

## Immunoglobulinopathies Monoclonales

### I-Définition :

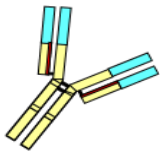
#### Immunoglobulinopathies ou gammopathies monoclonales

- Groupe hétérogène d'affections
- Prolifération incontrôlée d'un clone ( ou >1) de LB de type:
  - lymphocytaire, plasmocytaire ou lympho-plasmocytaire
- Produisant (ou non) d'un ( ou >1) composant monoclonal

**Composant monoclonal (CM) = paraprotéine = paraprotéine M = Ig monoclonale**

#### **Complète:**

un seul type de chaîne lourde + un seul type de chaîne légère



Ig entière

#### **Incomplète:** un fragment d'Ig:

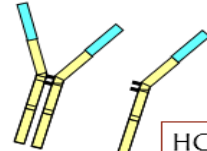
- **Chaînes légères seuls (K, L) :** PM anormalement bas ou élevé
- **Chaînes lourdes tronquées** sans CLs: alpha, mu ou gamma



Lambda



Kappa

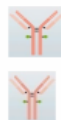
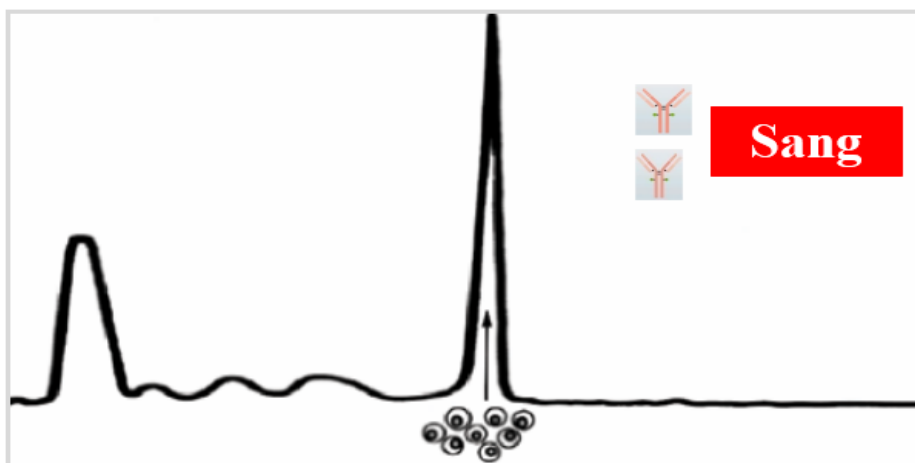


HC tronquées

### Gammopathies monoclonales :

- ✓ Référence à **la migration du CM** au niveau de **l'aire des gammaglobulines** sur **l'électrophorèse des protéides**
- ✓ Immunoglobuline constituée du même type de chaîne lourde (G,A,M, D ou E) et/ou du même type de chaîne légère (K, L)
- ✓ Aspect d'une **bande étroite** sur **un gel d'électrophorèse des protéines sérique**

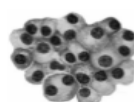
#### CM : Caractère monoclonal



**Sang**

ET/ OU

**Urines**

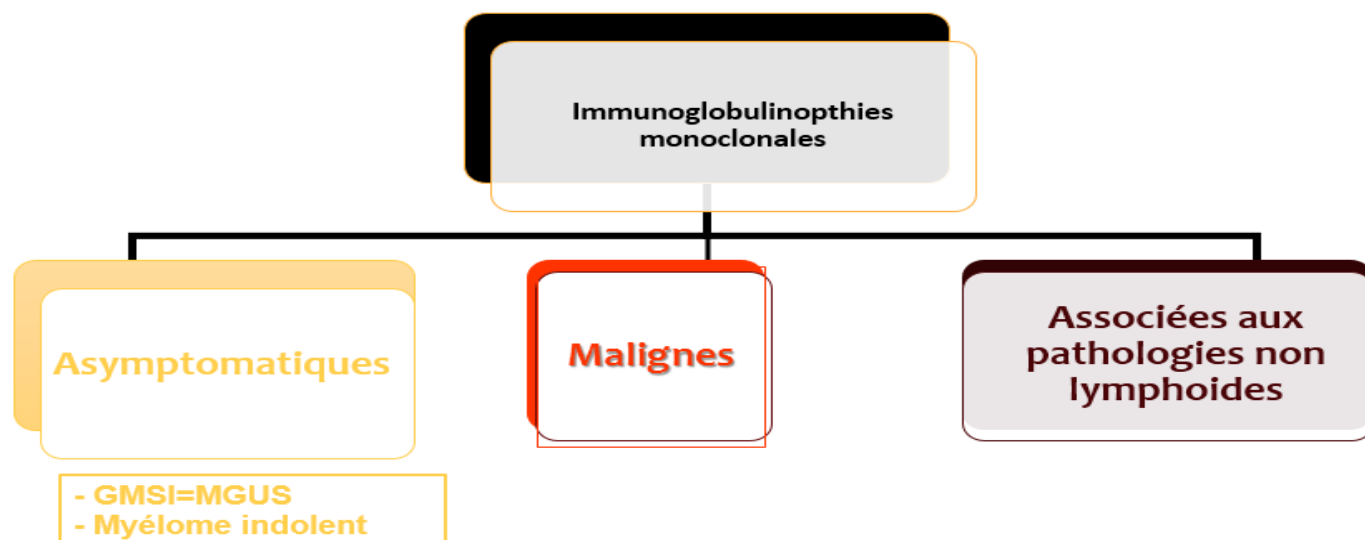


Plasmocytes (Cellules  
Myélomateuses)

**MO**

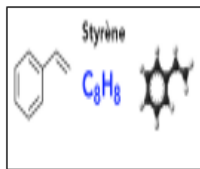
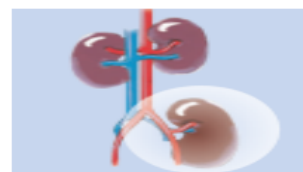
II-Classification :

- Pas synonyme de malignité :

-Epidémiologie :

- Fréquence des GM : 1% dans la population générale
- **Augmentation** de la fréquence avec l'âge:
  - 3,2 % > 50 ans
  - 5,3 % > 70 ans
  - 7,3 % > 85 ans

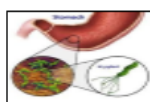
## Gammopathies monoclonales: Facteurs de risque

Radiations ionisantes:Pesticides:Solvants organiques:TX/Immunosuppresseurs:

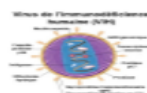
Les GMSI sont plus fréquentes, chez les **transplantés rénaux** et chez les **patients sous immunosuppresseurs**



**GMSI 2 fois plus fréquente** chez les femmes obèses



**H. pylori:** Une résolution des GMSI, chez quasiment 30% des patients qui ont subi une éradication de cette bactérie



**HIV:** les GMSI sont plus répandues, chez les patients **HIV-séropositifs**



**EBV:** Chez les transplantés rénaux, l'association entre une infection latente par l'EBV des LB et les GMSI

Radiations ionisantes :

L'exposition aux radiations ionisantes est un facteur de risque important. Une étude a montré des fréquences élevées de la GMSI chez les survivants japonais de la bombe atomique d'Hiroshima et Nagasaki. Il a été

rapporté aussi dans une autre étude que les radiologues avaient deux fois plus de risque d'avoir un myélome que les autres médecins.

### **Pesticides**

il a été montré que les pesticides avaient un impact sur la myélopoïèse. Dans une étude concernant des applicateurs de pesticides (dieldrine, chlorothalonil), la prévalence de GMSI, était 2 fois plus élevée que la population générale.

### **Solvants organiques**

L'exposition au solvants organique principalement le benzène peut être à l'origine de cancers hématologiques. Les personnes victimes d'une exposition prolongée aux solvants organiques ont quatre fois plus de risque d'avoir un myélome par rapport à la population générale.

### **Gammopathies associées aux pathologies non lymphoïdes :**

- Transformation tumorale d'un clone lymphocytaire B secondaire
- Accompagne certaines pathologies

Gammopathies monoclonale secondaire

- ➔ Transitoire
- ➔ Permanente

Disparition du CM après traitement de la cause

Gammopathies associées aux pathologies non lymphoïdes :

### **□ Pathologies :**

- **Infections:**
  - Virales aiguës ou chroniques (CMV, EBV, VIH, HCV, HBV)
  - Bactériennes profondes prolongées (endocardite, ostéomyélite, salmonellose)
  - Parasitaires
- **Maladies auto-immunes** (LES, PR, vascularites, cirrhose hépatique)
- **Hépatopathies chroniques** quelle que soit leur étiologie (auto-immune, virale, nutritionnelle,...)
- **Déficits immunitaires: DICV**
- **Néoplasies**

NB : une GM peut survenir après une transplantation

### **Gammopathies monoclonales malignes :**

- Renferment les dyscrasies plasmocytaires
- Résultant d'une transformation tumorale plasmocytaire
- Certains syndromes lympho-prolifératifs B résultant d'une transformation tumorale d'un lympho- plasmocyte

### **Dyscrasie plasmocytaires**

- Myélome multiple
- Myélome non sécrétant
- Leucémie à plasmocyte
- Plasmocytome solitaire médullaire
- Plasmocytome solitaire extra médullaire
- Syndrome POEMS
- Amylose AL primaire

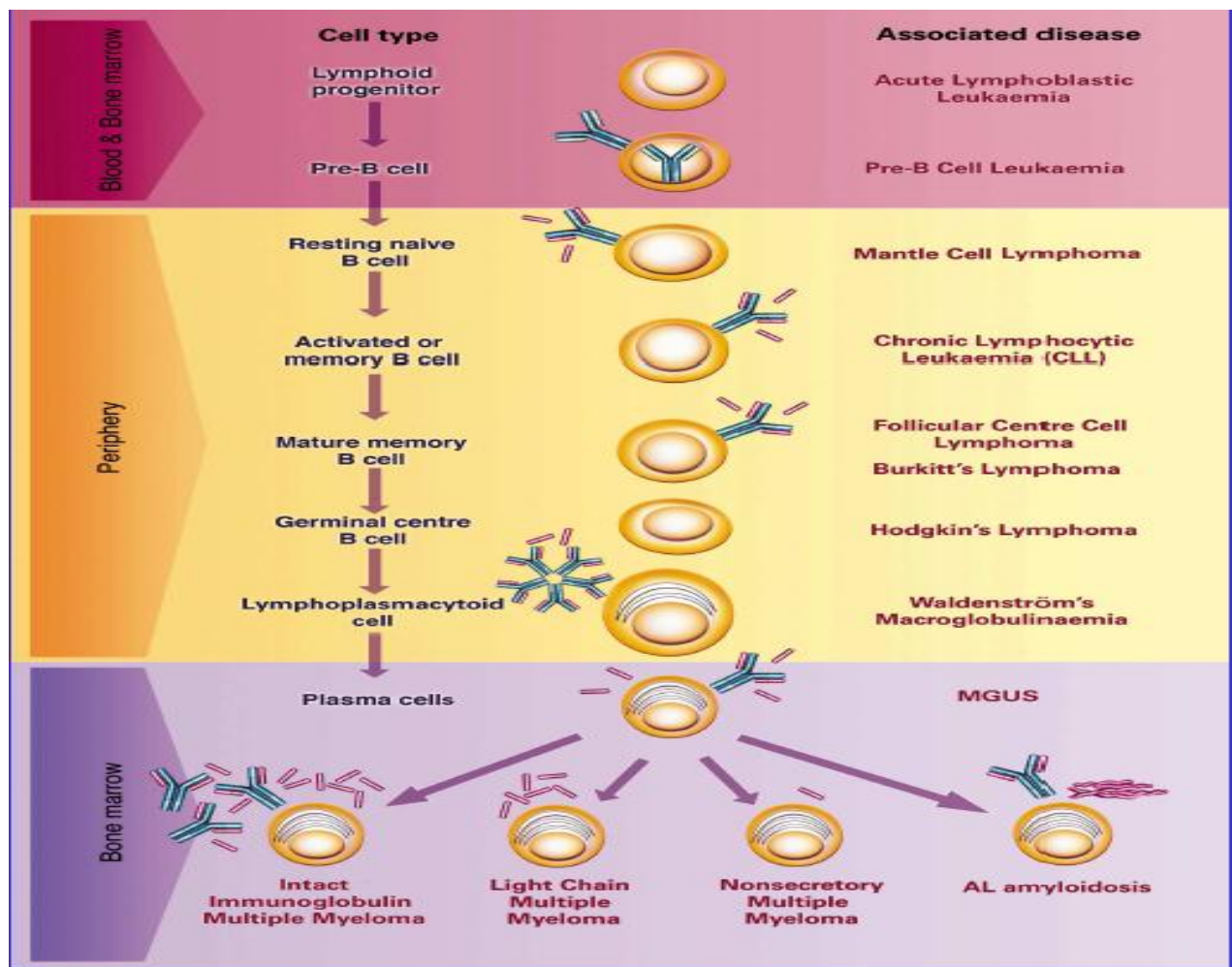
### **Macroglobulinémie de Waldenström**

### **Maladies des chaînes lourdes (MCL)**

- MCL gamma
- MCL alpha
- MCL mu

## Syndromes lymphoprolifératifs malins

- Leucémie lymphoïde chronique
- Lymphome de la zone marginale.....



### 1. Myélome multiple (MM) = maladie de Kahler:

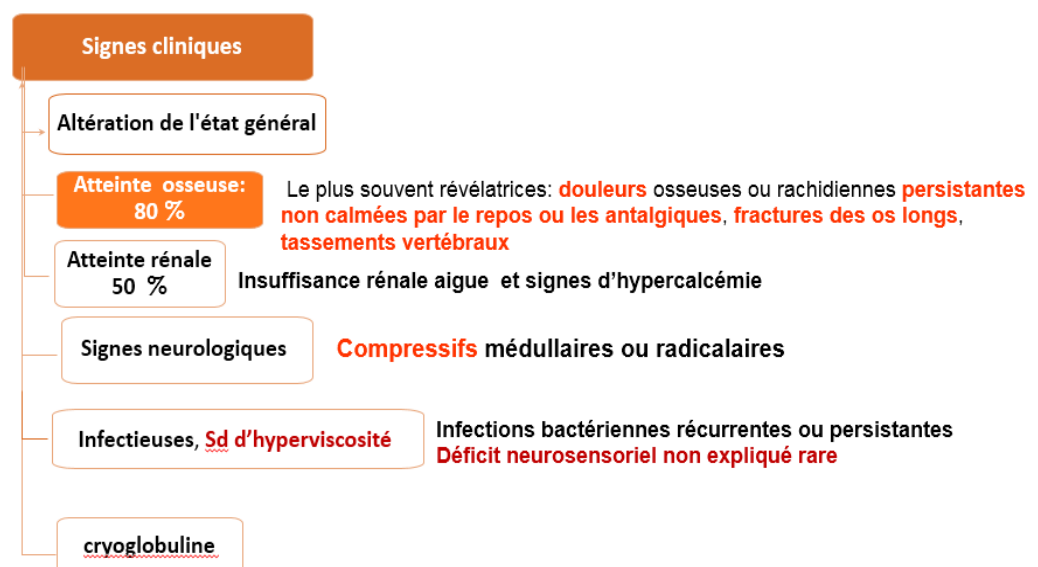
- Gammapathie monoclonale, caractérisée par une prolifération maligne d'un clone de LB au stade de plasmocyte, au niveau de la moelle osseuse avec **habituellement** une production d'une **Ig monoclonale entière** ou **un fragment d'Ig (CLL)** décelés dans le sang **et/ou** dans les urines
- le CM est produit d'une manière **incontrôlée et exagérée**
- La plus fréquente des hémopathies malignes :

✓ 1% des maladies malignes

✓ 10-15% des hémopathies

- Elle touche **les sujets âgés de plus de 60 ans** (moyenne d'âge au DC 66-70 ans)
- Plus souvent de **sexe masculin** (sex-ratio de 3H/2F)

Circonstance de découverte

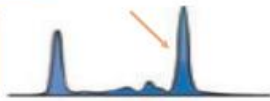




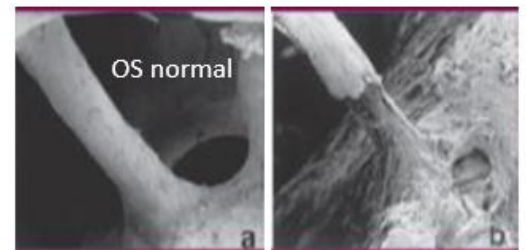
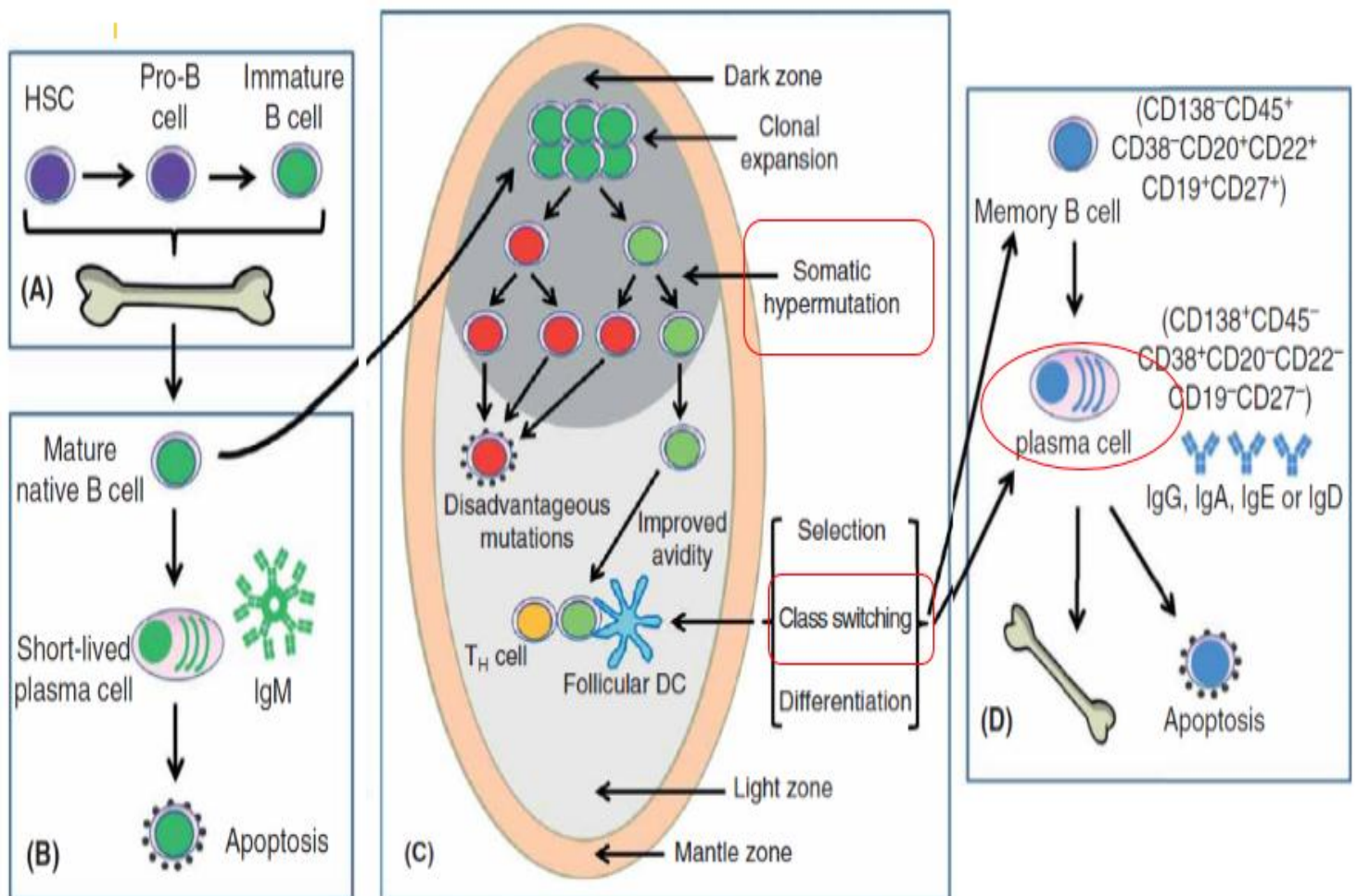
## Signes biologiques

**Anémie Normocytaire normochrome arégénérative****Hypercréatininémie**  
**Hypercalcémie****Pic** ou **hypogamma** à l'EPS

Vs accélérée

**Hyper-protidémie**

## Signes radiologiques

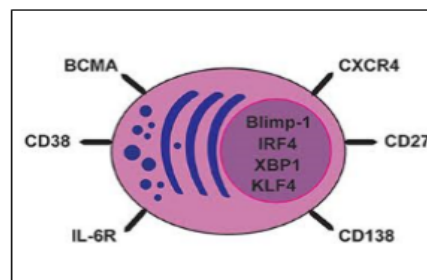
**Ostéolyse, fractures,**  
**ostéoporose****Lésions focales****Os fragilisé par**  
**des lésions ostéolytiques****PHYSIOPATHOLOGIE :****Rappel sur le développement des LB**

Origine du clone tumoral : plasmocyte de longue durée de vie siégeant au niveau de la MO

Etiologie: ?? !!!

### ❑ Anomalies génétiques :

- Trisomie
- Translocations IgH : (11 ;14), t(4 ;14), t(14 ;16)
- Délétion del(17p)



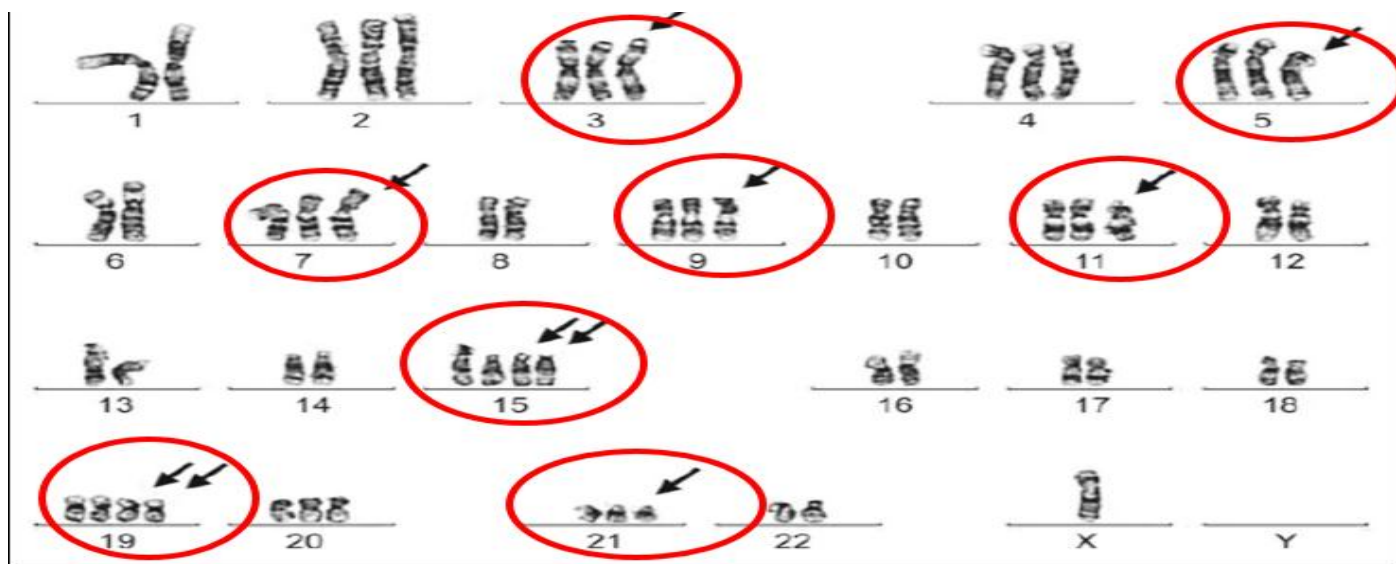
#### ➤ Immortalisation du plasmocytaire médullaire:

- Prolifération accrue
- Production exagérée du CM

Responsables de perturbations  
à l'origine  
des signes clinico-biologiques

### ❑ Anomalies génétiques : Trisomie

- Touche essentiellement les chr impairs



### ❑ Translocations Ig H :

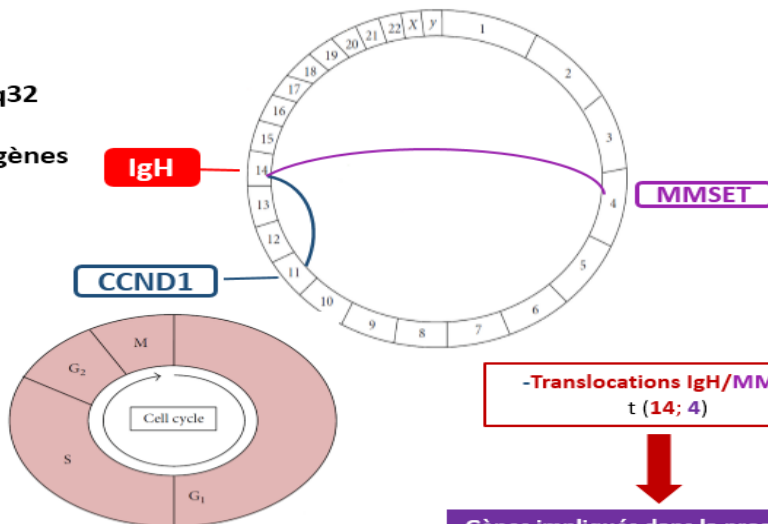
-Translocations du locus IgH au niveau du chr 14q32

-Juxtaposent les amplificateurs d'IgH à des oncogènes

-Translocations IgH/gènes des cyclines D  
t (11; 14)/CCND1

Dysrégulation directe des cyclines D

Prolifération accrue des plasmocytes



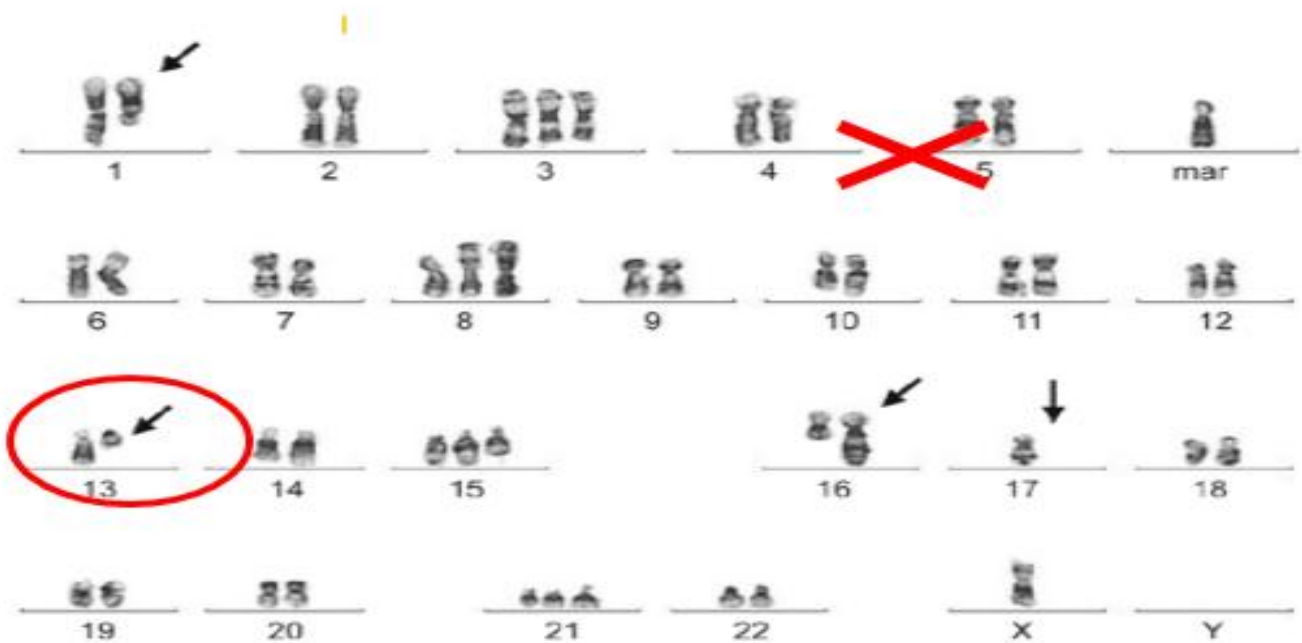
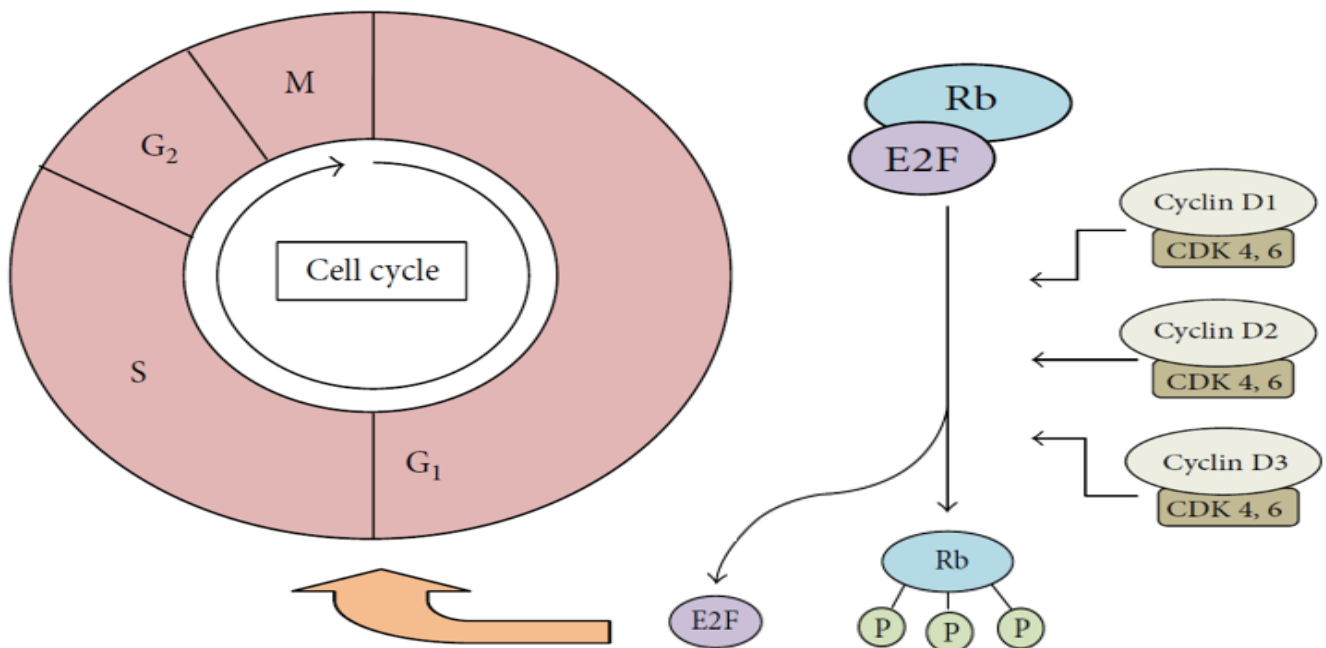
-Translocations IgH/MMSET  
t (14; 4)

Gènes impliqués dans la progression  
du cycle cellulaire et la réparation  
d'ADN

❑ **Del (13q):**

Perte de gène RB1 (RB1 inhibiteur du facteur de transcription E2F)

Prolifération accrue des plasmocytes



~~Mauvais~~ pronostic

grâce aux inhibiteurs du protéasome.



1. Envahissement de la MO :

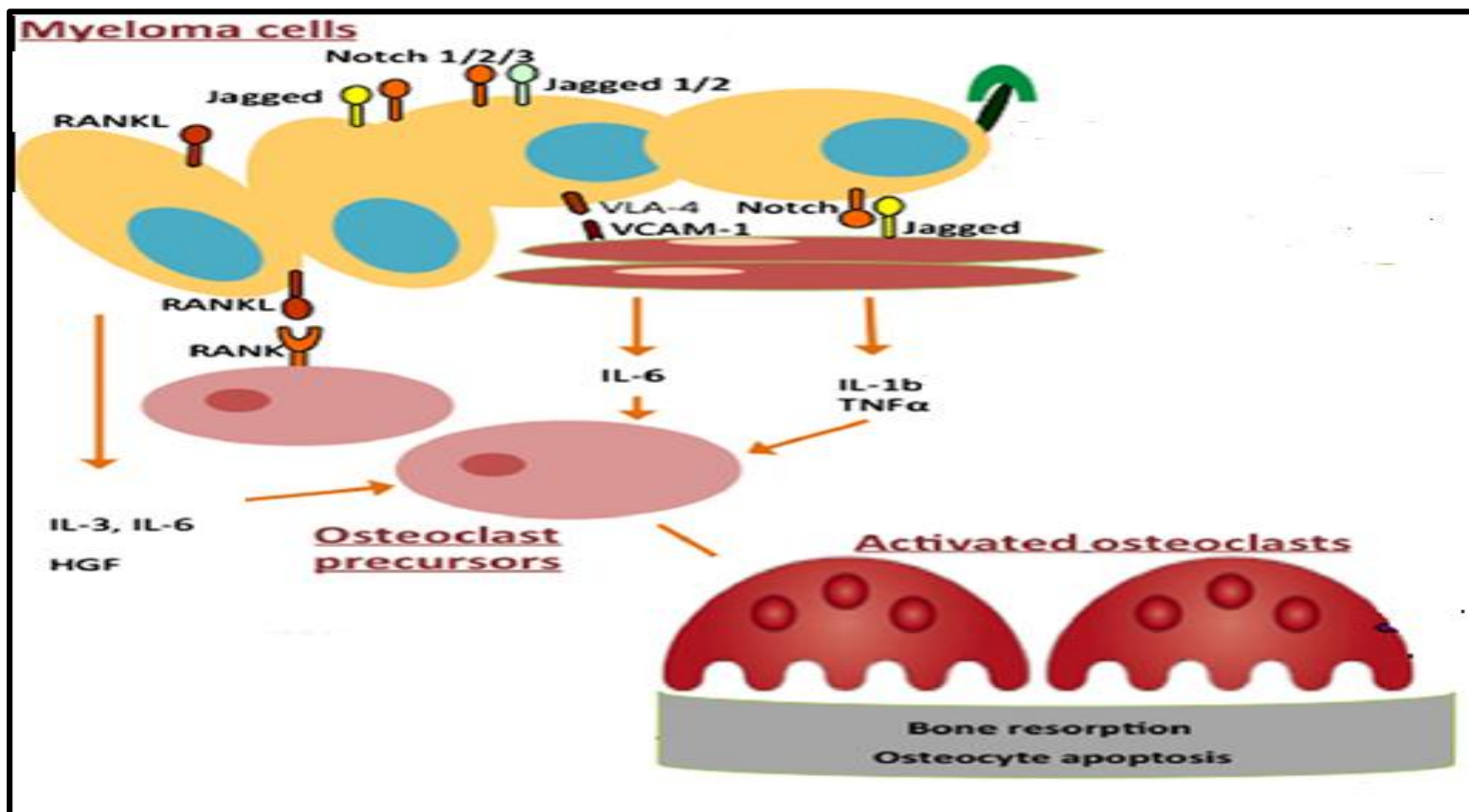
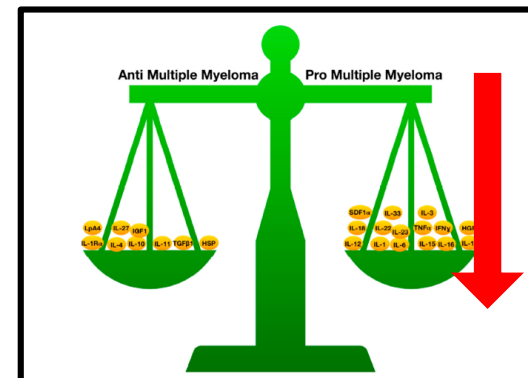
Hypo voire aplasie médullaire

- Signes d'insuffisance médullaire: **Anémie** et/ou **leucopénie** et **thrombopénie**
- Sensibilité accrue aux infections: **1<sup>ère</sup> cause de décès**, immunodépression avec inhibition de la production des immunoglobulines

2. Accumulation du CMs :

- Néphrotoxicité
- hyperviscosité

Hypogamma résiduelle

3. Résorption osseuse augmentée :Critères de diagnostic : Selon l'IMWG 2014, le MM est défini par:



CRAB

+

SLiM

C

Hypercalcemia: serum calcium  $>0.25$  mmol/L ( $>1$  mg/dL) higher than the upper limit of normal or  $>2.75$  mmol/L ( $>11$  mg/dL)

Clonal bone marrow plasma cell percentage  $\geq 60\%$ 

S

R

Renal insufficiency: creatinine clearance  $<40$  mL per minute or serum creatinine  $>177$   $\mu$ mol/L ( $>2$  mg/dL)

A

Anemia: hemoglobin value of  $>2$  g/dL below the lower limit of normal, or a hemoglobin value  $<10$  g/dL

Involved: uninvolved serum free light chain (FLC) ratio  $\geq 100$  (involved free light chain level must be  $\geq 100$  mg/L)

Li

B

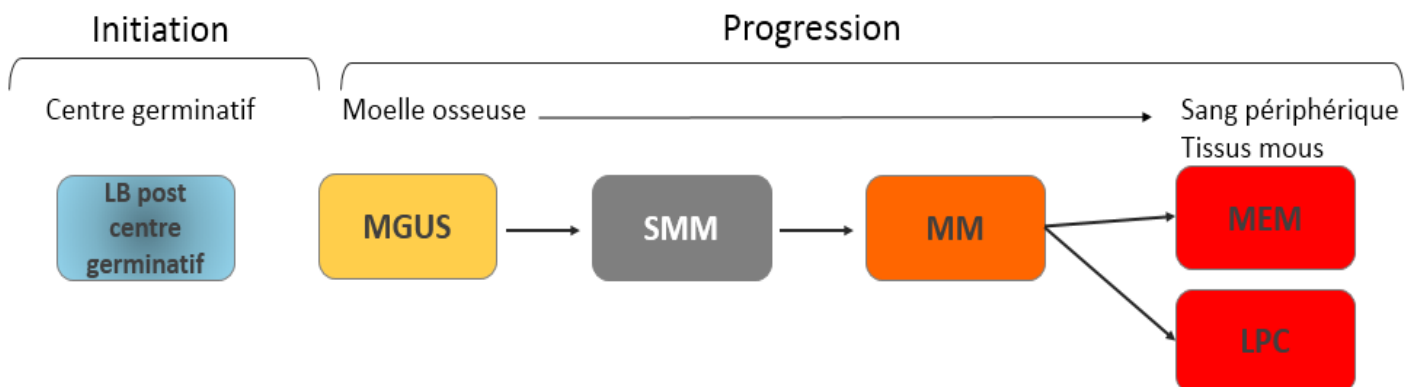
Bone lesions: one or more osteolytic lesions on skeletal radiography, computed tomography (CT), or positron emission tomography-CT (PET-CT)

$>1$  focal lesions on magnetic resonance imaging (MRI) studies (at least 5 mm in size)

M

Chacun de ces bio-marqueurs a été associé à un risque  $\geq 80\%$  de progression vers des dommages d'organes terminaux dans les 2 ans qui suivent et instauration d'un TRT chez ces patients permet d'améliorer leur survie globale.

### Histoire naturelle de la maladie :



Le MM symptomatique peut se présenter sous deux formes :

- MM **sécrétant** au cours duquel il y a synthèse et sécrétion de CM
- MM **non sécrétant** (plus rare) au cours duquel le CM est intracellulaire

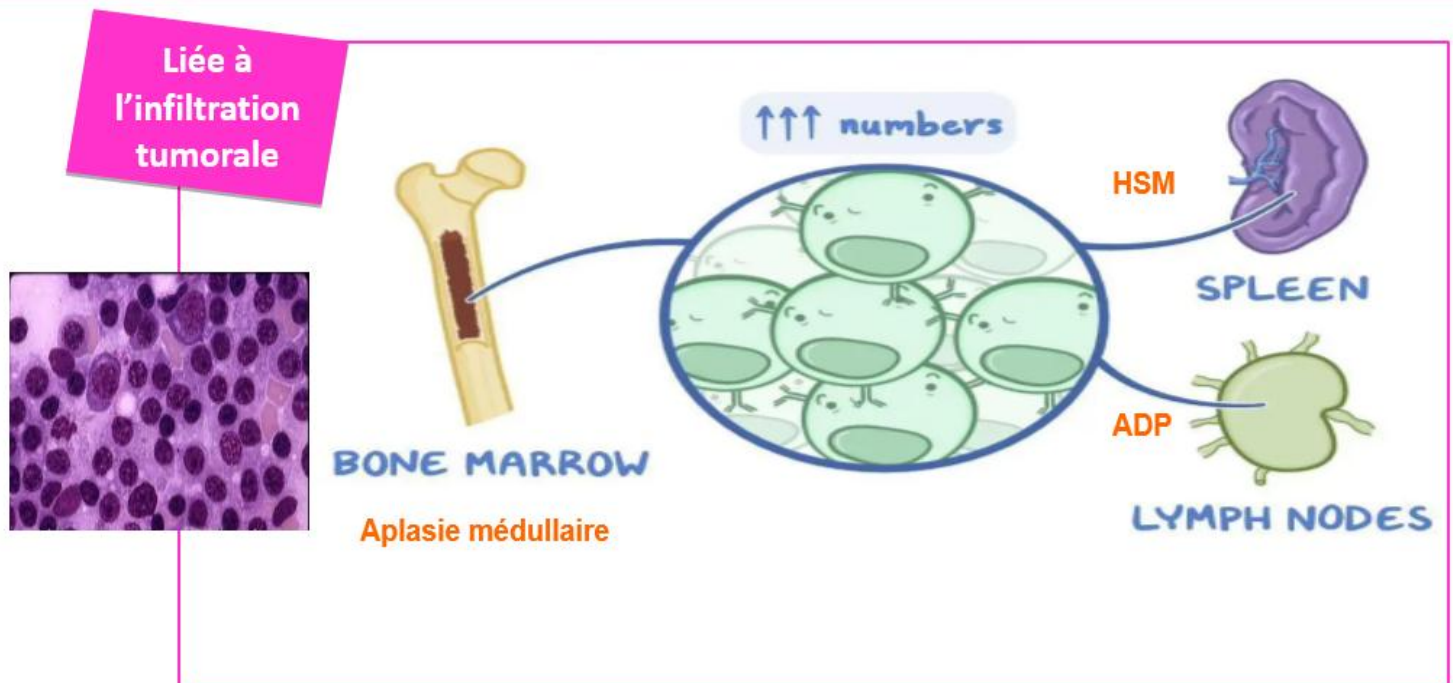
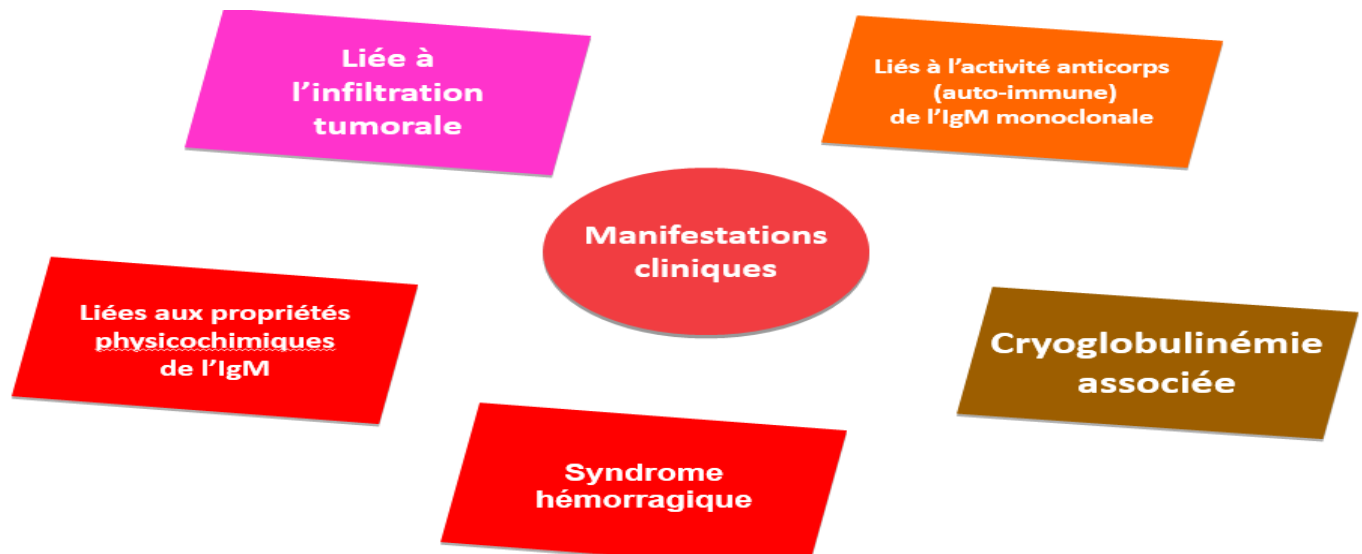
### Waldenström Macroglobulinémie :

#### 2. Macroglobulinémie de Waldenström (MW) :

- SLP chronique caractérisé par une **infiltration lymphoplasmocytaire de la moelle osseuse** et **Ig monoclonale sérique** de classe **IgM pentamérique (19S)**
- Considéré comme un **lymphome lympho-plasmocytaire** à petites cellules, selon l'OMS
- Le spectre de l'**aspect cytologique des cellules** est large
- Hémopathie **rare**

- Elle touche **plus d'hommes** que de femmes
- La moyenne d'âge au diagnostic est de **70 ans**

### Manifestations cliniques :

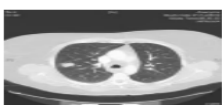


- Plus rarement: poumons, le tractus gastrointestinal, le crâne, le SNC...

Liées aux propriétés physicochimiques de l'IgM

#### ☐ Syndrome d'hyperviscosité (15%):

- ✓ Epistaxis
- ✓ Hémorragies gastro-intestinales
- ✓ Anomalies visuelles
- ✓ Confusions mentales, céphalées



- ☐ **Amylose AL (2%) responsables de:** Atteinte cardiaque et pleuropulmonaire

## Maladie des agglutinines froides

Liés à l'activité Auto anticorps de l'IgM monoclonale

## Neuropathie périphérique

Sensibilisation des hématies par l'IgM dans des conditions de basses T°

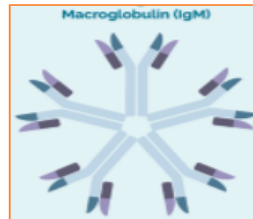
✓ Spécificité de type anti I (90%)

- Se manifeste par une:
- ✓ **hémolyse intravasculaire**
  - ✓ **acrocyanose**
  - ✓ **phénomène de Raynaud**

## Syndrome hémorragique

Du à une interaction avec les :

- Facteurs de coagulation :fibrinogène, facteur de Willebrand,
- Phospholipides
- Plaquettes



**Anti-MAG (57%):**

Polyneuropathie progressive souvent à prédominance sensitive

**Anti-GM1:** L'antigène cible est un ganglioside localisé dans les motoneurones (prédominance motrice)

## Cryoglobulinémie associée

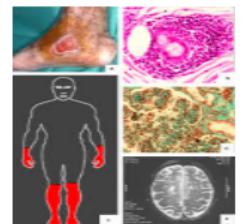
-10 à 20% des cas

- 2 types retrouvés (I et II)

- Se manifeste par des vasculites

- Dans la peau: purpura vasculaire, urticaire au froid, syndrome de Raynaud (**Type I**)

- Arthralgies, neuropathies, atteinte rénale (**Type II**)

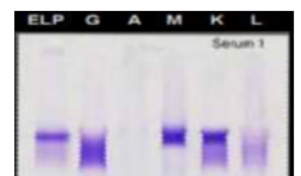
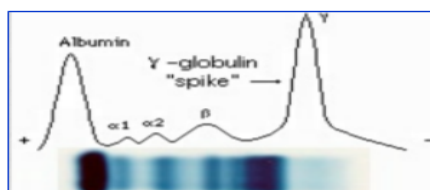


## Hémobiologie : Immunologie

- **Anémie** normocytaire normochrome (60%), si régénérative>>> faire un test de Coombs
- Hématies en rouleaux
- Thrombopénie (16% lors du Dc) et neutropénie (3%)
- Hyperlymphocytose peut être observée
- VS très élevée

• **EPP : CM**

• IFX/ IEPP: **IgM19S**

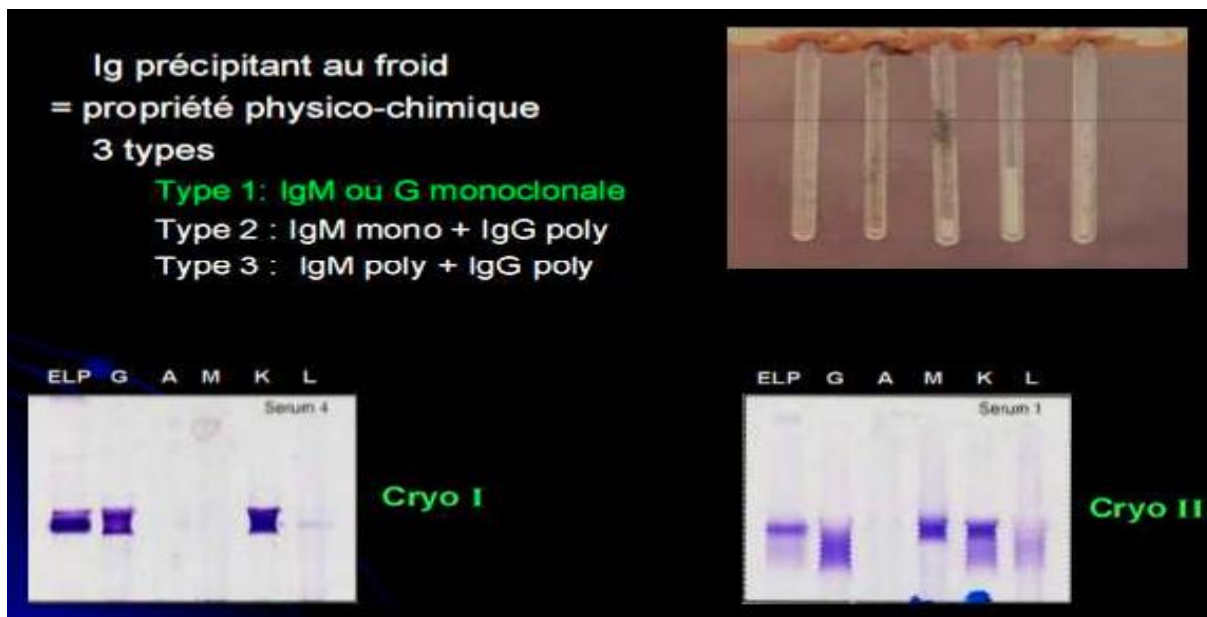


• **Protéinurie de Bence Jones** retrouvée chez 60% des patients (En général < 1g/24h)

• Test de Coombs positif dans 10% des cas

• Recherche de l'activité **cryoglobuline** des IgM

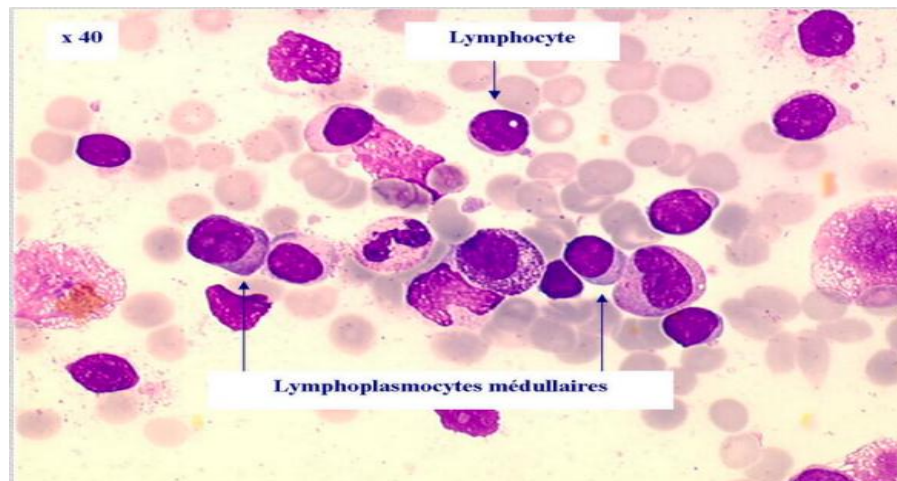
## Recherche de l'activité cryoglobuline des IgM

**Infiltration lympho-plasmocytaire****Myélogramme :**

Recherche d'une population de cellules lymphoplasmocytaires, un peu plus grandes qu'un lymphocyte, cytoplasme modérément basophile et au noyau légèrement excentré

**BOM**

Montrerait l'existence d'une fibrose réticulinique associée à l'infiltration lymphoplasmocytaire et la présence de mastocytes

**Diagnostic :**

Selon le groupe de travail international sur la MW:

## ❖ les critères ci-dessous doivent être réunis :

- Présence d'une IgM monoclonale 19S sérique, quel que soit son taux
- Infiltration de la MO par une population clonale de lympho-plasmocytes constituée : de lymphocytes, de lympho- plasmocytes à différenciation plasmocytaires ou plasmacytoïdes et de plasmocytes de toutes tailles
- Expression des marqueurs de surface : IgM+, CD19+, CD20+, CD22+, FMC7+, mais aussi : CD38+ (pas systématique), CD25+, CD27+, CD5 ± , CD23 ± , CD10-, CD103-, CD138-

## ❖ Diagnostic différentiel Avec les autres hémopathies IgM+ qui sont :

- Le lymphome de la zone marginale splénique
- Le lymphome des cellules du manteau
- Le myélome multiple à IgM
- La leucémie lymphoïde chronique B

**3. Maladies des chaînes lourdes (MCL):**

- Groupe de pathologies caractérisées par une prolifération monoclonale de clone lympho-plasmocytaire
- Conduisant à la production et à l'accumulation dans le sang d'Ig monoclonale incomplète



- constituée par les chaînes lourdes libres tronquées, hautement glycosylées et à caractère hétérogène
  - On distingue les :
    - ✓ MCL mu,
    - ✓ MCL gamma
    - ✓ MCL alpha +++

### Maladie des chaînes lourdes alpha :

- Prolifération lympho-plasmocytaire à chaîne lourde alpha
- Infiltrant la totalité de l'intestin grêle et des ganglions mésentériques
- Atteint les sujets jeunes avec une légère prédominance chez le sexe masculin
- Plus fréquente (bassin Méditerranéen, Moyen orient, l'Amérique du Sud)
- Clinique: diarrhée chronique avec stéatorrhée et syndrome de malabsorption, amaigrissement important, douleurs abdominales, nausées, vomissements avec atrophie villositaire
- **Evolue spontanément vers un sarcome à grande cellules, dérivé du même clone**

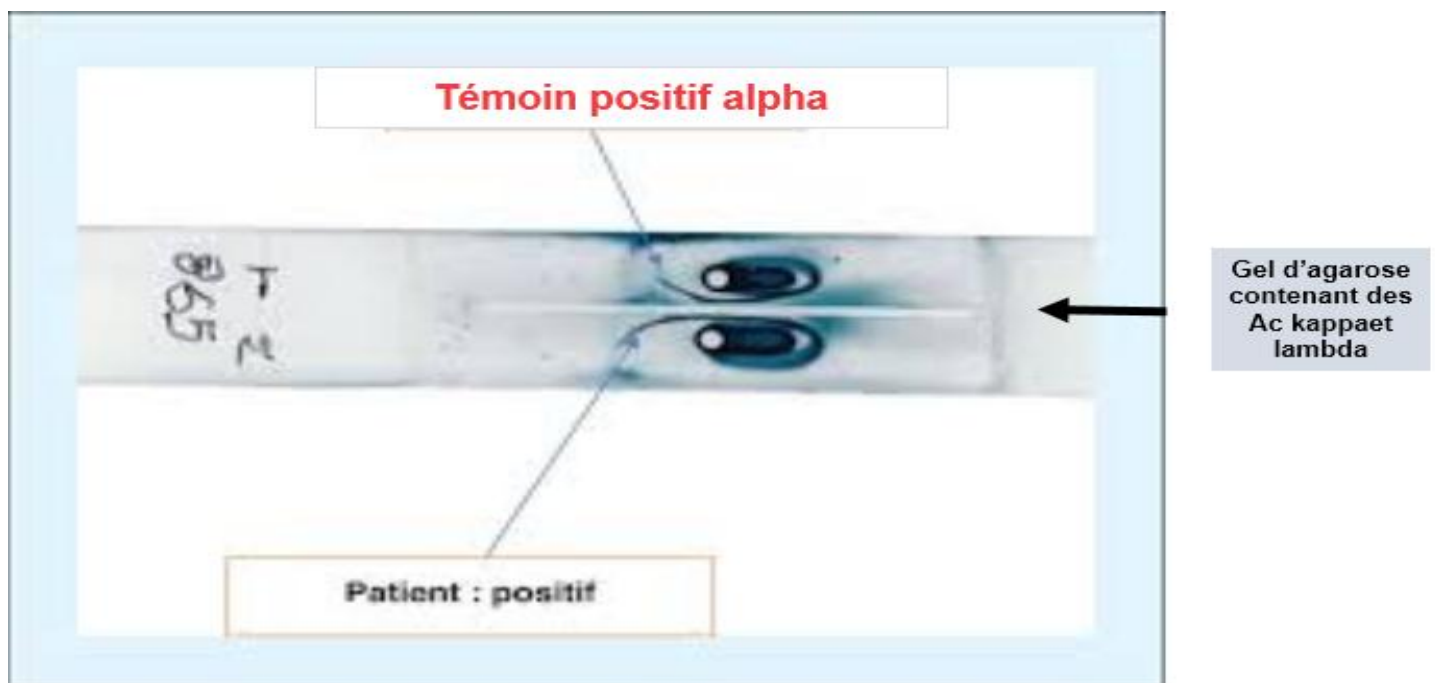
### Diagnostic immunologique :

- Recherche des chaînes lourdes pathologiques dans le sérum et dans les urines
- Si la recherche dans le sérum revient négative, il est recommandé de les rechercher dans le liquide jéjunale ou gastrique
- Dans plus de la moitié des cas on note l'absence du pic monoclonal sur l'EPS
- Recours à l'immunosélecton

### Diagnostic immunologique : immunosélecton

Technique passe par 02 étapes, et associe 02 principes :

1. **Electrophorèse : anti chaîne légères**
2. **Immunoprécipitation: anti alpha**



### monoclonales de signification indéterminée: GMSI

- La plus fréquente des GM
- Caractérisées par la présence d'un CM seul, en concentration modérée
- Sans anomalie biologique, ou manifestation clinique faisant évoquer une hémopathie maligne dysglobulinémique
- Sont découvertes de façon fortuite sur des bilans sanguins réalisés de façon systématique

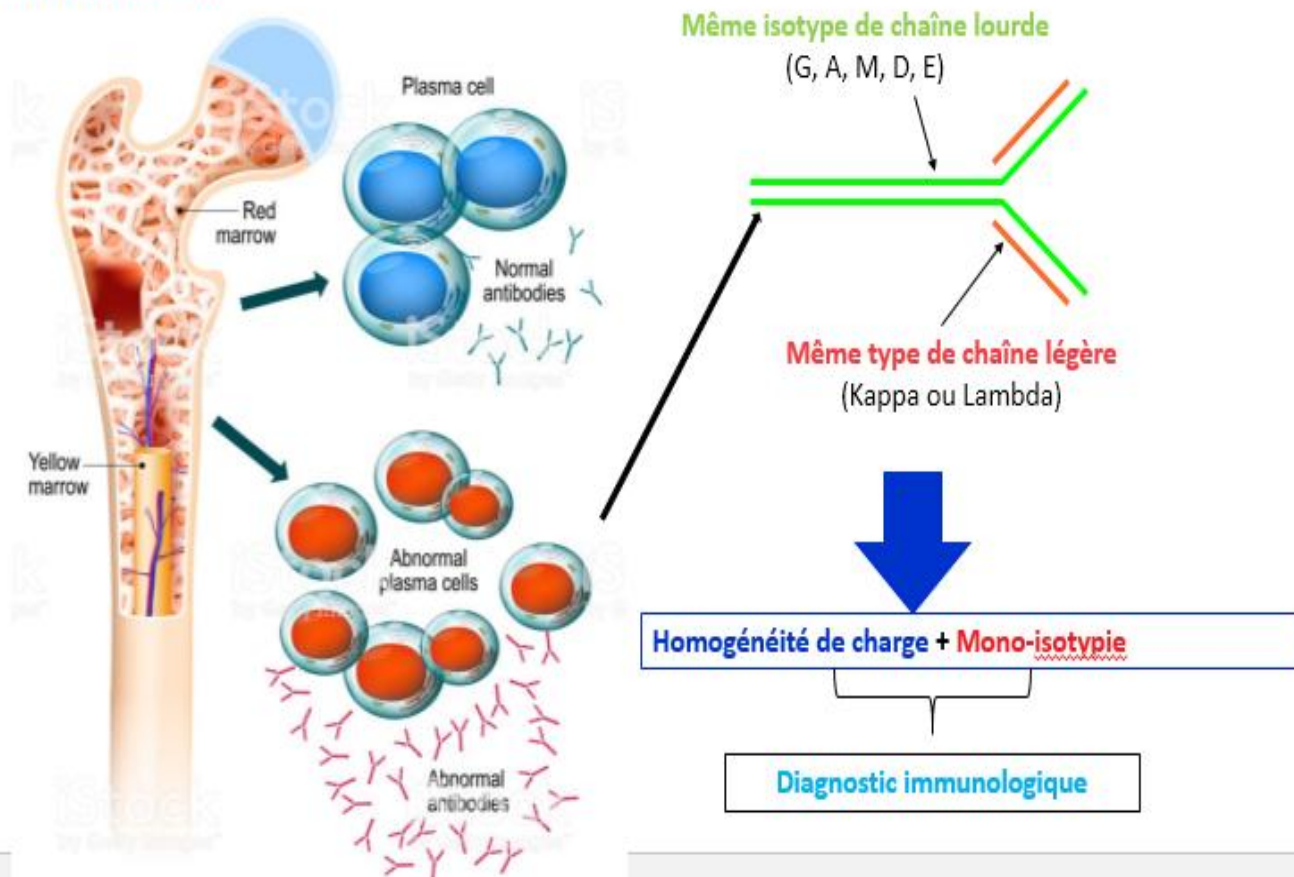
- Ne nécessitent pas de prise en charge thérapeutique particulière en l'absence de complications
- Nécessitent une surveillance clinique et biologique régulière car elles peuvent évoluer vers une hémopathie maligne

### Critères de définition des MGUS

MGUS non-IgM	MGUS IgM	MGUS à chaînes légères
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Plasmocytose médullaire &lt; 10%</li> <li>• Ig monoclonale sérique &lt; 30g/L</li> <li>• Absence de critères CRAB</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infiltration lymphoplasmoctaire &lt; 10%</li> <li>• IgM monoclonale &lt; 30g/L</li> <li>• Absence d'anémie, neuropathie, syndrome d'hyperviscosité, lymphadénopathie, hépatopathie associée au syndrome lymphoprolifératif</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rapport <math>\kappa/\lambda</math> perturbé</li> <li>• Absence de chaîne lourde à l'immunofixation</li> <li>• Plasmocytose médullaire &lt; 10%</li> <li>• Protéines de Bence-jones &lt; 500mg/l</li> <li>• Absence d'atteinte d'organes associés à la prolifération tumorale</li> </ul>

### EXPLORATION IMMUNOLOGIQUE :

#### Composant monoclonal:



- Techniques qui permettent de vérifier le caractère homogène des Ig monoclonales
- La démarche est étagée et consiste en des explorations portant sur le sérum et les urines du patient

a- Mise en évidence d'un CM dans le sang

b- Mise en évidence d'un CM au niveau des urines

❑ RFLC : dosage des CLL, surtout si

- ✓ Absence de pic MC
- ✓ Hypogammaglobunimie

❑ Immunosélection surtout si

- ✓ Absence de pic MC (MCL)

❑ Electrophorèse des protéines sériques (EPS)

❑ l'immunofixation, l'immuno-électrophorèse ou l'immunosoustraction

### a- Mise en évidence d'un CM dans le sang :

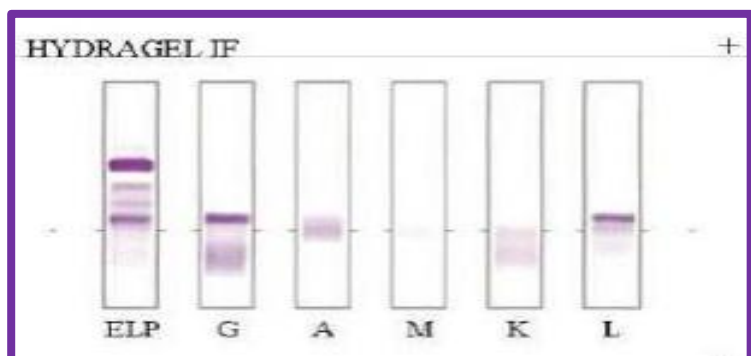
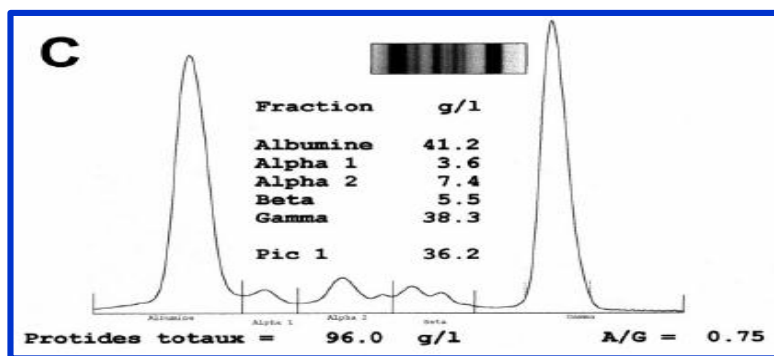
1. Détection de cette Ig à caractère homogène et sa quantification:

- IEPS/EPS/ EP Capillaire

2. Caractérisation isotypique de l'Ig monoclonale: IFX sérique:

-Isotypes de chaînes lourdes et légères

- IFX/IEP / Immunosoustraction



b-Mise en évidence d'un CM au niveau des urines :

Doit être précédée d'un dosage de la protéinurie de 24h

EPU: mettre en évidence du:

- ✓ CM sérique( Ig) qui passe éventuellement dans les urines
- ✓ l'excès des chaînes légères libres (PBJ)

IFU: identification de la protéinurie de Bence-Jones

