



**Association entre gammopathie monoclonale de signification indéterminée et thrombose veineuse cérébrale : une observation clinique inhabituelle**

*Association between monoclonal gammopathy of undetermined significance and cerebral venous thrombosis: an unusual case report*

Indretsy Mahavivola Ernestho-ghoud<sup>1</sup>,  
Moustafa Abdou Soilihi<sup>2</sup>, Ny Ony Narindra  
Lova Hasina Rajaonarison<sup>3</sup>, Nasolotsiry  
Enintsoa Raveloson<sup>2</sup>, Ahmad Ahmad<sup>3</sup>, Hanta  
Marie Danielle Vololontiana<sup>4</sup>

**Auteur correspondant**

Indretsy Mahavivola Ernestho-ghoud  
Courriel: [ernesthoughoud@gmail.com](mailto:ernesthoughoud@gmail.com)  
Service de Médecine Interne, Clinique Médicale  
Privée, Antananarivo, Madagascar

**Summary**

Cerebral venous thrombosis associated to the monoclonal gammopathy of undetermined significance has been rarely reported. In this paper, we discuss the case of 68-year-old man who presented repeated comitial. A cerebral Magnetic Resonance Imaging (MRI) showed cerebral venous thrombosis. The only biological abnormality highlighted was high level of monoclonal gammaglobulin. The coexistence of cerebral venous thrombosis and the monoclonal gammopathy of undetermined significance were fortuitous without causality links.

**Keywords:** Cerebral venous thrombosis, Monoclonal gammopathy of undetermined significance, Morbidity association, Madagascar

<https://dx.doi.org/10.4314/aamed.v16i3.10>

Received: January 26<sup>th</sup>, 2023

Accepted: May 2<sup>nd</sup>, 2023

1. Service de Médecine Interne, Clinique Médicale Privée, Antananarivo, Madagascar
2. Service de Réanimation Polyvalente, Centre Hospitalier Universitaire, Andohatpenaka, Antananarivo, Madagascar,
3. Service d'Imagerie Médicale, Centre Hospitalier Universitaire, Joseph Ravoahangy Andrianaivalona, Antananarivo, Madagascar,
4. Service de Médecine Interne, Centre Hospitalier Universitaire, Joseph Raseta Befelatanana, Antananarivo, Madagascar.

**Résumé**

La thrombose veineuse cérébrale est rarement associée à une gammopathie monoclonale de signification indéterminée. Dans cet article, nous discutons le cas d'un homme de 68 ans, qui présentait une crise convulsive récidivante. L'IRM cérébrale montrait une thrombose du sinus sagittal supérieur. La seule anomalie biologique mise en évidence était l'augmentation monoclonale des gammaglobulines. La coexistence entre la thrombose veineuse cérébrale et la gammopathie monoclonale de signification indéterminée était fortuite sans lien de causalité.

**Mots-clés :** Thrombose veineuse cérébrale, Gammopathie monoclonale de signification indéterminée, Association Morbide, Madagascar

<https://dx.doi.org/10.4314/aamed.v16i3.10>

Reçu le 26 janvier 2023

Accepté le 2 mai 2023

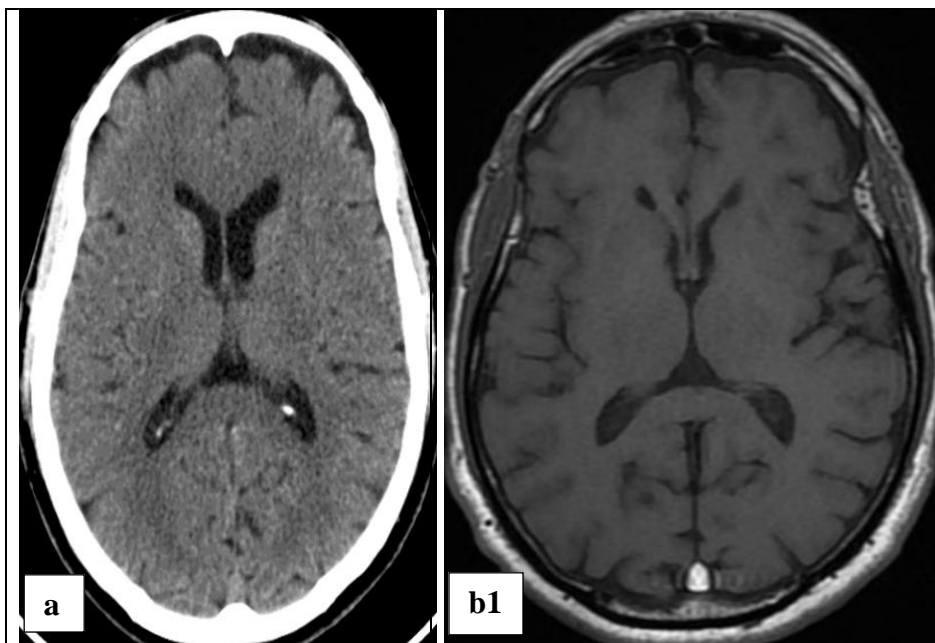
**Introduction**

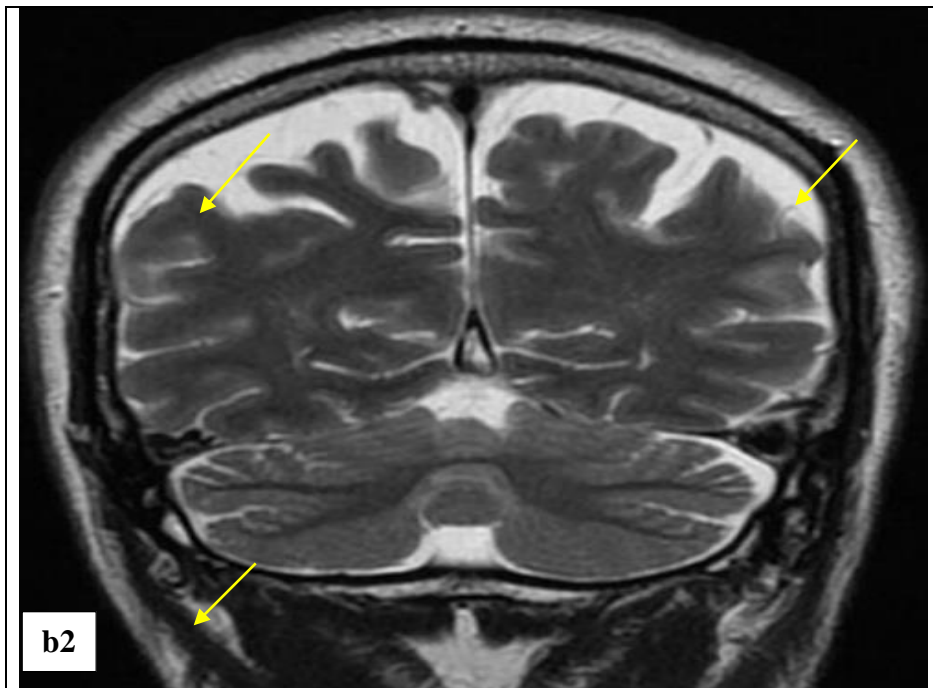
La thrombose veineuse cérébrale (TVC) est une forme rare mais potentiellement grave de la maladie thromboembolique veineuse. Elle est fréquemment associée à diverses maladies néoplasiques, auto-immunes, hématologiques (1) mais rarement à une gammopathie monoclonale de signification indéterminée ou un Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) dans la terminologie anglo-saxonne. Le lien de causalité entre la thrombose veineuse profonde et le MGUS est encore controversé. Les données sur l'association entre thrombose veineuse et MGUS sont limitées. Au travers d'une observation clinique, les auteurs tentent de décrire l'association entre la thrombose veineuse profonde et le MGUS en dehors de toutes autres situations à risque thrombotique.

**Observation clinique**

Il s'agissait d'un homme de 68 ans, admis pour une crise convulsive généralisée tonico-clonique récidivante, évoluant depuis 1 mois dans un contexte apyrétique. Dans ses antécédents, un diabète sucré type 2 insulino-traité a été noté. A l'examen physique, la pression artérielle était à 120/60 mmHg avec une fréquence cardiaque à 80 bpm. L'indice de performance status était coté à 1 et l'indice de masse corporelle était à 22 Kg/m<sup>2</sup> (pour une taille de 1,80 m et poids à 70 kg). En dehors des crises, le patient était lucide avec un score de Glasgow à 15/15. L'examen neurologique était strictement normal. Le reste de l'examen physique était sans particularité.

Aux examens complémentaires, l'hémogramme, la calcémie et l'albuminémie étaient normaux. La fonction rénale, thyroïdienne et hépatique était sans particularité. L'hémoglobine glyquée était normale. Les sérologies des hépatites B et C, la syphilis et le VIH étaient sans particularité. La goutte-épaisse/frottis-mince était négative. La sérologie de cysticercose plasmatique était sans particularité. Dans le cadre de bilan systématique, l'électrophorèse des protéines sériques avait montré une augmentation monoclonale des gammaglobulines à 15,3 g/L (8-13,5 g/L). L'immunophénotypage des lymphocytes n'a montré aucun argument phénotypique en faveur d'une prolifération lymphoïde B. La protéinurie de Bence-Jones n'a pas montré de chaînes légères libres monoclonales. Le médullogramme avait visualisé 2 % de plasmocytes de type normaux. La radiographie du crâne et du bassin était sans particularité. Le scanner couplé à l'IRM cérébrale sans et avec injection étaient présumés normaux. Il avait été mis sous la Carbamazépine® à la dose de 5 mg/kg par jour à dose progressive jusqu'à une dose de 15 mg/kg par jour. L'évolution était marquée par la persistance des crises convulsives, calmée par le Diazépam®. De façon surprenante, le résultat du D-Dimère obtenu une semaine plus tard et était très élevé à 58 600 ng/mL (< à 500 ng/mL) faisant suspecter une thrombophlébite cérébrale. La protéine C réactive était inférieure à 6 mg/L. La réinterprétation du scanner cérébral couplée à l'IRM cérébrale (**Figure 1**) retrouvait une thrombose du sinus sagittal supérieur.





**Figure 1** : coupe axiale scanographique sans injection de contraste (a) et IRM en séquence pondérée T1 sans injection de contraste, axiale (b1) et coronale (b2) montrant une thrombose du sinus sagittal supérieur (flèche) sous forme d'hyperdensité modérée et hétérogène au scanner et en hypersignal hétérogène à l'IRM.

L'échographie doppler des membres inférieurs était normale. Le scanner thoraco-abdomino-pelvien était sans particularité. Le reste des examens complémentaires était sans particularité. Les maladies de système et les causes néoplasiques ont été écartées. Ainsi donc, le diagnostic de thrombose veineuse cérébrale et de MGUS était retenu. Le patient avait bénéficié de l'énoxaparine® à dose curative pendant 10 jours puis un relai per os par un anticoagulant oral direct (Rivaroxaban®). L'évolution clinique était favorable à un an du traitement. L'imagerie cérébrale de contrôle n'a pas été réalisée.

#### **Discussion**

La thrombose veineuse cérébrale (TVC) est fréquemment associée à diverses maladies néoplasiques, auto-immunes et hématologiques (1) mais rarement associée à un MGUS. Cette association est grave, pouvant même engager le pronostic vital. Chez notre patient, la TVC et le MGUS étaient diagnostiqués de façon simultanée. Ceci semblait indiquer que le MGUS était la cause de la TVC actuel, d'autant plus que le patient ne présentait pas d'autres facteurs de risque thrombotique. Le bilan de thrombophilie ne pouvait pas être effectué.

Cependant, leur dosage n'était plus indiqué au-delà de 45 ans voire 50 ans. La cause de la thrombose inexplicée était le point d'intérêt chez ce patient. Par conséquent, les causes directes de la thrombose veineuse ont été écartées. Nous nous sommes concentrés sur toute cause de thrombophilie générale. Par conséquent, la possibilité de MGUS provoquant une thrombose a été considérée comme le diagnostic principal. La gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) est définie par la présence d'un pic monoclonal sérique inférieur à 30 g/L, avec moins de 10 % de plasmocytes dans la moelle osseuse, et l'absence de lésions osseuses lytiques, d'anémie, d'hypercalcémie et d'insuffisance rénale liées au processus de prolifération des plasmocytes. Le risque de transformation en myélome multiple est évalué à 1% par an (2). D'après une étude de Sallah et al en 2004, le MGUS peut être considéré comme responsable de la thrombose lorsque la seule étiologie retrouvée est le MGUS (3). Cette étude démontre que les patients atteints de MGUS présentent un risque 4 fois élevé de thrombose veineuse. Sur un total de 310 patients atteints de MGUS, 19 (6,1 %) ont

**e5246**



développé une maladie thromboembolique veineuse (3). Cette hypothèse est confirmée par certains auteurs en 2009 (4). Muslimani *et al*, avaient rapporté dans leur étude rétrospective des patients atteints de MGUS. La thrombose veineuse a été observée chez 8 % (9/112) des patients, soit un taux 22,8 fois plus élevé que celui de la population générale (4). Ces patients ne présentent pas d'autre facteur de risque de thrombose. Ce cas en discussion confirme la possibilité d'un lien de causalité entre la TVC et le MGUS. En 2011, une étude danoise avait identifié 50 événements thrombo-emboliques dans une cohorte de MGUS (5). Ils avaient conclu que le MGUS était un facteur de risque de thrombose. D'après une étude Suédoise de 2010, la thrombose chez les patients atteints de MGUS était associée à une survie inférieure par rapport au sujet MGUS sans thrombose. Cependant, leur étude n'avait trouvé aucune différence dans le risque de progression de myélome multiple chez les patients MGUS avec ou sans un diagnostic de thrombose veineuse (6), contrairement à l'étude de Salah *et al* (3). En plus, en 2009, selon Muslimani *et al*, la thrombose veineuse n'était pas identifiée comme marqueur de malignité ultérieure (4). En effet, plusieurs études estiment que l'association entre la TVC et le MGUS n'est pas fortuite et qu'il existe un lien de causalité entre ces pathologies, même s'il n'existe pas de preuve expérimentale formelle (5- 6). Par conséquent, la présence de la thrombose est un marqueur de mortalité accrue chez les patients atteints de MGUS (4, 6). Cependant, deux autres études restent sceptiques quant à leur interaction (7- 8). Une étude publiée en 2010 démontre l'absence de lien de causalité et est arrivée à conclure que cette association reste fortuite. Dans leur travail, le taux d'événement thromboembolique dans le groupe MGUS était de 2,2 pour 100 personnes-années, ce qui n'était pas significativement différent du taux du groupe témoin, 1,4 pour 100 personnes-années. Ces résultats suggèrent que l'augmentation du taux d'événement thromboembolique chez les personnes atteintes de MGUS peut être principalement due à d'autres conditions sous-jacentes qui ont conduit à tester une gammopathie monoclonale plutôt qu'à la gammopathie monoclonale elle-même (7). Cette hypothèse est confirmée par une autre étude en 2012. Au cours du suivi, 33 des 1238 patients (2,7 %) ont présenté une thrombose, avec une

incidence de 2,5 événements artériels et 1,9 événements veineux pour 1000 patients-années. Cependant, l'incidence de la thrombose artérielle ou veineuse chez les patients atteints de MGUS n'a pas augmenté par rapport à celle rapportée dans la population générale pour des personnes du même âge (8). D'après ces deux études, cette association semblait indiquer qu'il s'agissait seulement d'une association fortuite morbide chez un même patient. Ces études ont été réalisées dans le but de lever le doute au vu de la prévalence élevée de la thrombose veineuse cérébrale au cours de MGUS, d'autant plus que les preuves publiées sont controversées et n'établissent pas un lien de causalité. Compte tenu des résultats de ces deux dernières études (7-8), et après constellation de signes cliniques et paracliniques, notre patient présentait une thrombose veineuse cérébrale idiopathique. En effet, la TVC idiopathique pouvait être la première manifestation d'un cancer occulte. Cependant, le taux de détection de cancer occulte est faible dans la première année suivant une thrombose veineuse idiopathique (9). Seul un dépistage limité et non approfondi du cancer occulte peut être justifié. Le dépistage extensif par rapport à un dépistage limité, que ce soit en termes de taux de détection de cancer ou de mortalité globale n'apporte pas de bénéfices (9-10). Pour revenir à notre observation, l'unicité de notre cas ne permettait pas la comparaison avec les données de la littérature. Toutefois, la rareté de cette affection, fait que notre cas pourrait constituer un supplément de données permettant d'éclaircir certains points et d'apporter des explications sur cette pathologie en Afrique Subsaharienne. Par conséquent, la relation de cause à effet entre le MGUS et la thrombose veineuse ne semblait pas être définitivement résolue. La plupart d'auteurs n'ont pas trouvé de liens de causalité mais plutôt une simple Association morbide de façon fortuite entre la TVC et le MGUS.

### **Conclusion**

La TVC et le MGUS coexistaient chez notre patient de façon fortuite mais sans un lien de causalité. Cependant, la TVC et le MGUS sont des affections courantes associées à une morbidité, à une mortalité et à une invalidité importante. Ce qui devrait susciter une approche multidisciplinaire entre l'interniste,



les cardiologues, les hématologues, les réanimateurs et les radiologues. D'autres études seront nécessaires pour évaluer de tels facteurs.

### **Conflit d'intérêt**

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt en relation avec cet article.

### **Contribution des auteurs**

Tous les auteurs ont contribué équitablement à la réalisation et la rédaction du manuscrit. Ils ont tous approuvé la version finale et révisée du manuscrit.

### **Références**

1. Arquizan C. Thrombophlébites cérébrales : aspects cliniques, diagnostic et traitement. *Réanimation* 2001; **10**: 383-392.
2. Atkin C, Richter A, Sapey E. What is the significance of monoclonal gammopathy of undetermined significance? *Clin Med* 2018; **18** (5): 391-396.
3. 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.
4. Muslimani AA, Spiro TP, Chaudhry AA, Taylor HC, Jaiyesimi I, Daw HA. Venous thromboembolism in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Clin Adv Hematol Oncol* 2009; **7**: 827-832.
5. Gregersen H, Nørgaard M, Severinsen MT, Engebjer MC, Jensen P, Sørensen HT. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of venous thromboembolism. *Eur J Haematol* 2011; **86**: 129-134.
6. Kristinsson SY, Pfeiffer RM, Bjorkholm M, Goldin LR, Schulman S, Blimark C. Arterial and venous thrombosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma: a population-based study. *Du sang* 2010; **115** (24): 4991-4998.
7. Cohen AL, Sarid R. The relationship between monoclonal gammopathy of undetermined significance and venous thromboembolic disease. *Thromb Res* 2009; **125**(3): 216-219.
8. Za T, De Stefano V, Rossi E, Petrucci MT, Andriani A, Annino L, et al. Arterial and venous thrombosis in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance: incidence and risk factors in a cohort of 1491 patients. *Br J Haematol* 2013; **160**: 673-679.
9. Carcaterra A, Serratrice PJ, Righini M, Robert-Ebadi H. Maladie thromboembolique veineuse idiopathique : faut-il rechercher un cancer occulte ? *Rev Med Suisse* 2018 ; **14** : 1840-1843.
10. Cosmi B. Management of idiopathic venous thromboembolism. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2016; **14** (12): 1371-1384.

Comment citer cet article : Ernestho-ghoud IM, Soilihi MA, Rajaonarison NONLH, Raveloson NE, Ahmad A, Vololontiana HMD. Association entre gammopathie monoclonale de signification indéterminée et thrombose veineuse cérébrale : une observation clinique inhabituelle. *Ann Afr Med* 2023; **16** (3): e5244-e5248. <https://dx.doi.org/10.4314/aamed.v16i3.10>