

Université d'Alger 1
Faculté de Médecine
Département de Médecine

Les syndromes lympho-prolifératifs: « Les gammopathies monoclonales »

Pr Kechout Nadia
Dr Ait hammoudi H

3^{ème} année de Médecine
Année universitaire 2021/2022

SOMMAIRE

INTRODUCTION

CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

DÉTECTION ET IDENTIFICATION DU COMPOSANT MONOCLONAL

MYELOME MULTIPLE

GAMMAPATHIES MONOCLONALES DE SIGNIFICATION INDETERMINEE

MACROGLOBULINÉMIE DE WALDENSTRÖM

MALADIES DES CHAINES LOURDES

Introduction

- Les immunoglobulines (Ig) sont des glycoprotéines présentes dans le sang, les liquides biologiques, les sécrétions...
- Elles sont synthétisées par les plasmocytes et ont une activité anticorps.
- On parle d'Ig monoclonales devant la découverte dans le sérum et/ou les urines:
 - d'Ig complètes, caractérisées par un seul type de chaîne lourde et un seul type de chaîne légère.
 - d'Ig incomplètes formées seulement de chaînes lourdes ou de chaînes légères ou de fragments de chaîne d'Ig.
- Leur présence, confirme l'existence d'un clone lymphoplasmocytaire.

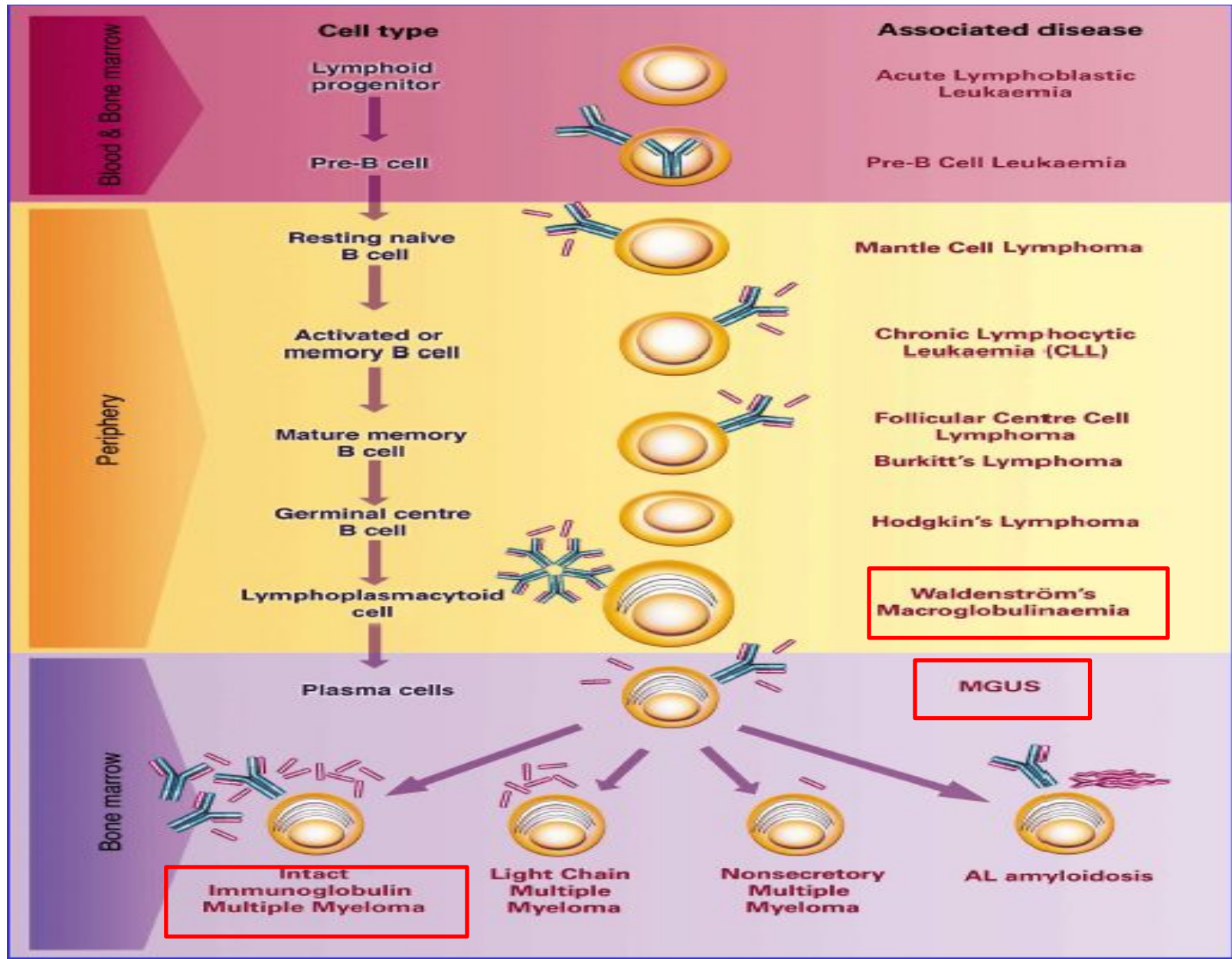
Introduction

- Les gammopathies monoclonales → affections caractérisées par une prolifération d'un clone (ou >1) plasmocytaire ou lympho- plasmocytaire avec synthèse (ou non) d'un (ou >1) **composant monoclonal (CM)**.
- On distingue 2 formes:
 - Formes malignes : **myélome multiple, maladie de Waldenström**, amylose primitive et les autres syndromes lympho- prolifératifs: LLC, lymphomes.
 - Formes à signification indéterminée: Ig monoclonale sans prolifération cellulaire maligne; regroupées sous le vocable général de **gammopathies monoclonales de signification indéterminée** (GMSI ou MGUS).



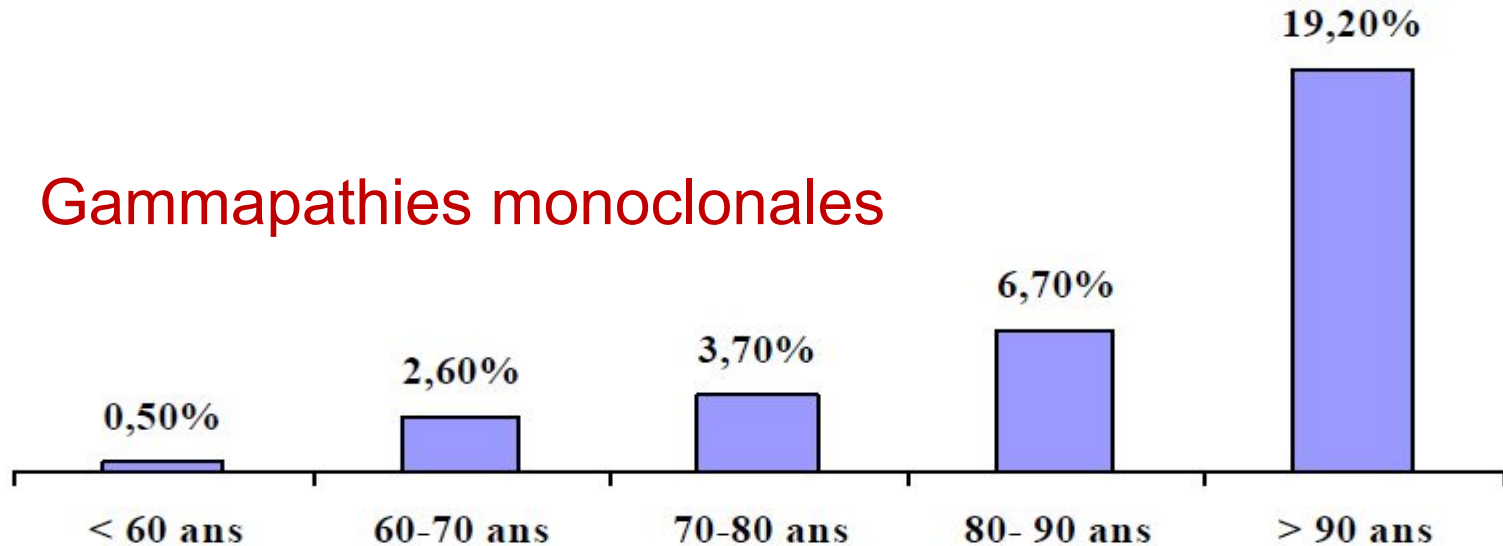


Introduction



Introduction

Gammapathies monoclonales



- La fréquence de ces gammapathies augmente avec l'âge.
- Isotypes rencontrés en fonction de leur fréquence:
IgG > IgM > IgA > chaines légères > biclonal > IgD

Gammopathies monoclonales

« circonstances de découverte »

Cliniquement:

- ✓ Altération de l'état général
- ✓ Douleurs osseuses, fractures pathologiques, tassements vertébraux
- ✓ Infections récidivantes
- ✓ Syndrome tumoral (adénopathies , splénomégalie, hépatomégalie).
- ✓ Syndrome d'hyperviscosité (asthénie , céphalées, vertiges , troubles de la conscience, saignement..)
- ✓ Manifestations systémiques (amylose, purpura vasculaire, phénomène de Raynaud, neuropathie périphérique...)

Biologie:

- ✓ Ig monoclonale à l'électrophorèse des protéines sériques (EP), hyperprotidémie
- ✓ VS augmentée
- ✓ Anémie, hypercalcémie
- ✓ Insuffisance rénale.



Détection et identification du composant monoclonal

Différents examens biologiques peuvent être mis en œuvre pour mettre en évidence un composant monoclonal.

1-Bilan sanguin:

- Electrophorèses des protéines sériques: détection du CM
- Immunélectrophorèse ou immunofixation: identification du CM
- Immunéselection dans la maladies des chaines lourdes

NB: le dosage des chaines légères selon les recommandations de **IMWG** (International Myeloma Working Group); **peut remplacer l'exploration des urines.**

2-Bilan urinaire:

- Electrophorèse des protéines: détection du CM
- Immunélectrophorèse ou immunofixation: identification du CM
- Immundiffusion double (ouchterlony): identification du CM



Détection et identification du composant monoclonal

3- Myélogramme:

- Prolifération plasmocytaire médullaire
- Plasmocytes dysmorphiques
- Si normal, n'élimine pas le diagnostic ➡ répéter le geste dans un territoire différent.

□ Utilité de la biopsie osseuse.



□ Immunomarquage pour confirmer la clonalité.

Détection et identification du composant monoclonal

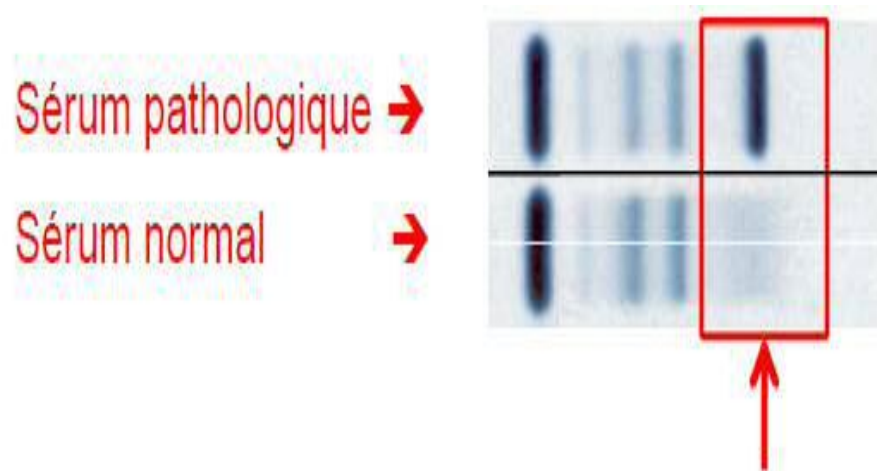
L'exploration immunologique comprend le bilan:

- sanguin
- et urinaire

Détection et identification du composant monoclonal

1- Bilan sanguin:

1a- Electrophorèse des protéines sériques



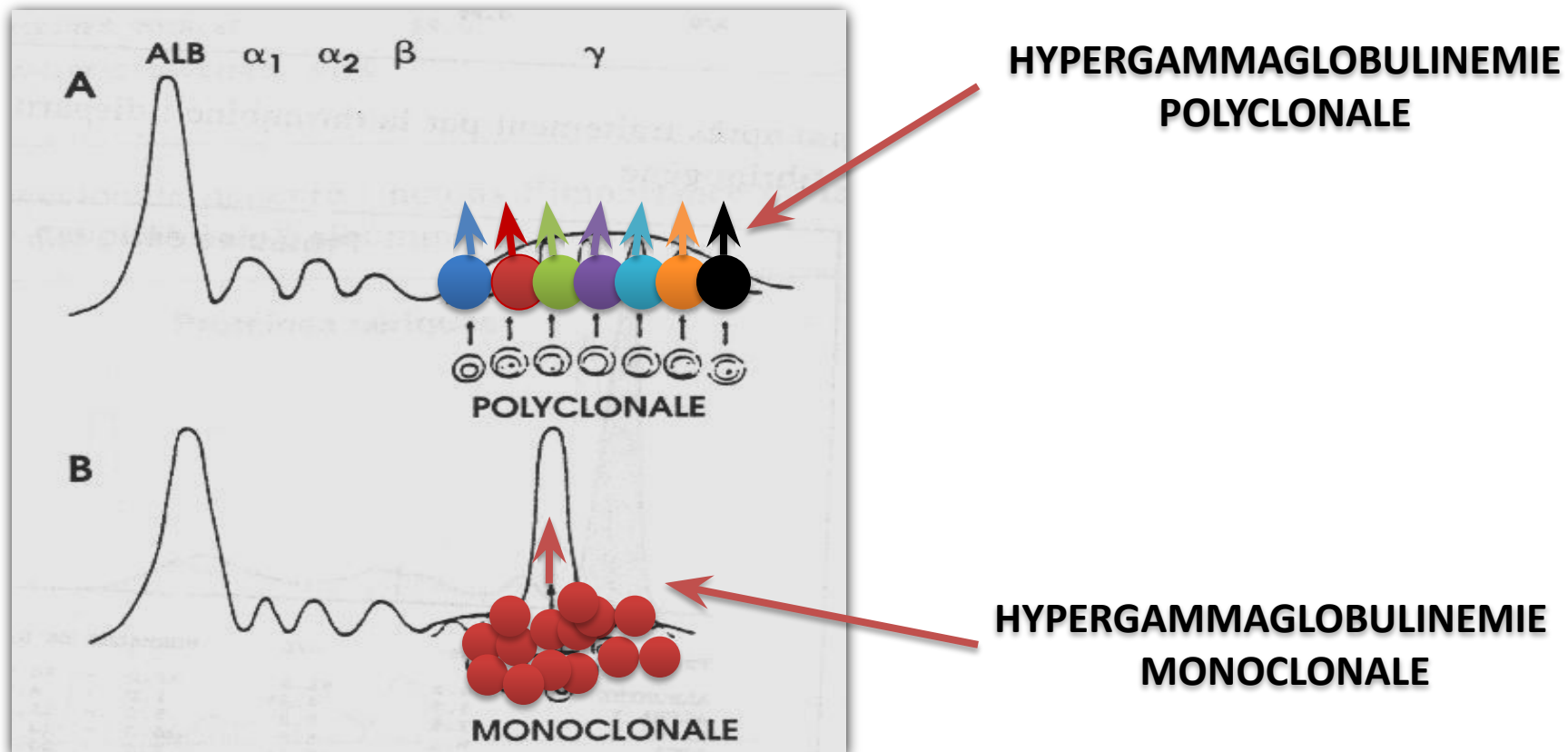
Permet de repérer des anomalies
sur la piste de migration.

Caractère monoclonal: aspect d'une **bande étroite au niveau de la zone des γ globulines** sur le gel d'électrophorèse des protéines sériques.

Détection et identification du composant monoclonal

1- Bilan sanguin:

1a- Electrophorèse des protéines sériques



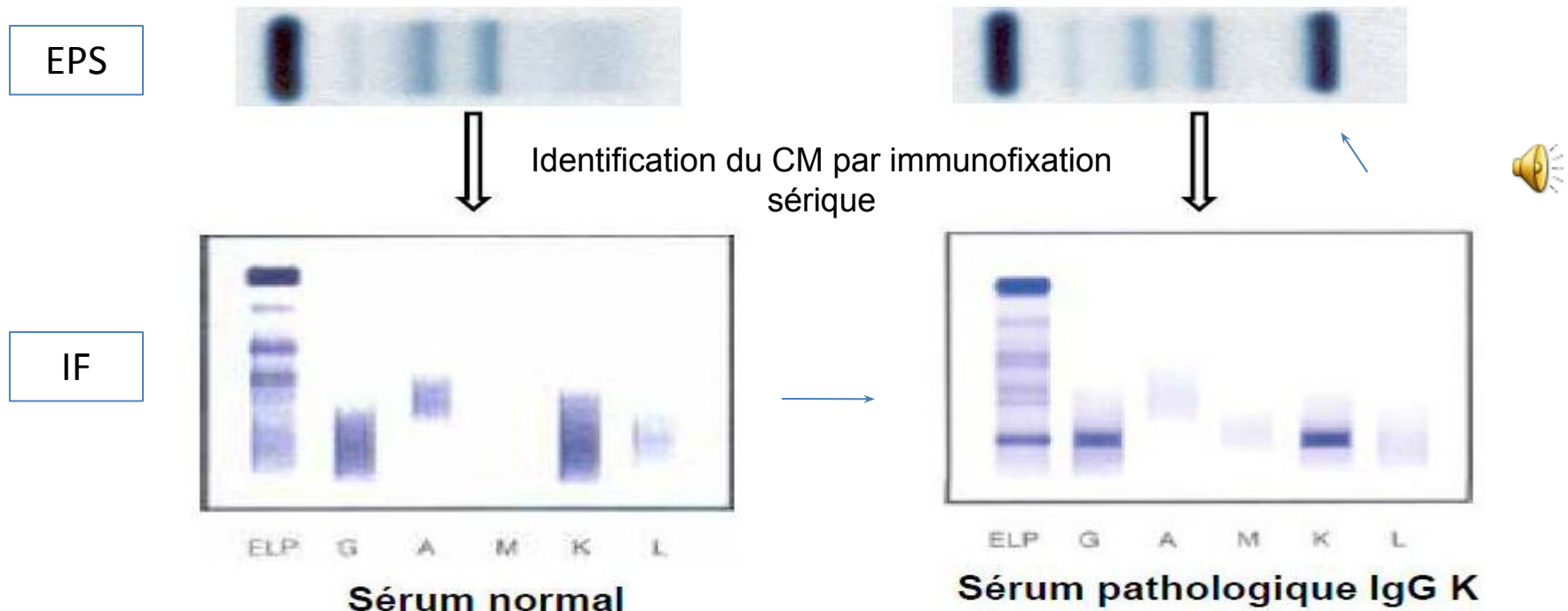
Electrophorèse des protéines sériques après intégration

Détection et identification du composant monoclonal

1- Bilan sanguin:

1a- Immunofixation des protéines sériques (IF)

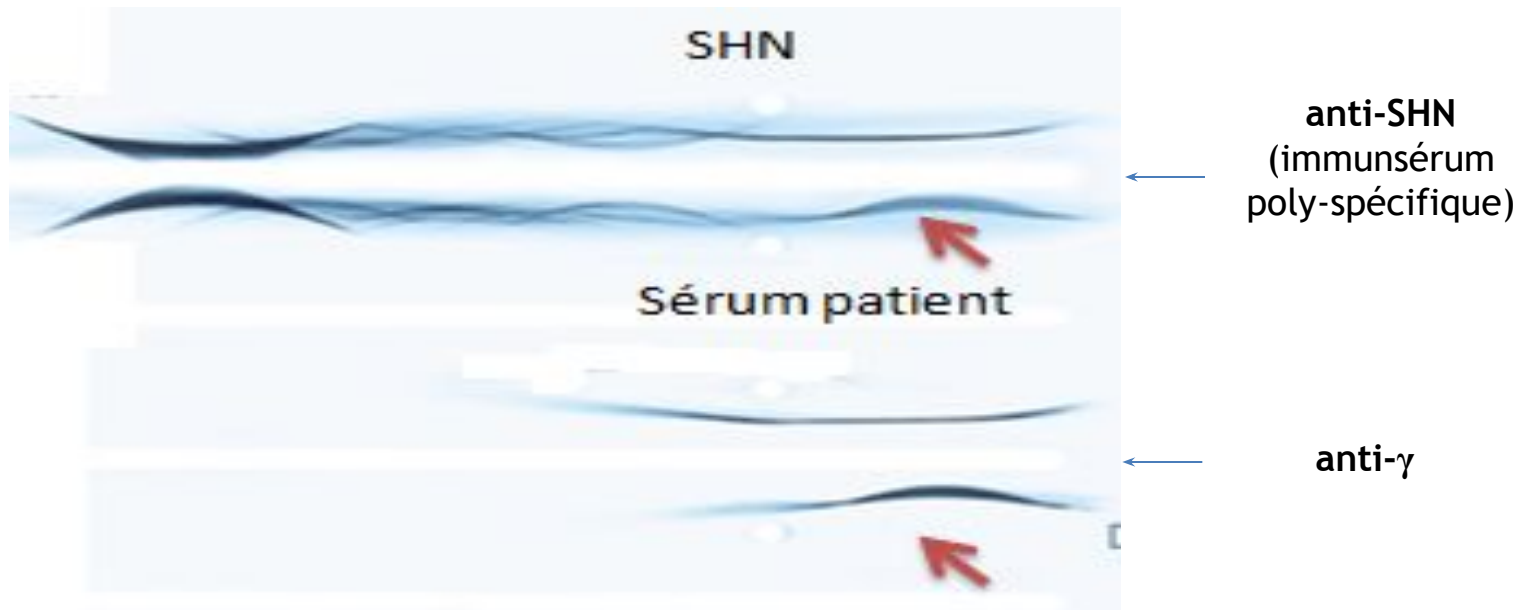
Permet la caractérisation des chaînes lourdes et des chaînes légères d'une Ig .



Détection et identification du composant monoclonal

1- Bilan sanguin:

1b- Immunoélectrophorèse des protéines sériques



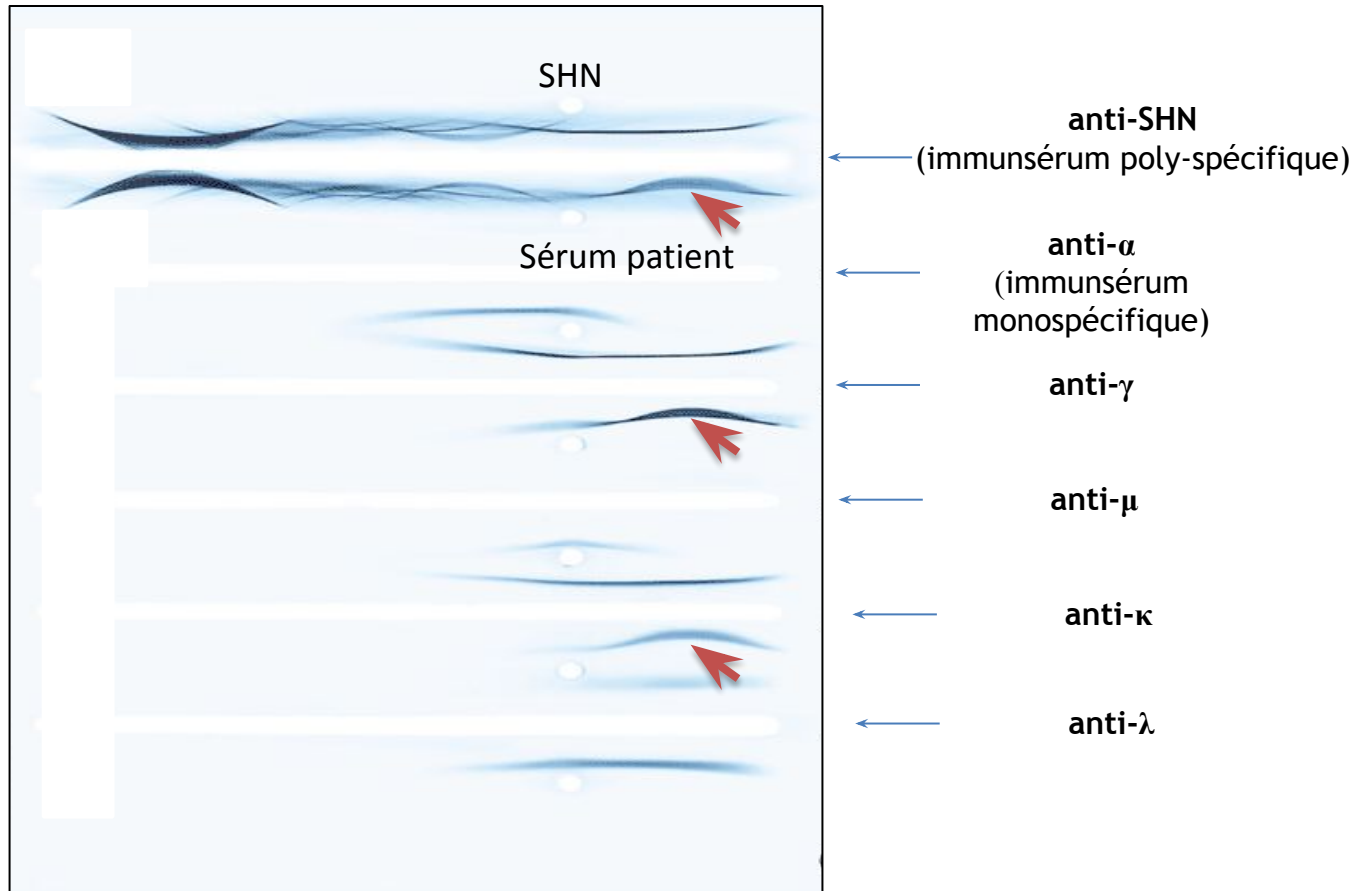
Déformation de la ligne
de précipitation signant
la monoclonalité

Immunoélectrophorèse des protéines sériques

Détection et identification du composant monoclonal

1- Bilan sanguin:

1b- Immunoélectrophorèse des protéines sériques



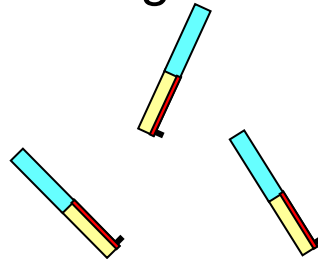
La déformation de la ligne de précipitation (flèche rouge) avec l'anti γ et l'anti κ confirme la présence d'une IgG kappa

Détection et identification du composant monoclonal

1- Bilan urinaire:

- Protéinurie des 24 heures;
- Electrophorèse des protéines urinaires;
- Immunofixation ou immuno-électrophorèse des protéines urinaires;
- Recherche des chaînes légères libres urinaires: protéinurie de Bence-Jones (PBJ).

Protéinurie de Bence Jones: chaînes légères libres sous formes de monomères, dimères ou tétramères retrouvées au niveau des urines; de même type que la chaîne légère du composant monoclonal sérique.



Détection et identification du composant monoclonal

1- Bilan urinaire:

- Immunodiffusion double

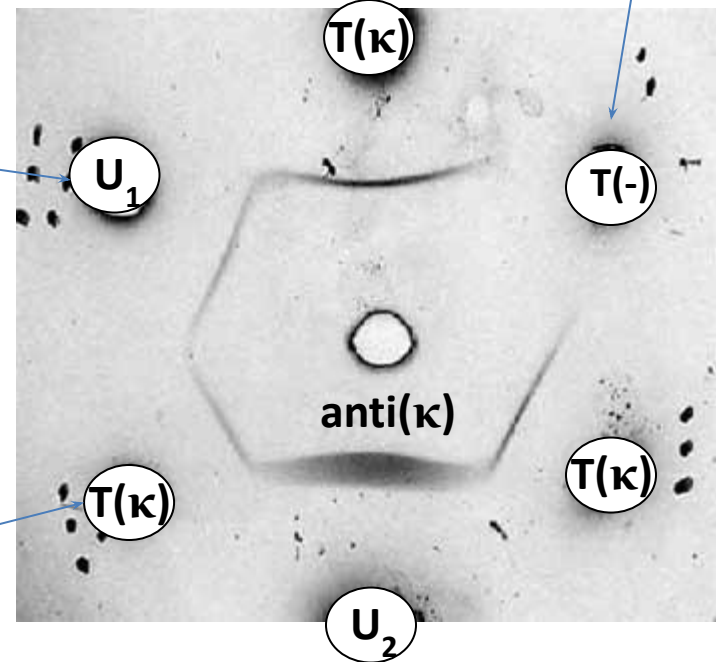
U1 et U2 : lignes de précipitation présentant une identité totale avec urines témoin, ce qui confirme, qu'elles contiennent PBJ K

Urines de témoin positif : contenant PBJ K

Urines de sujet sain: absence de PBJ K

Urines du malade contenant PBJ K

Urines de témoin positif : contenant PBJ K



Identification des PBJ par Immunodiffusion double



Gammapathies monoclonales- Nosologie

- Gammapathies monoclonales
 - Malignes
 - Bénignes ou de signification indéterminée
 - Secondaires



Gammapathies monoclonales malignes

**Myélome
multiple**

**Maladie de
Waldenström**

**Maladie des
chaines lourdes**



Myélome multiple

Définition:

Prolifération maligne monoclonale de plasmocytes dans la MO (infiltration de la MO) accompagnée le plus souvent d'une sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale complète ou incomplète.

Epidémiologie:

- ✓ 4/100 000 habitants /an;
- ✓ 1% des maladies malignes;
- ✓ 10-15% des hémopathies;
- ✓ Sex ratio H/F: 3/2;
- ✓ Moyenne d'âge pour le diagnostic 61 ans (rare avant 40 ans);
- ✓ Médiane de survie: 4 ans.



Myélome multiple

Circonstances de découverte

Découverte fortuite :

- ✓ Pic monoclonal à l'EPS;
- ✓ Anémie à l'hémogramme;
- ✓ VS accélérée, protéinurie...

Symptomatologie :

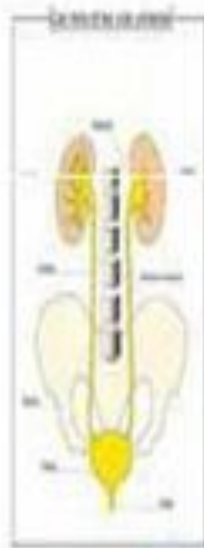
- ✓ Altération de l'état général;
- ✓ Signes d'insuffisance médullaire: anémie et/ou leucopénie et thrombopénie.
- ✓ Lésions osseuses (70%): douleurs osseuses, fractures spontanées, tassements vertébraux, compression médullaire...
- ✓ Sensibilité accrue aux infections: 1^{ère} cause de décès, immunodépression avec inhibition de la production des immunoglobulines.
- ✓ Insuffisance rénale (50%).
- ✓ Biologie: Anémie normocytaire normochrome arégénérative, hypercalcémie, hypercréatinémie, pic monoclonal à l'électrophorèse, protéinurie positive, Proteines de Bence Jones (PBJ)+++...

Myélome multiple

Circonstances de découverte



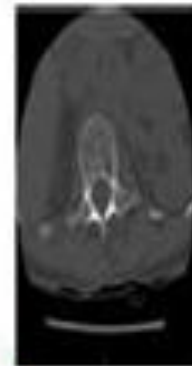
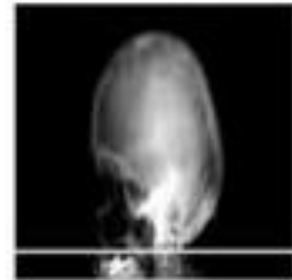
hyper**C**alcémie



Insuffisance **R**énale



Anémie



Bone lesions



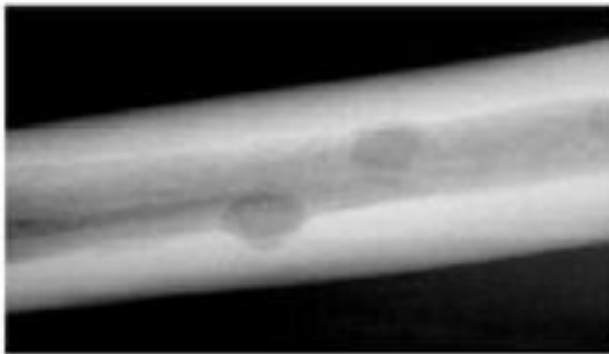
Myélome multiple

Circonstances de découverte

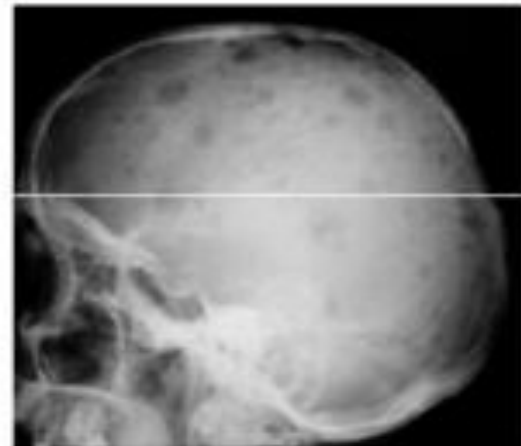
Lacunae:

Lésions ostéolytiques arrondies ou ovalaires, sans condensation périlacunaire:

→ Géodes à l'emporte pièce.



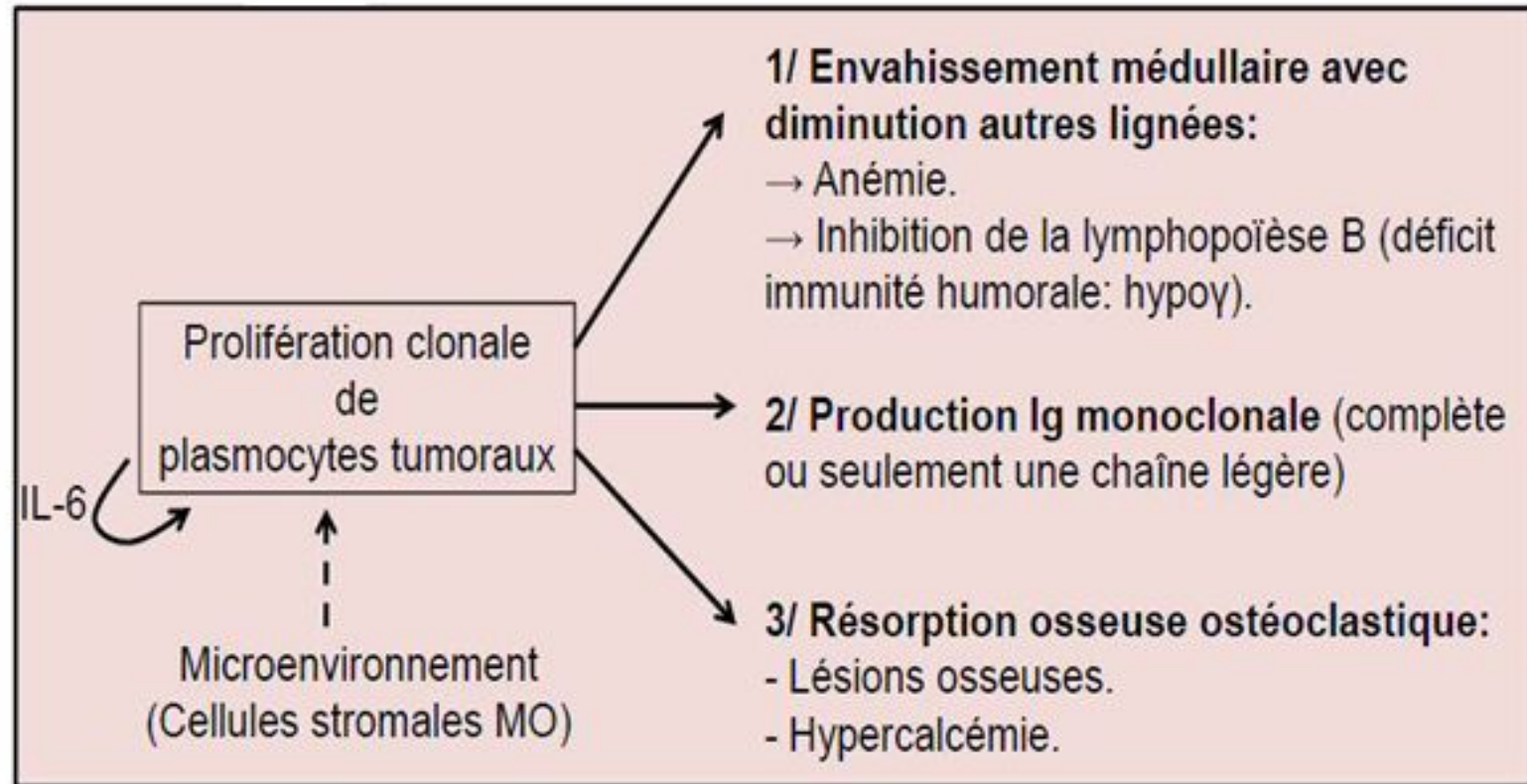
Érosion endostée de la corticale par l'une des lésions ostéolytiques au fémur.



Lésions ostéolytiques à l'emporte-pièce de taille et de forme sensiblement identiques.

Myélome multiple

Physiopathologie



Infiltrat plasmocytaire + Ig monoclonale + Syndrome osseux

Myélome multiple

Diagnostic positif

Plasmocytose
médullaire $\geq 10\%$

**Myélome
multiple**

Présence dans le sérum
et/ou les urines (PBJ)
d'une protéine
monoclonale.

Atteinte organique:
Critères de CRAB

Critères de **CRAB**:

- Hyper**C**alcémie: ≥ 115 mg/L;
- Insuffisance **R**énale:
Créatininémie > 20 mg/L;
- **A**némie: Hb < 10 g/dL;
- Lésions osseuses (**B**one lésions):
au moins une lésion lytique,
fracture ou ostéopénie sévère.

Critères de classification des gammopathies monoclonales et le myélome multiple



	GMSI	Myélome asymptomatique (SMM)	Myélome symptomatique
Taux du composant monoclonal	< 30 g/l	> 30 g/l	Pas de valeur seuil
Plasmocytose médullaire	< 10%	> 10%	Pas de valeur seuil
Atteinte organique*	-	-	+

*Atteinte organique

- Hypercalcémie
- Insuffisance rénale
- Anémie
- Lésions osseuses
- Syndrome d'hyperviscosité
- Amylose
- Infections bactériennes à répétition

Classification pronostique de Salmon et Durie

Stade	Critères	Médiane de survie (chimiothérapie conventionnelle)
Stade I	<p><u>Tous les critères suivants:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Hémoglobine ≥ 10 g/dl - Pas de lésion osseuse à RX ou plasmocytome isolé - Calcémie normale (< 120 mg%ml) - Pic faible: IgG < 50 g/l ou Ig A < 30 g/l et Protéinurie de Bence-Jones < 4 g / 24 h 	> 72 mois
Stade II	<p>Aucun critère du stade III Pas tous les critères du stade I</p>	52 mois
Stade III	<p><u>Au moins un des critères suivants:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Hémoglobine < 8.5 g/dl - Calcémie > 120 mg%ml - Lésions RX: > 3 lésions osseuses - Pic élevé: IgG > 70 g/l ou IgA > 50 g/l ou Protéinurie de Bence-Jones > 12 g/24 h 	28 mois

Les recommandations de L'IMWG : Pronostic

Pronostic du Myélome Multiple

3 facteurs de risque de progression

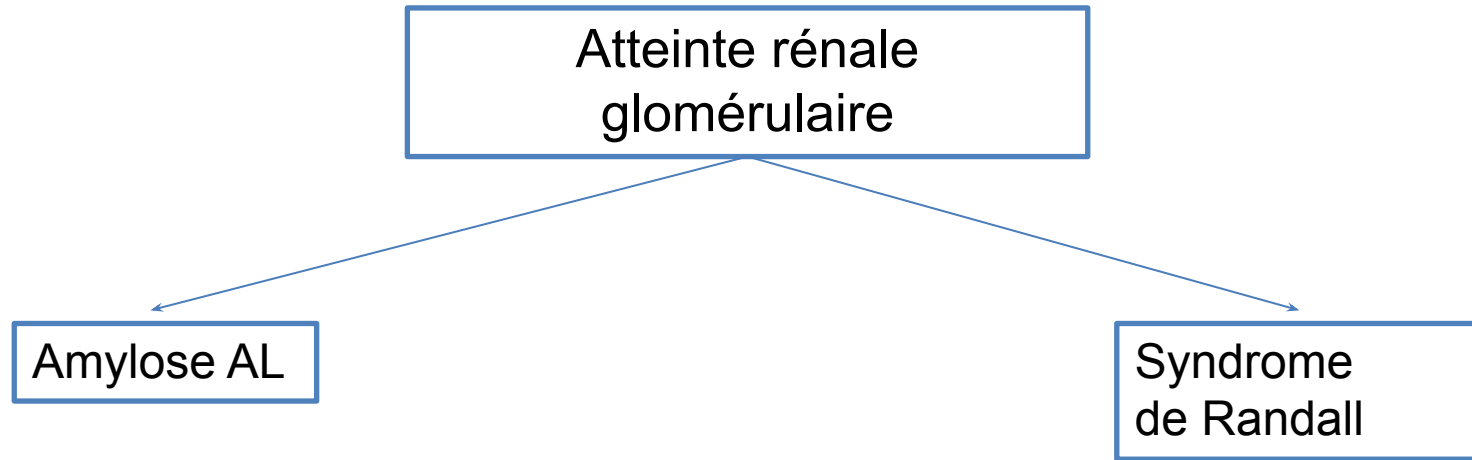
- Albumine <35g/l
- $\beta 2$ microglobuline ≥ 3.5 mg/l
- Ratio K/L <0.03 ou >32

Facteurs de
risque

Survie en mois

0	59
1	39
2	30
3	22

Complications du myélome multiple:



- 5 à 15% des myélomes multiples;
- Surtout les MM à chaînes légères;
- Dépôts amyloïdes (structures fibrillaires);
- Atteinte rénale sous forme de syndrome néphrotique évoluant vers une insuffisance rénale;
- Autres: macroglossie, atteinte cardiaque, hépatique, neuropathie...

- Glomérulonéphrite à dépôt non organisé ou amorphe;
- Maladie de dépôt de chaînes légères, plus rarement de chaînes lourdes ou Ig entières;
- Se manifeste par un syndrome néphrotique et une hématurie.

Complications du myélome multiple:

Atteinte rénale tubulaire

```
graph TD; A[Atteinte rénale tubulaire] --> B[Tubulopathie myélomateuse]; A --> C[Syndrome de Fanconi];
```

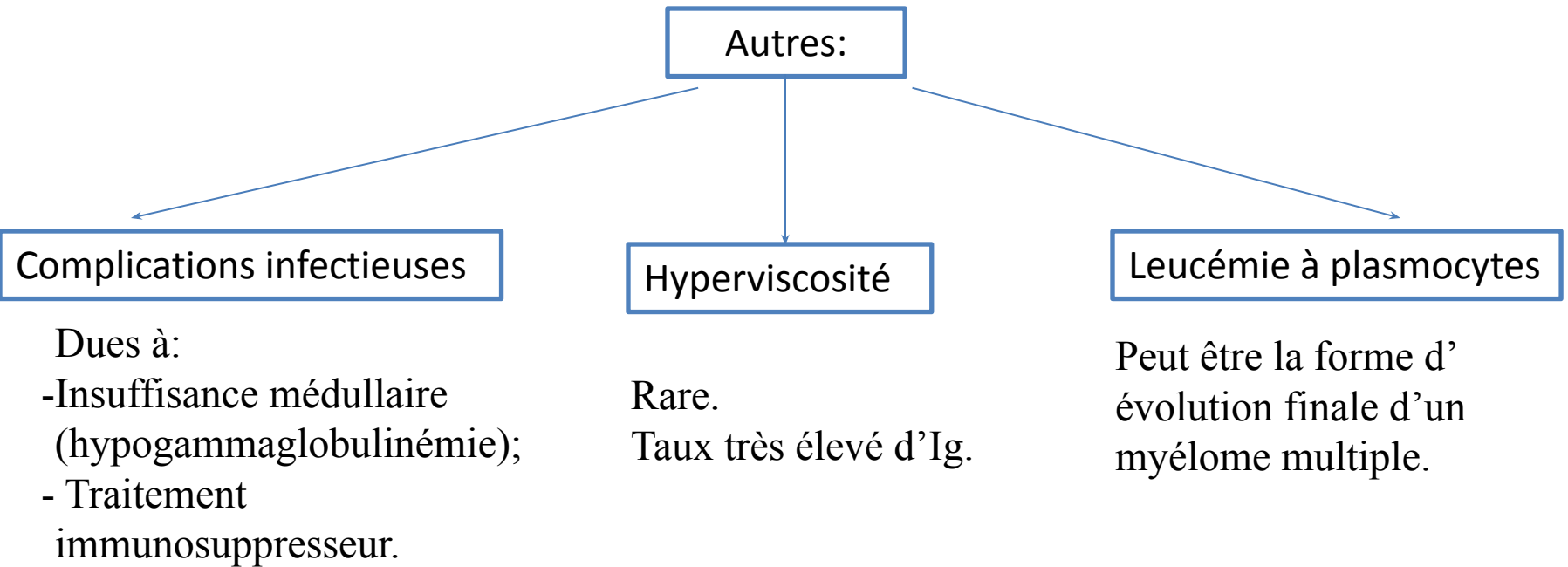
Tubulopathie myélomateuse

Syndrome de Fanconi

- Responsables de 80 % des insuffisances rénales aiguës.
- Favorisée par :
 - La déshydratation, l'hypercalcémie, les infections;
 - Les AINS, diurétiques;
 - Les produits de contraste iodés.
- C'est une obstruction tubulaire liée à la présence de cylindres composés d'agrégats de chaînes légères néphrotoxiques

- Fréquemment associé au myélome à chaînes légères kappa.
- Tubulopathie avec glycosurie à glycémie normale+ aminoacidurie généralisée+ hypophosphorémie+ acidose chronique.

Complications du myélome multiple:



Gammapathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI ou MGUS)



- **55% des gammapathies monoclonales** (IgG (70 %), IgA (15 %), ou IgM (15 %))
- Présence d'une Ig monoclonale en l'absence d'arguments cliniques ou biologiques pour : Myélome multiple, maladie de Waldenström, amylose et autres hémopathies.
- Fréquente chez le sujet âgé et augmente avec l'âge.

Gammapathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI ou MGUS)

→ Les critères diagnostiques de MGUS sont principalement biologiques :

- Taux du composant monoclonal inférieur à 30 g/l (quelque soit le type d'immunoglobuline)
- Normalité de l'hémogramme, de la calcémie et de la créatininémie
- Protéinurie de Bence Jones négative ou inférieure à 300 mg/24 heures
- Plasmocytose médullaire inférieure à 10 %
- Absence de lésion osseuse sur les radiologies standards (crâne, humérus, rachis dorsal et lombaire, bassin, fémurs)
- Suivi évolutif supérieur à 1 an.



Gammapathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI ou MGUS)

- Abstention thérapeutique.
- Contrôle à 3 mois, puis 6 mois, puis 1 an

Clinique

- État général.
- Douleurs osseuses.
- Syndrome tumoral.



Biologique:

- Hémogramme;
- Calcémie ;
- Créatinémie ;
- Electrophorèse des protéines.
- Rapport K/ λ

Gammapathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI ou MGUS)

Risque d'évolution vers une hémopathies (1% par an):

- Myélome multiple (IgG/IgA)
- Maladie de Waldenstrom (IgM)
- Lymphome
- Amylose AL

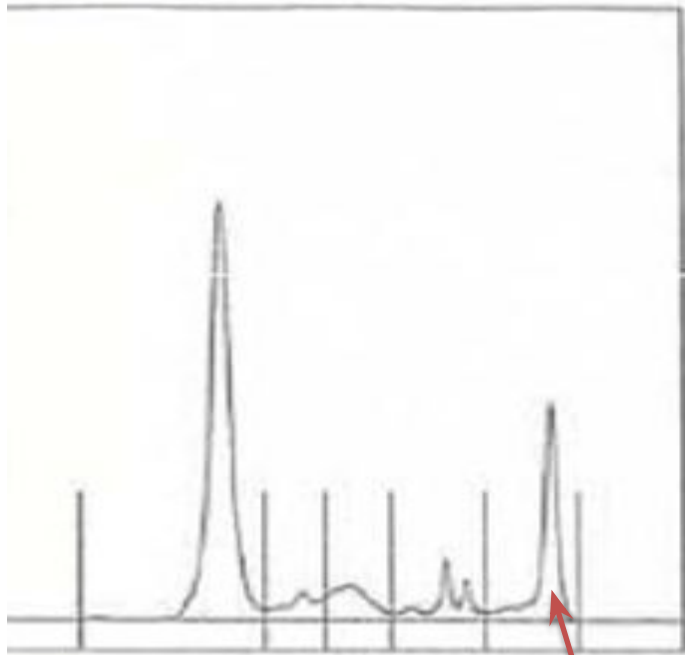
Macroglobulinémie de Waldenström

- 2% des gammopathies monoclonales
- Prolifération de cellules lymphoïdes B de maturation intermédiaire entre le petit lymphocyte et le plasmocyte, excréant une **IgM monoclonale** dite macroglobuline
- Cliniquement: fièvre, sueurs nocturnes, adénopathies, troubles de la vision, hépatosplénomégalie, neuropathie périphérique, syndrome d'hyperviscosité (épistaxis, hémorragie intestinale, céphalées)
- Cryoglobulinémie souvent associée.
- Diagnostic:
 - Ig monoclonal IgM 19S (Pentamérique) >5 g/l
 - Myélogramme : prolifération lymphoïde polymorphe comportant lymphocytes, lymphoplasmocytes et plasmocytes



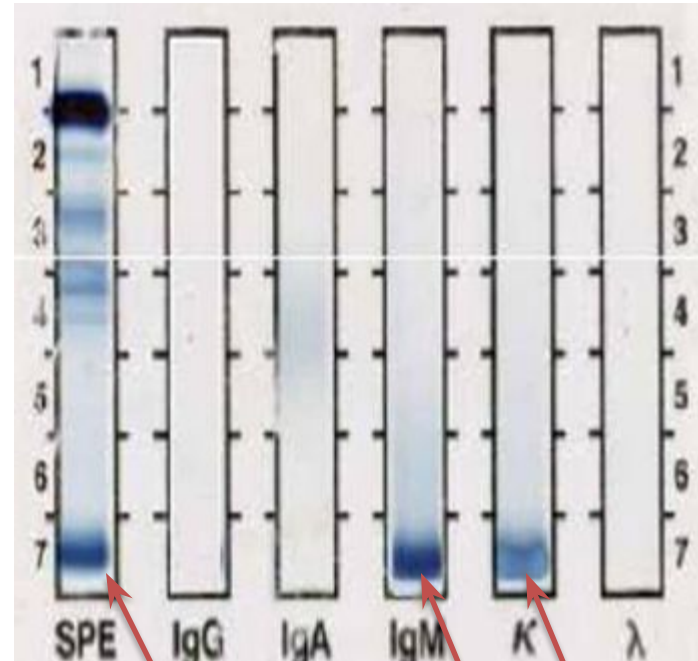
Macroglobulinémie de Waldenström

EPS



Pic monoclonal

IF



Bande homogène: IgM Kappa



Maladie des chaines lourdes

- Syndrome lymphoprolifératif caractérisé par la sécrétion d'Ig incomplètes formées de chaines lourdes libres sans chaines légères;
- Généralement: normalité de l'électrophorèse des protéines sériques.
- Le diagnostic est fait par immuno-sélection
- 3 types:
 - Maladies des chaines lourdes α : la plus fréquente
 - Maladies des chaines lourdes γ : tableau de lymphome
 - Maladies des chaines lourdes μ : rare



Maladie des chaines lourdes alpha (α)

- Est un syndrome immunoprolifératif,
- Localisé principalement à toute la longueur du grêle et aux ganglions mésentériques,
- Synthétisant une immunoglobuline A anormale monoclonale, faite d'une chaîne alpha incomplète et sans chaînes légères.
- La grande majorité des patients ont entre 15 et 35 ans.



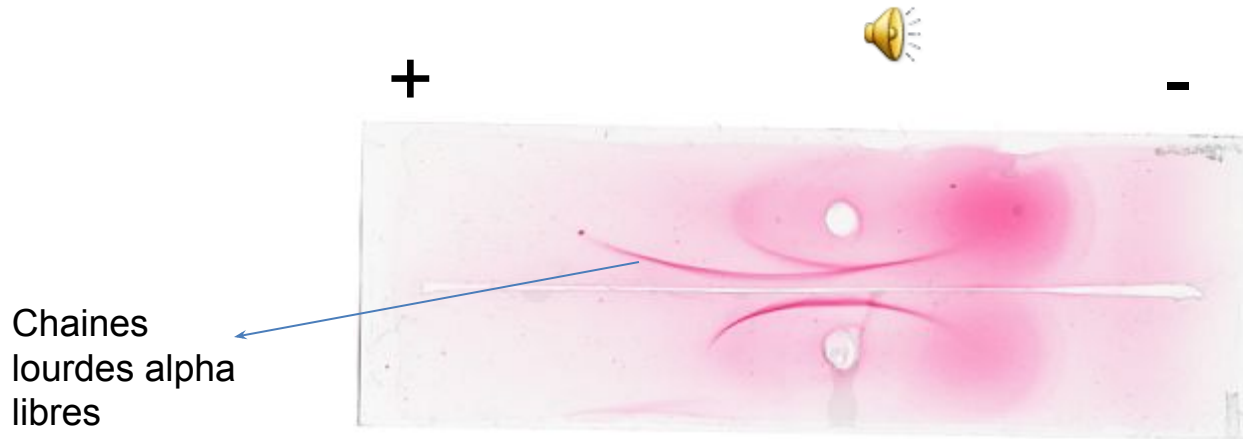
Clinique est dominé par:

- une diarrhée chronique avec malabsorption ++++.
- vomissements intermittents.
- asthénie, une anorexie.
- adénopathies abdominales.

Maladie des chaines lourdes alpha (α)

Diagnostic biologique dans le sérum et d'autres liquides:

- Protéine anormale n'est retrouvée par l'électrophorèse du sérum que dans 50 % des cas.
- L'identification de la protéine de la MCalpha repose sur l'immunosélection-immunoélectrophorèse.



Immuno-sélection sérique

Gammapathies monoclonales Secondaires

Elles sont associées à une pathologie non lymphoïde:

- Infections;
- Maladie hépatique chronique;
- Maladies auto-immunes
- Polyarthrite rhumatoïde: 3,7 %;
- Lupus érythémateux systémique: 2,2 – 3,3 %;
- Spondylarthrite ankylosante: 1,3 %
 - Déficit immunitaire;
 - Néoplasie.



CONCLUSION

- Le diagnostic des gammopathies monoclonales repose sur des critères:
 - cliniques,
 - hématologiques,
 - anatomo-pathologiques
 - mais également sur des critères immunologiques.