutations somatiques aboutissant à la surexpression d'oncogènes RAS ou à la répression par méthylation d'anti-oncogènes, des réarrangements de MYC ou une activation de p53, d'une part, et des dérégulations touchant le microenvironnement en favorisant l'angiogenèse et la dérégulation de

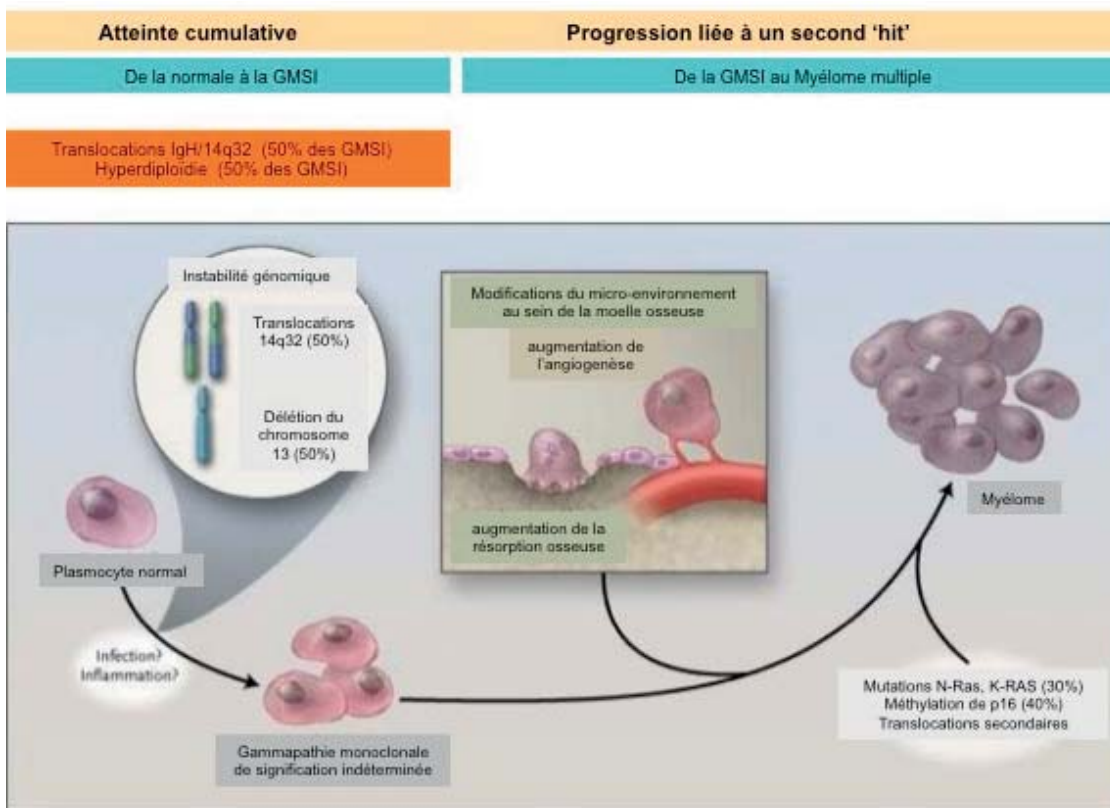
certaines cytokines (IL1b et IL6, et TNF), d'autre part (39,40) (Figure 3).

## PRÉVENTION ET TRAITEMENT DU GMSI

Il n'y a actuellement aucun moyen thérapeutique permettant de prévenir ou de retarder la progression d'une GMSI. Cependant, l'identification de nouveaux marqueurs devrait permettre dans l'avenir de détecter l'affection précocement chez les sujets à haut risque de progression, de manière à proposer des agents thérapeutiques capables de détruire le clone anormal, et de prévenir l'apparition d'une atteinte organique irréversible.

## CONCLUSION

La GMSI est fréquente dans la population générale. Elle s'accompagne d'un risque de progression en hémopathie maligne qui justifie un suivi régulier et prolongé. Certains facteurs biologiques sont identifiés comme prédictors de transformation maligne. Des scores pronostiques combinant ces facteurs ont été proposés de façon à individualiser le suivi des patients.



**Figure 3** ► Pathogénie : de la GMSI au myélome

Succession d'événements oncogéniques s'accumulant au sein des plasmocytes et du microenvironnement avant de déboucher sur un myélome symptomatique (selon Bladé, 2008) (40).

## RÉFÉRENCES

1. Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, Landgren O, Blade J, Merlini G *et al.* Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia* 2010; 24(6):1121-1127.
2. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 2009; 23(1): 3-9.
3. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Offord JR *et al.* Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2006; 354(13):1362-1369.
4. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak MF *et al.* A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2002; 346(8):564-569.
5. Greenberg AJ, Vachon CM, Rajkumar SV. Disparities in the prevalence, pathogenesis and progression of monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma between blacks and whites. *Leukemia* 2012; 26(4):609-614.
6. Landgren O, Grideley G, Turesson I, *et al.* Risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and subsequent multiple myeloma among African American and white veterans in the United States. *Blood* 2006; 107(3):904-906.
7. Landgren O, Katzmann JA, Hsing AW *et al.* Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance among men in Ghana. *Mayo Clin Proc* 2007; 82(12):1468-1473.
8. Landgren O, Kristinsson SY, Goldin LR, Caporaso NE, Blirmark C, Mellqvist UH *et al.* Risk of plasma cell and lymphoproliferative disorders among 14621 first-degree relatives of 4458 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance in Sweden. *Blood* 2009; 114(4):791-795.
9. Landgren O, Kyle RA, Hoppin JA, Beane Freeman LE, Cerhan JR, Katzmann JA *et al.* Pesticide exposure and risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance in the Agricultural Health Study. *Blood* 2009; 113(25):6386-6391.
10. Landgren O, Rajkumar SV, Pfeiffer RM, Kyle RA, Katzmann JA, Dispenzieri A *et al.* Obesity is associated with an increased risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance among black and white women. *Blood* 2010; 116(7):1056-1059.
11. Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyle RA, Larson DR, Melton LJ III, Colby CL *et al.* Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: a retrospective population-based cohort study. *Lancet* 2010; 375(9727):1721-1728.
12. Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. Natural history in 241 cases. *Am J Med* 1978; 64(5):814-826.
13. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Melton LJ, III. Long-term follow-up of 241 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance: the original Mayo Clinic series 25 years later. *Mayo Clin Proc* 2004; 79(7):859-866.
14. Kristinsson SY, Björkholm M, Andersson TML, Eloranta S, Dickman PW, Goldin LR *et al.* Patterns of survival and causes of death following a diagnosis of monoclonal gammopathy of undetermined significance: a population-based study. *Haematologica* 2009; 94(12):1714-1720.
15. Rosinol L, Cibeira MT, Montoto S, Rozman M, Esteve J, Filella X *et al.* Monoclonal gammopathy of undetermined significance: predictors of malignant transformation and recognition of an evolving type characterized by a progressive increase in M protein size. *Mayo Clin Proc* 2007; 82(4):428-434.
16. Blade J, Lopez-Guillermo A, Rozman C, Cervantes F, Salgado C, Aguilar JL *et al.* Malignant transformation and life expectancy in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol* 1992; 81(3):391-394.
17. Gregersen H, Møllekjær L, Ibsen JS, Dahlerup JF, Thomassen L, Sørensen HT. The impact of M-component type and immunoglobulin concentration on the risk of malignant transformation in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Haematologica* 2001; 86(11):1172-1179.
18. Perez-Persona E, Vidiales MB, Mateo G, Garcia-Sanz R, Mateos MV, de Coca AG *et al.* New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells. *Blood* 2007; 110(7):2586-2592.
19. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, Melton LJ III, Bradwell AR, Clark RJ *et al.* Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2005; 106(3):812-817.
20. Bianchi G, Kyle RA, Colby CL, Larson DR, Kumar S, Katzmann JA *et al.* Impact of optimal follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined significance on early diagnosis and prevention of myeloma-related complications. *Blood* 2010; 116(12):2019-2025.
21. Dimopoulos M, Terpos E, Comenzo RL, Tosi P, Beksac M, Sezer O *et al.* International myeloma working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple Myeloma. *Leukemia* 2009; 23(9):1545-1556.

22. Pepe J, Petrucci MT, Nofroni I, Fassino V, Diacinti D, Romagnoli E *et al.* Lumbar bone mineral density as the major factor determining increased prevalence of vertebral fractures in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol* 2006; 134(5):485-490.
23. Bida JP, Kyle RA, Thorneau TM, Melton LJ III, Plevak MF, Larson DR *et al.* Disease associations with monoclonal gammopathy of undetermined significance: a population-based study of 17,398 patients. *Mayo Clin Proc* 2009; 84(8):685-693.
24. Melton LJ III, Rajkumar SV, Khosla S, Achenbach SJ, Oberg AL, Kyle RA. Fracture risk in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *J Bone Miner Res* 2004; 19(1):25-30.
25. Kristinsson SY, Tang M, Pfeiffer RM, Bjorkholm M, Blimark C, Mellqvist UH *et al.* Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of skeletal fractures: a population-based study. *Blood* 2010; 116(15):2651-2655.
26. Pepe J, Petrucci MT, Mascia ML, Piemonte S, Fassino V, Romagnoli E *et al.* The effects of alendronate treatment in osteoporotic patients affected by monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Calcif Tissue Int* 2008; 82(6):418-426.
27. Berenson JR, Yellin O, Boccia RV, Flam M, Wong SF, Batuman O *et al.* Zoledronic acid markedly improves bone mineral density for patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance and bone loss. *Clin Cancer Res* 2008; 14(19):6289-6295.
28. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of paraproteinemic demyelinating neuropathies. Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society-first revision. *J Peripher Nerv Syst* 2010; 15(3):185-195.
29. Sallah S, Husain A, Wan J, Vos P, Nguyen NP. The risk of venous thromboembolic disease in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Ann Oncol* 2004; 15(10):1490-1494.
30. Skralovic G, Cameron MG, Rybicki L, Deitcher SR, Kattke-Marchant K, Hussein MA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma are associated with an increased incidence of venothromboembolic disease. *Cancer* 2004; 101(3):558-566.
31. Cohen AL, Sarid R. The relationship between monoclonal gammopathy of undetermined significance and venous thromboembolic disease. *Thromb Res* 2010; 125(3):216-219.
32. Kristinsson SY, Fears TR, Gridley G, Turesson I, Mellqvist UH, Bjorkholm M *et al.* Deep vein thrombosis after monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma. *Blood* 2008; 112(9):3582-3586.
33. Kristinsson SY, Pfeiffer RM, Bjorkholm M, Goldin LR, Schulman S, Blimark C *et al.* Arterial and venous thrombosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma: a population-based study. *Blood* 2010; 115(24):4991-4998.
34. Lamboley V, Zabraniecki L, Sie P, Pourrat J, Fournie B. Myeloma and monoclonal gammopathy of uncertain significance associated with acquired von Willebrand's syndrome. Seven new cases with a literature review. *Joint Bone Spine* 2002; 69(1):62-67.
35. Paueksakon P, Revelo MP, Horn RG, Shappell S, Fogo AB. Monoclonal gammopathy: significance and possible causality in renal disease. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 42[1], 87-95. 1-7-2003. Notes.
36. Daoud MS, Lust JA, Kyle RA, Pittelkow MR. Monoclonal gammopathies and associated skin disorders. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40(4):507-535.
37. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, Katzmann JA, Caporaso NE, Hayes RB *et al.* Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood* 2009; 113(22):5412-5417.
38. Weiss BM, Abadie J, Verma P, Howard RS, Kuehl WM. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood* 2009; 113(22):5418-5422.
39. Chng WJ, Glebov O, Bergsagel PL, Kuehl WM. Genetic events in the pathogenesis of multiple myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol* 2007; 20:571-96.
40. Blade J, Rosinol L, Cibeira MT, de Larrea CF. Pathogenesis and progression of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Leukemia* 2008; 22(9):1651-1657.

## EN PRATIQUE

- Il est souhaitable de référer à un hématologue les patients présentant une protéinurie de Bence-Jones > 500 mg/l, une IgG > 15g/l, IgA ou IgM > 10g/l ou une IgD quelle que soit sa concentration, les patients présentant des signes évocateurs de dyscrasie plasmocytaire ou de lymphoprolifération, les patients asymptomatiques chez qui on identifie incidemment un résultat biologique ou radiologique anormal (anémie, insuffisance rénale, hypercalcémie, lésions lytiques ou ostéoporose).

## SUMMARY

**Monoclonal gammopathy** of undetermined significance (**MGUS**) denotes the presence of an intact monoclonal immunoglobulin in the serum (up to 30 g/l), in the absence of lytic bone lesions, anaemia, hypercalcaemia, and renal failure related to the underlying plasma cell disorder, with fewer than 10% monoclonal plasma cells in the bone marrow. This condition is considered to be a potential precursor to multiple myeloma or related lymphoproliferative disorders.

The prevalence of MGUS is estimated at 3% in the general population over 70 years of age, but it is higher in Africans compared to Caucasians.

The most common monoclonal protein is IgG, followed by IgM and IgA. IgM monoclonal proteins are associated with lymphoproliferative conditions, such as Waldenström's macroglobulinemia, non-Hodgkin lymphoma, or chronic lymphocytic leukemia, while IgG and IgA are commonly observed in multiple myeloma.

Once detected, staging investigations are undertaken depending on the isotype, initial laboratory test results, and patient's age. The risk of progression to multiple myeloma or related disorders, which is estimated at approximately 1% per year, persists over time, justifying long-term follow-up. Risk scores predicting progression are based on the monoclonal protein levels, isotype, and kappa-lambda ratio.

MGUS has been linked to a higher incidence of fractures, thromboembolic diseases, as well as neurological, renal, and infectious complications.

## KEY WORDS

Monoclonal gammopathy, MGUS, multiple myeloma.

## NOTES

<sup>1</sup> Cliniques universitaires Saint-Luc, UCL, 1200 Bruxelles

<sup>2</sup> Centre hospitalier universitaire de Liège, ULg, 4000 Liège

<sup>3</sup> Cliniques universitaires de Mont-Godinne, UCL, 5100 Yvoir

Correspondance :  
**Dr. MARIE-CHRISTIANE VEKEMANS**

Cliniques universitaires Saint-Luc  
Hématologie  
avenue Hippocrate 10  
B-1200 Bruxelles

E-mail: [marie-christiane.vekemans@uclouvain.be](mailto:marie-christiane.vekemans@uclouvain.be)