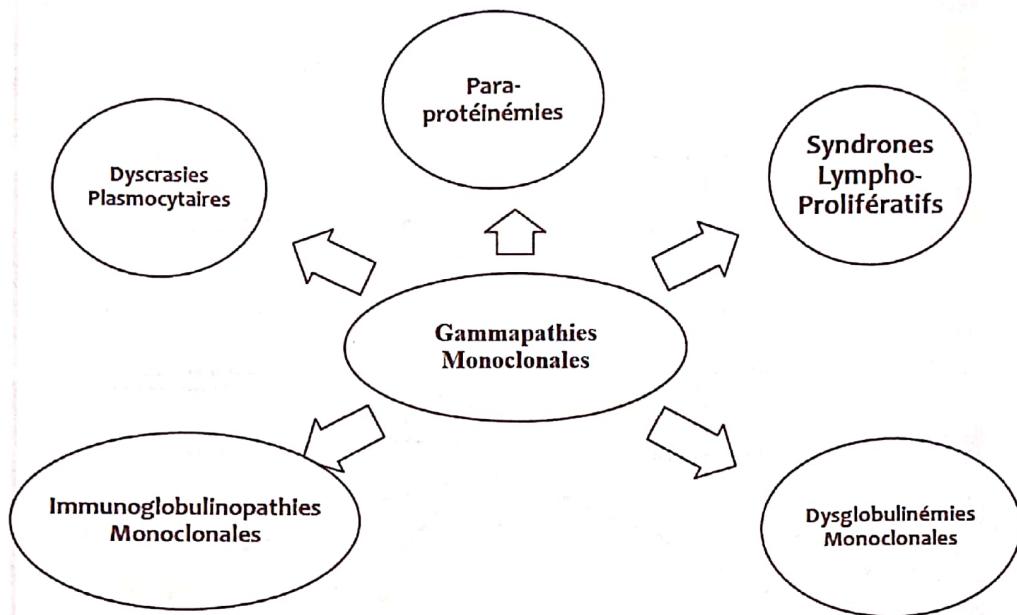




# Gammapathies monoclonales



## ◆ Définition

Les gammapathies 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) pouvant être :*

- ◆ une Immunoglobuline monoclonale (IM) complète,
- ◆ une Immunoglobuline monoclonale incomplète (chaîne H ou L).

Sur le plan clinique → existence de formes malignes et formes à signification indéterminée (bénignes?) :

◆ Formes malignes : myélome multiple, maladie de Waldenström, amylose primitive et les autres syndromes lympho-prolifératifs (SLP) : LLC, lymphomes.

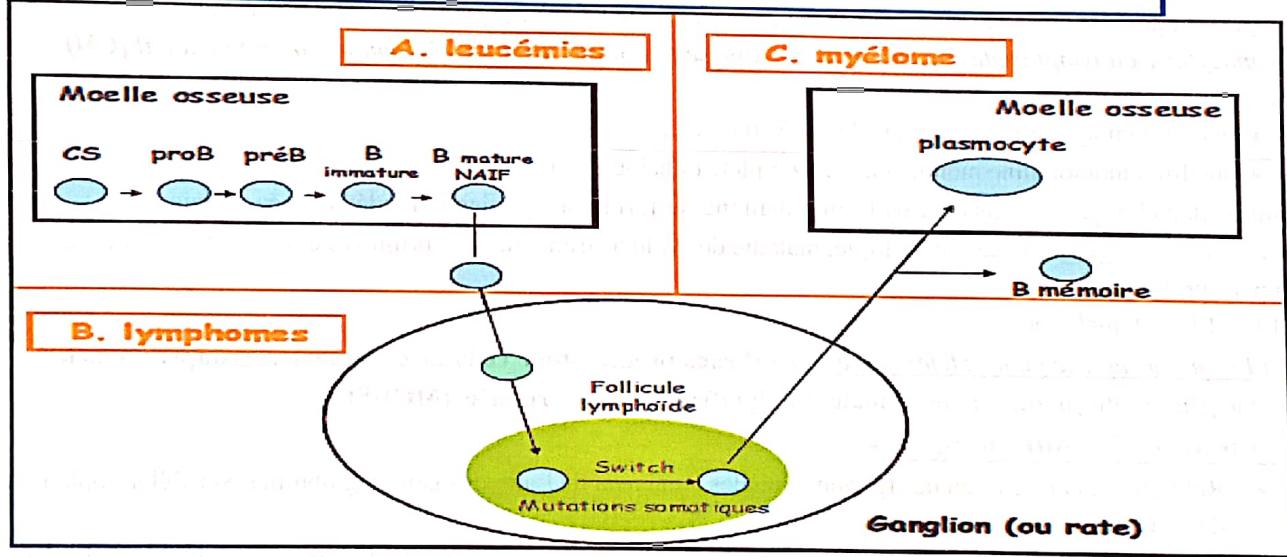
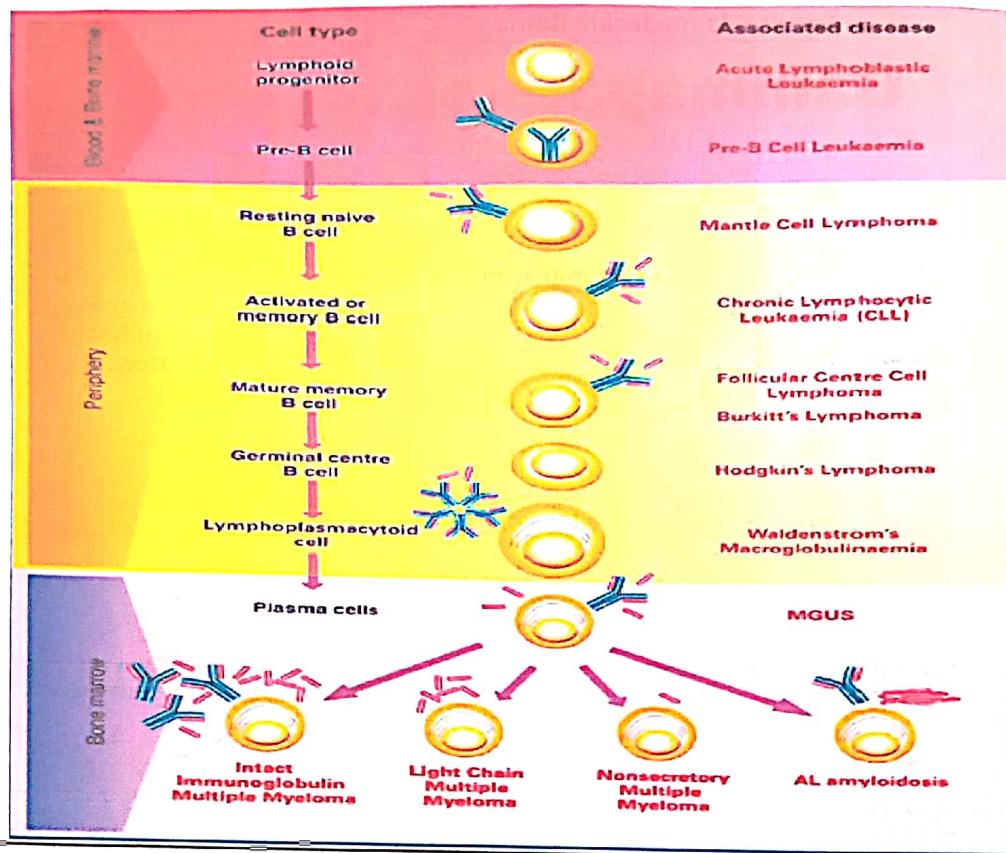
◆ Formes à signification indéterminée : → IM sans prolifération cellulaire maligne regroupées sous le vocable général de γpathies monoclonales de signification indéterminée (MGUS).

## Gammapathies monoclonales:

- ✓ Référence à la migration des Ig monoclonales au niveau de l'aire des gammaglobulines sur l'électrophorèse des protides
- ✓ Prolifération d'un clone plasmocytaire ou lympho-plasmocytaire producteur en quantité variable d'une Ig monoclonale entières, de chaînes d'Ig ou de fragments de chaînes d'Ig.
- ✓ Pas synonyme de malignité

## Immunoglobulines (Ig) monoclonale:

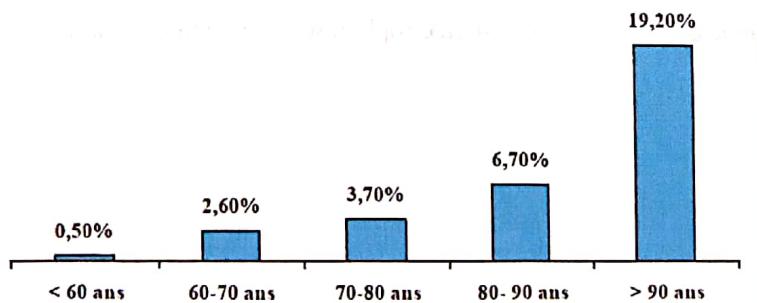
- ✓ Immunoglobuline constituée du même type de chaîne lourde (G, A, M, D ou E) et/ou du même type de chaîne légère (K, L)
- ✓ Aspect d'une bande étroite sur un gel d'électrophorèse des protéines sérique.



## ◆ Epidémiologie

Prévalence :

- ✓ 2% au delà de 50 ans
- ✓ 3% au delà de 60ans
- ✓ 10% au delà de 70 ans

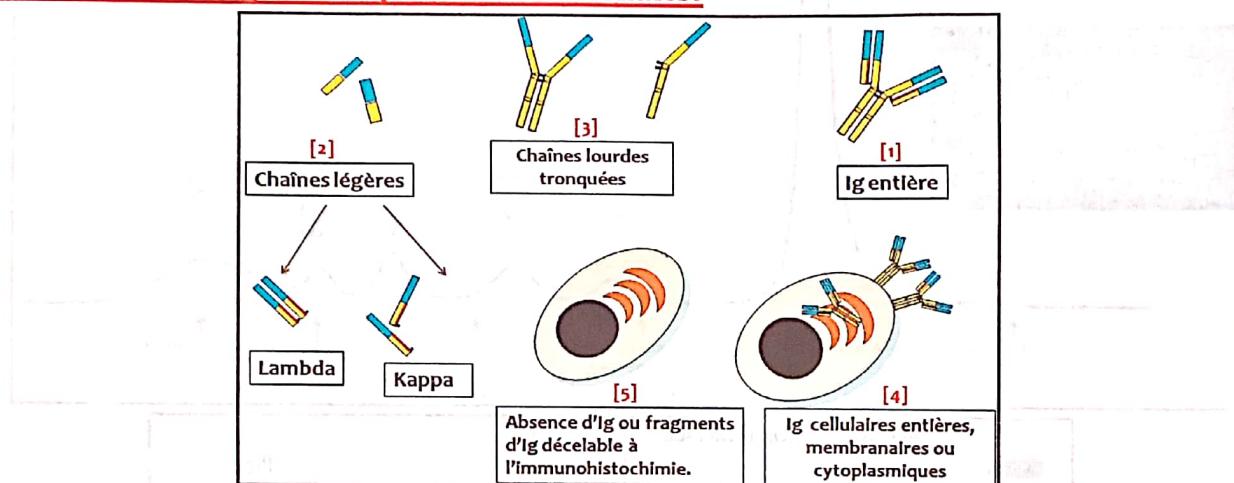


## ◆ Généralités

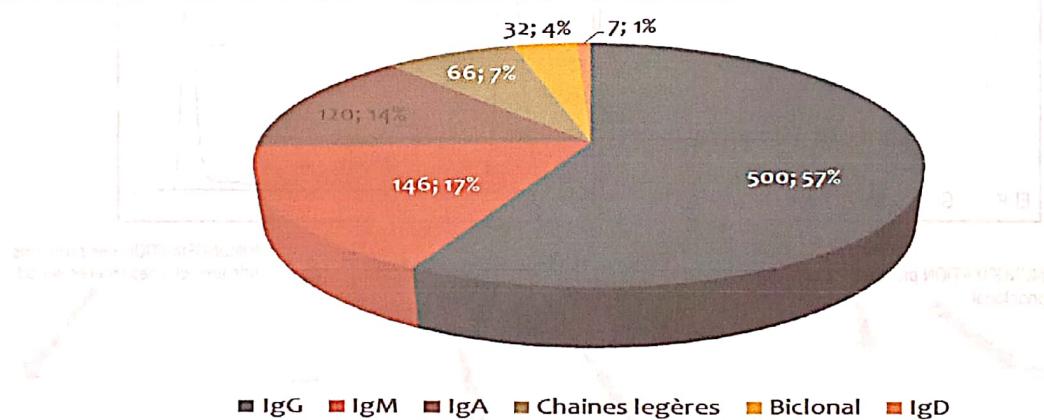
### Type d'Ig monoclonales:

- ✓ Immunoglobuline monoclonales complètes (95%) constituée du même type de chaîne lourde (classe et sous classes) et du même type de chaîne légère (K, L)
  - IgG : 65%
  - IgM : 10%
  - IgA : 15%
  - Biclonales : 4 %
  - IgD : 1%
  - IgE : très rare
- ✓ Immunoglobuline monoclonales incomplètes
  - Chaines légères libres monoclonales : (5%) de type kappa ou lambda; pic monoclonal très discret ou absent à l'électrophorèse
  - Chaines lourdes monoclonal (rares) de type alpha, mu ou gamma; pic monoclonal inconstant,

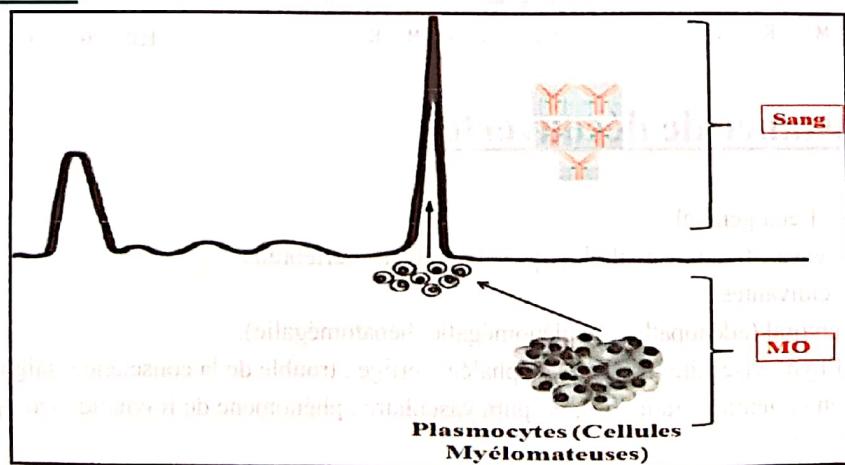
### Types d'immunoglobulinopathies monoclonales:



### Fréquence des isotypes dans les gammopathies monoclonales



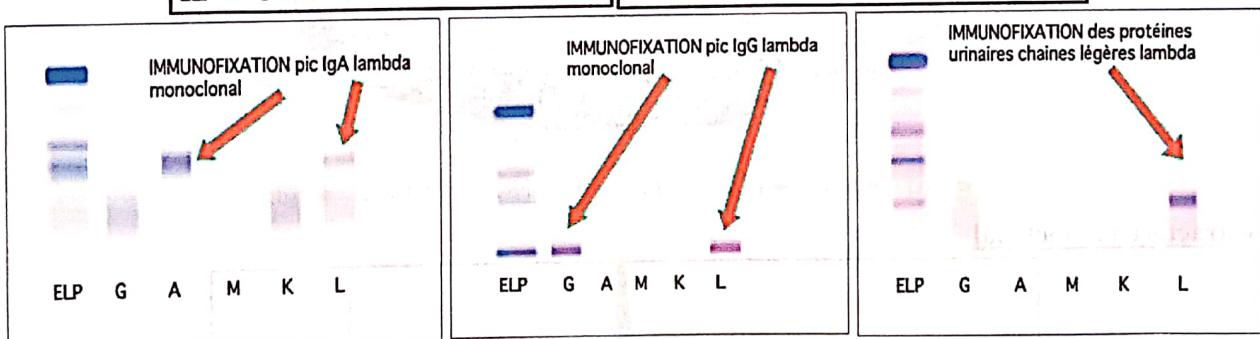
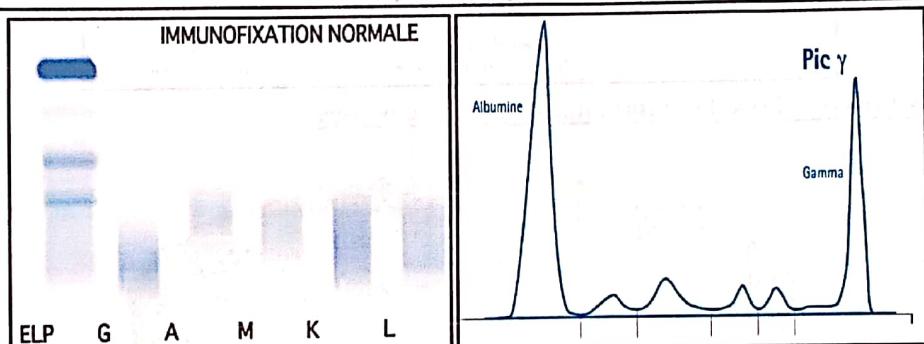
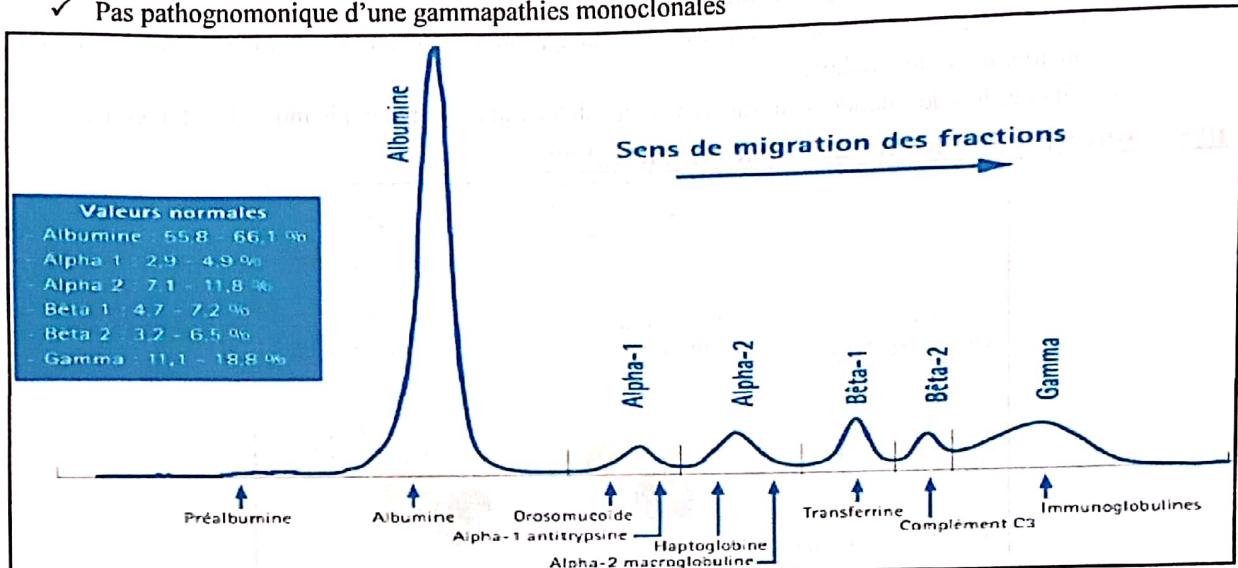
### Caractère monoclonal



## Immunoglobulines monoclonales- Mise en évidence

### Electrophorèse des protéines sériques:

- ✓ Sur acétate de cellulose ou **gel d'agarose**
- ✓ Electrophorèse capillaire en zone +++
- ✓ Bande étroite sur le tracé !
- ✓ Localisée soit dans la région des gamma ou bêta et rarement alpha 2
- ✓ Permet d'apprécier le taux des Ig monoclonales ++++
- ✓ Pas pathognomonique d'une gammapathies monoclonales



### ◆ Circonstance de découverte

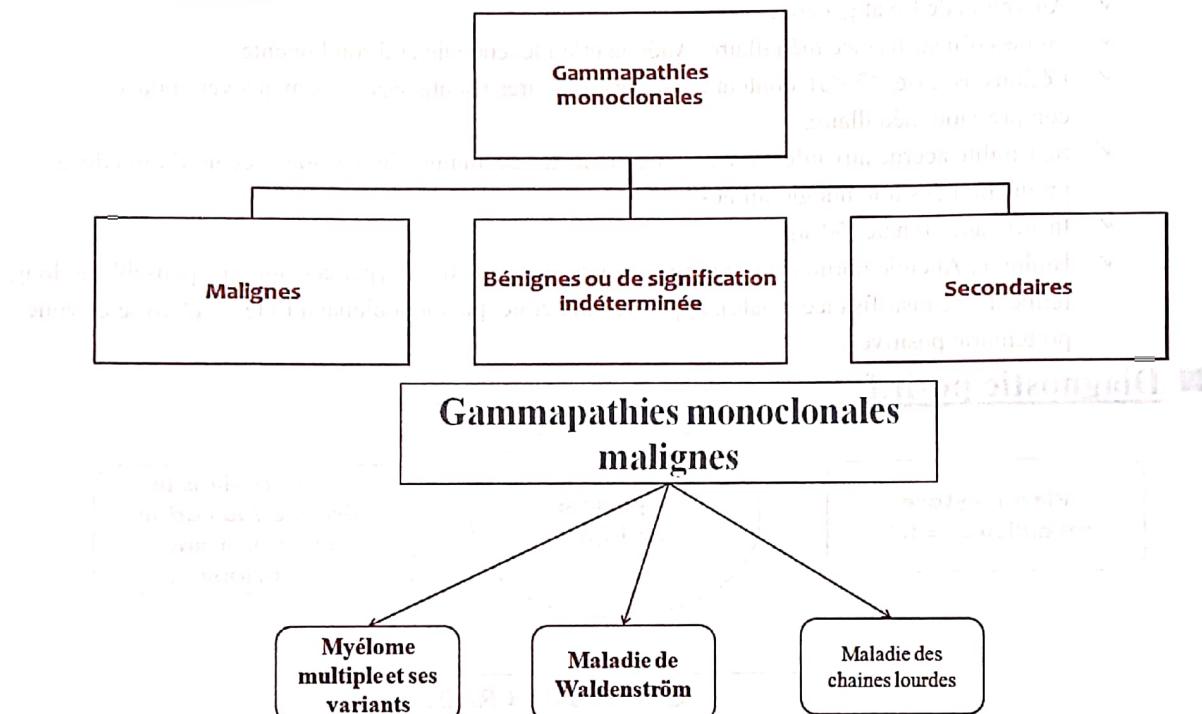
#### Cliniques:

- ✓ Altération de l'état général
- ✓ Douleurs osseuses, fractures pathologiques, tassements vertébraux
- ✓ Infections récidivantes
- ✓ Syndrome tumoral (adénopathies, splénomégalie, hépatomégalie).
- ✓ Syndrome d'hyperviscosité (asthénie, céphalée, vertige, trouble de la conscience, saignement..)
- ✓ Manifestation systémique (amylose, purpura vasculaire, phénomène de Raynaud, neuropathie périphérique...)

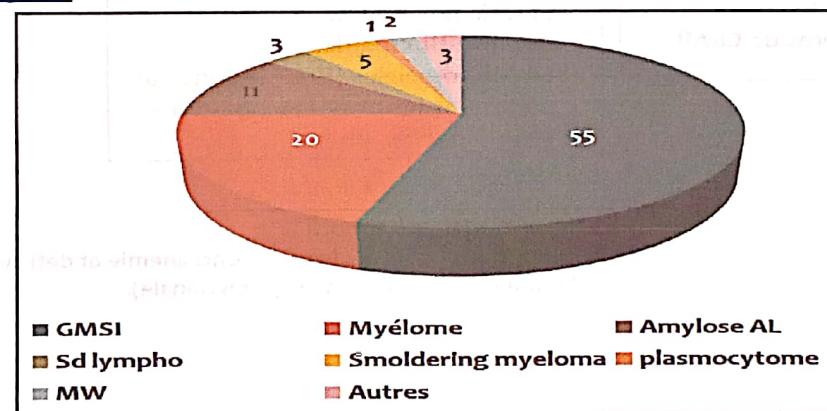
## Biologique:

- ✓ Ig monoclonal à l'EDP sériques, hyperprotidémie
- ✓ Elévation de la VS
- ✓ Anémie, Hypercalcémie
- ✓ Insuffisance rénale.

## ◆ Nosologie



## ◆ Etiologies



## **Myélome multiple**

### ■ Définition:

Prolifération maligne monoclonale de plasmocytes dans la MO (infiltration de la MO) accompagnée en général 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.

## ■ Circonstances de découverte

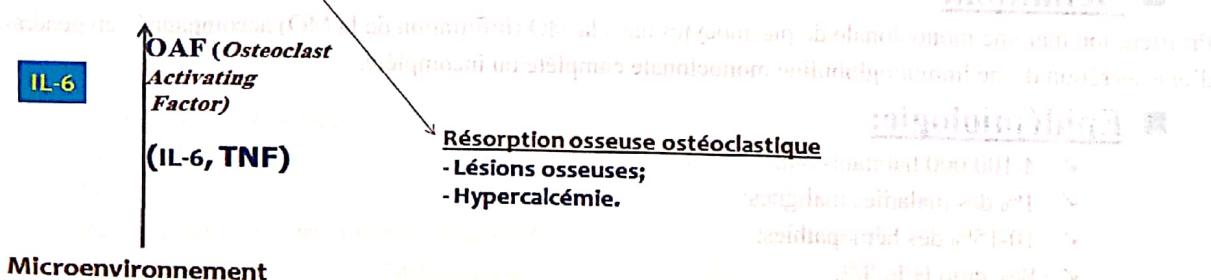
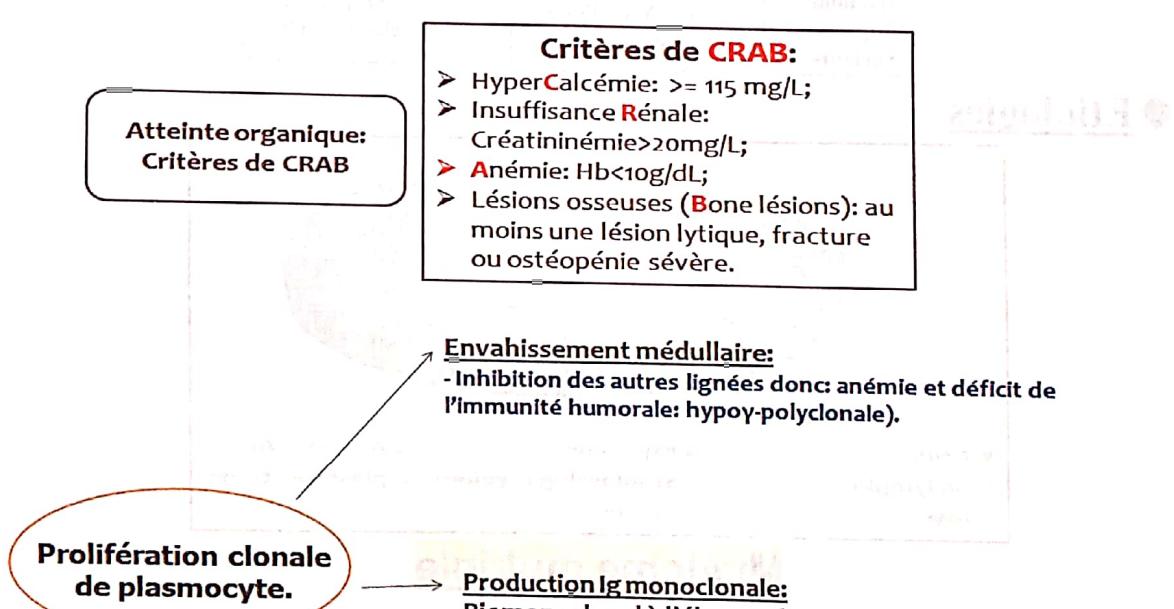
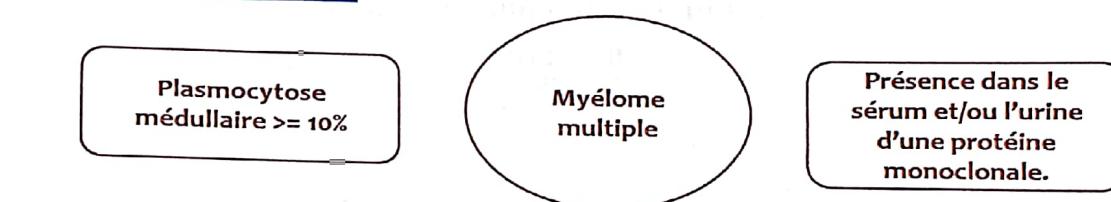
### Découverte fortuite :

- ✓ Pic monoclonal à l'EPP;
- ✓ 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<sup>ère</sup> cause de décès, immunodépression avec inhibition de la production des immunoglobulines.
- ✓ Insuffisance rénale (50%).
- ✓ Biologie: Anémie normocytaire normochrome arégénérative, hypercalcémie (responsable au long terme d'une insuffisance rénale), hypercréatininémie, pic monoclonal à l'électrophorèse de zone, protéinurie positive...

## ■ Diagnostic positif



# Gammapathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI ou MGUS)

## ■ Définition

- ✓ 55% des gammapathies monoclonales (IgG (70 %), IgA (15 %), ou IgM (15 %))
- ✓ GMSI peut être éphémère ou permanente.
- ✓ C'est l'existence 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.

## ■ Critères de diagnostic du MGUS:

- ✓ Taux du composant monoclonal < 30 g/l (IgG) et < 20 g/l (IgA);
- ✓ Protéinurie de Bence-Jones négative ou inférieure à 1 g/24 h;
- ✓ Calcémie, créatininémie, hémogramme normaux;
- ✓ Plasmocytose médullaire inférieure à 10%;
- ✓ Absence de lésions osseuses.
- ✓ Etat précancéreux ?
- ✓ Risque d'évolution vers une hémopathie (1% par an)
  - Myélome multiple (IgG/IgA) = 65% (x25)
  - Maladie de Waldenström (IgM) = 6% (x7,8)
  - Lymphome IgM = 22% (x2)
  - Amylose AL = 8,6% (x8)

## ■ Pronostic des GMSI Les recommandations de L'IMWG

Etude sur 1148 échantillons, 3 facteurs de risque de progression

- ✓ Protéine Monoclonale > 15 g/L
- ✓ Isotype de la protéine non IgG
- ✓ Rapport CLL < 0,26 ou > 1,65

## ■ Surveillance

\*Abstention thérapeutique.

\* Contrôle à 3 mois, puis 6 mois, puis 1 an

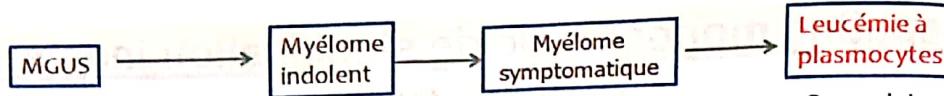
### Biologique:

- Hémogramme (H);
- Calcémie (B);
- Créatininémie (B);
- EPP (I).
- CLL sérique

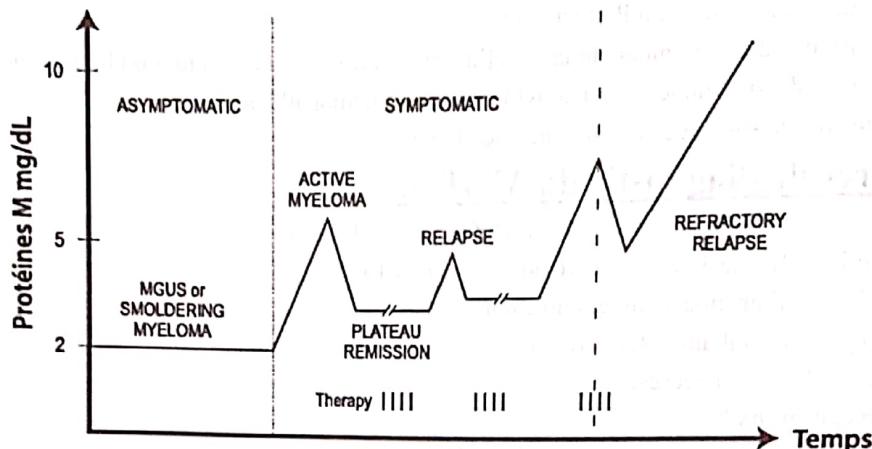
## Critères de classification des gammapathies monoclonales et le myélome multiple

GMSI	Myélome asymptomatique (SMM)	Myélome symptomatique
Taux du composant monoclonal	< 30 g/L	> 30 g/L
Plasmocytose médullaire	< 10%	> 10%
Atteinte organique*	-	-
<b>*Atteinte organique</b>		<ul style="list-style-type: none"><li>- Lésions osseuses</li><li>- Syndrome d'hyperviscosité</li><li>- Amylose</li><li>- Infections bactériennes à répétition</li></ul>

a report of the International Myeloma Working Group. Br J Haematol. 2003;121:749-757



Les Phases De La Maladie



## Gammapathies monoclonales à IgM

- Lymphome malin non hodgkinien
- LLCB
- Amylose
- Maladie de Waldenström +++
  - ❑ 2% des Ig monoclonales
  - ❑ Prolifération de cellules lymphoïdes B de maturation intermédiaire entre le petit lymphocyte et le plasmocyte, excrétant une IgM monoclonale dite macroglobuline
  - ❑ Manifestations cliniques: fièvre, sueurs nocturnes, adénopathies, hépatosplénomégalie, neuropathie périphérique, syndrome d'hyperviscosité.
  - ❑ Diagnostic:
    - ✓ Ig monoclonal IgM > 5g/l
    - ✓ Myélogramme : prolifération lymphoïde polymorphe comportant lymphocytes, lymphoplasmocytes et plasmocytes

### ■ Macroglobulinémie de Waldenström

- Syndrome lympho-prolifératif chronique caractérisé par une infiltration lympho-plasmocytaire de la moelle osseuse et immunoglobuline monoclonale sérique de type IgM.
- Considéré comme un lymphome lympho-plasmocytaire selon l'OMS.

#### ❖ Epidémiologie:

- Médiane d'âge: 63ans;
- Incidence estimée à 3,4/million d'habitants chez l'homme et 1,7/million d'habitants chez la femme;
- 6% des syndromes lymphoprolifératif B et 2% des hémopathies malignes;
- Médiane de survie: 5 à 8ans.

#### ❖ Manifestations cliniques:

- Liée à l'infiltration tumorale
- Liée aux propriétés physico-chimiques de l'IgM
- Cryoglobulinémie associée
- Syndrome hémorragique
- Manifestations auto-immunes

#### **Liées à l'infiltration tumorale**

- Adénopathies et/ou splénomégalie (30% des cas);
- Lymphome composite ou autre lymphome B (10%);
- Atteinte des autres organes est rare: peau, poumon...

#### **Liées aux propriétés physico-chimiques 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.

#### **Manifestations auto-immunes**

##### **Maladie des agglutinines froides**

- 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 et phénomène de Raynaud.

##### **Neuropathie périphérique**

Polyneuropathie progressive souvent à prédominance sensitive due à:

- Anti-MAG (57%): l'antigène cible est une glycoprotéine de la myéline.
- Anti-GM1: L'antigène cible est un ganglioside localisé dans les motoneurones (prédominance motrice).

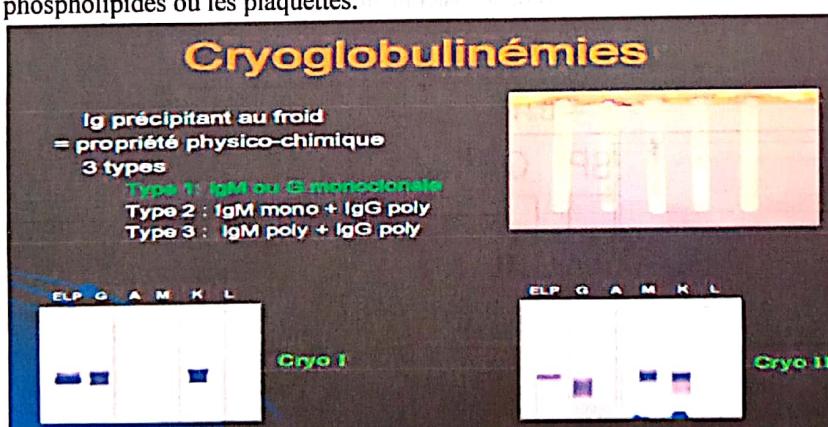
#### **Autres**

##### **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).

##### **Syndrome hémorragique**

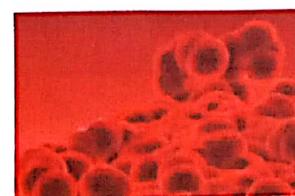
- Du à une interaction avec les facteurs de coagulation (fibrinogène, facteur de Willebrand), les phospholipides ou les plaquettes.



#### **Manifestations biologiques:**

##### **Hémobiologie**

- 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;



## Immunologie

- Présence d'un composant monoclonal à l'EPP;
- Isotype IgM pentamérique par immunofixation ou immunoélectrophorèse;
- 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.

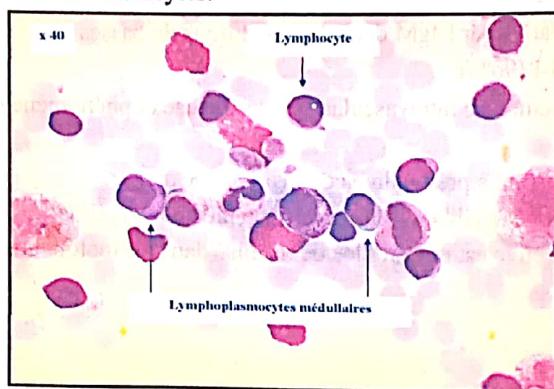
## Infiltration lymphoplasmocytaire

### Myélogramme

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

### Biopsie ostéomédullaire

La biopsie ostéo-médullaire montrerait l'existence une fibrose réticulinique associée à l'infiltration lymphoplasmocytaire et la présence de mastocytes.

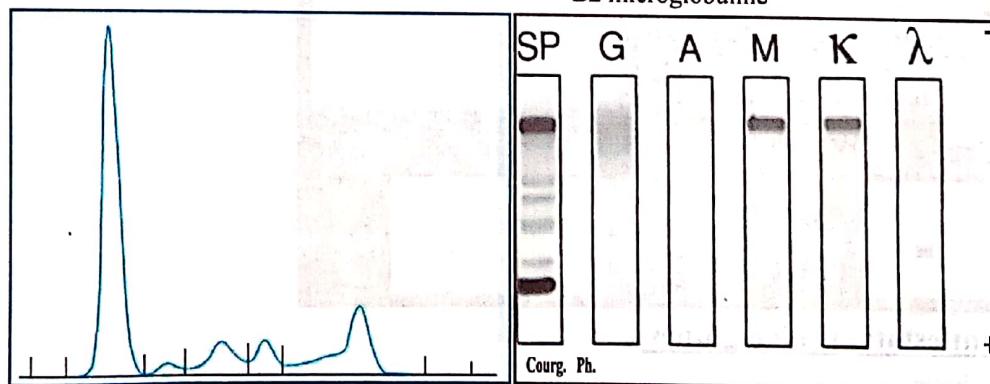


### ❖ Démarche diagnostique

➤ Clinique en faveur: adénopathie, anémie, neuropathie

➤ Bilan hémobiologique

- FNS
- Frottis sanguin
  - Infiltration médullaire
- Myélogramme
- Bilan immunologique
  - Electrophorèse des protéines sériques
  - Immunofixation
  - Vitesse de sédimentation
  - Hémostase
  - Biopsie ostéomédullaire
  - Recherche de la protéinurie de BJ
  - B2 microglobuline

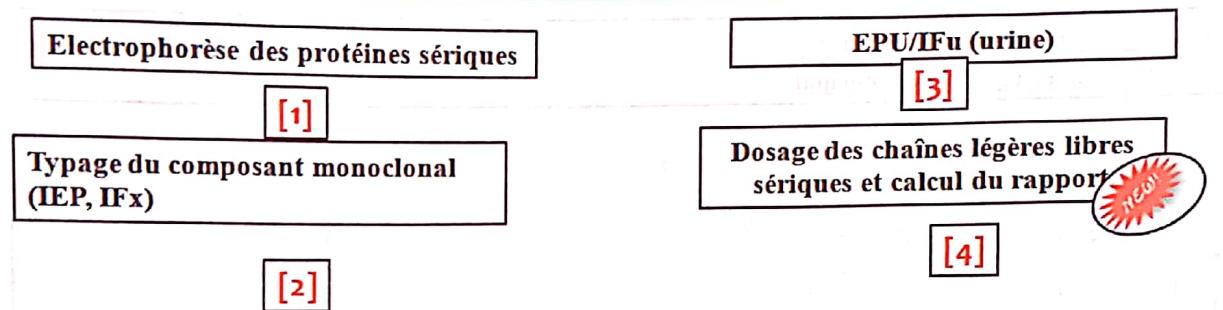


## Gammapathies monoclonales Secondaires

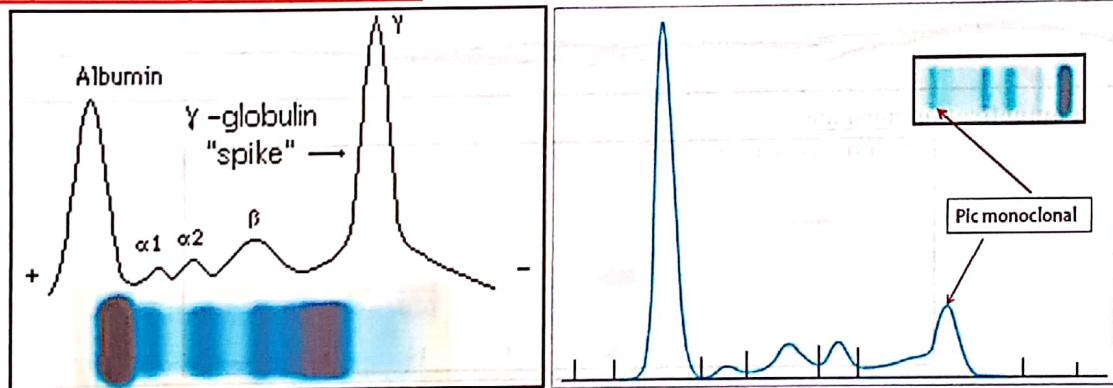
Elles sont associées à une pathologie non lymphoïde:

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

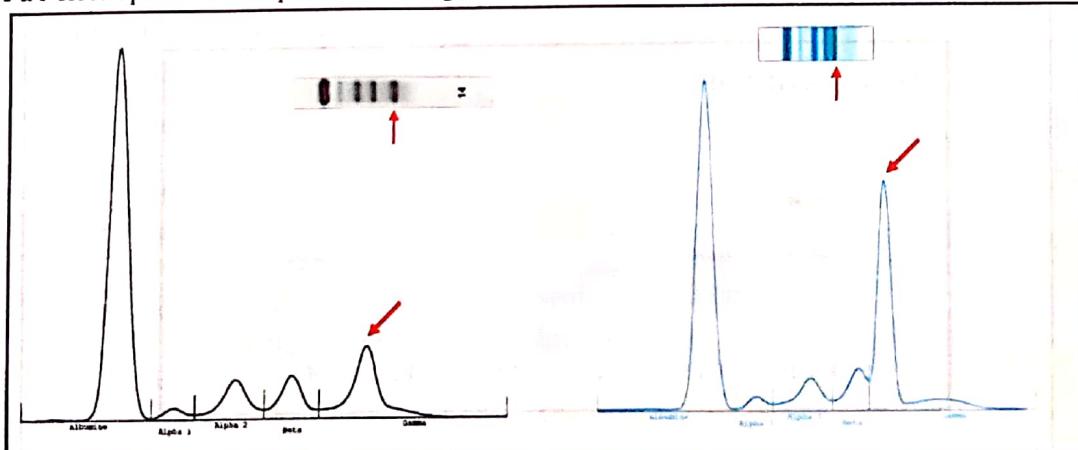
### ➤ Evaluation et typage du composant monoclonal



#### Electrophorèse des protéines sérielles:

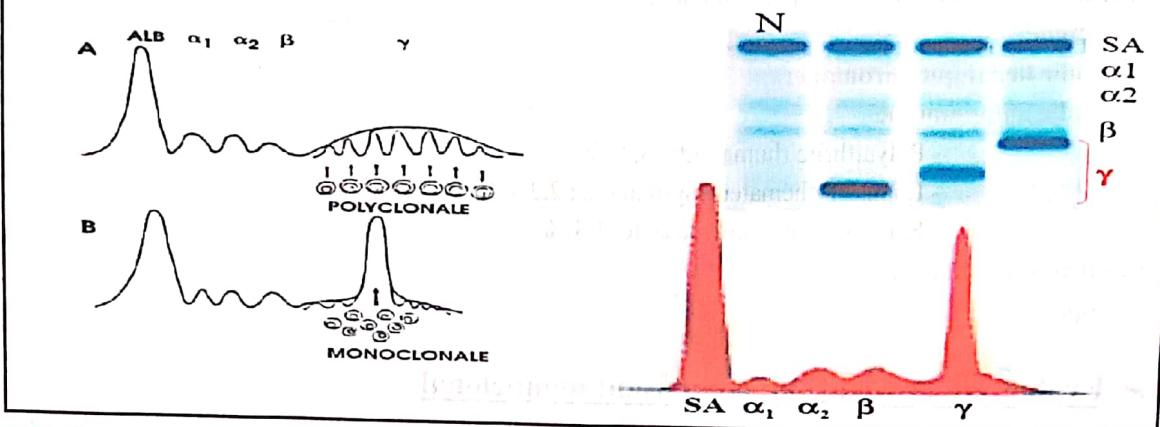


Présence à l'électrophorèse d'un pic étroit témoignant de la présence d'une protéine homogène



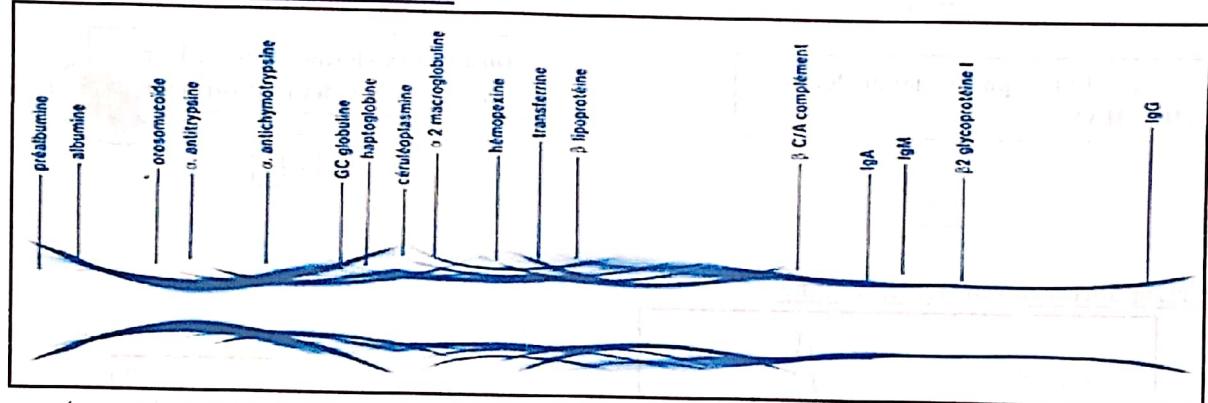
En général, migration dans la zone des gamma globulines et parfois dans la zone bêta ou alpha 2.

## Hypergammaglobulinémie MONOCLONALE

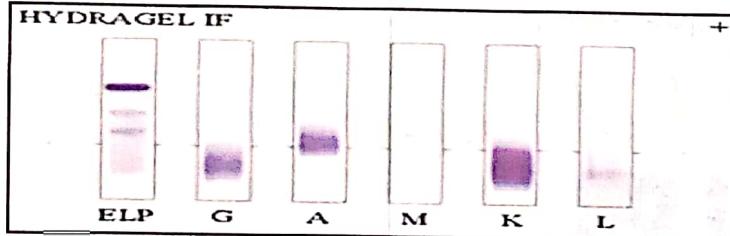


### Type de composant monoclonal:

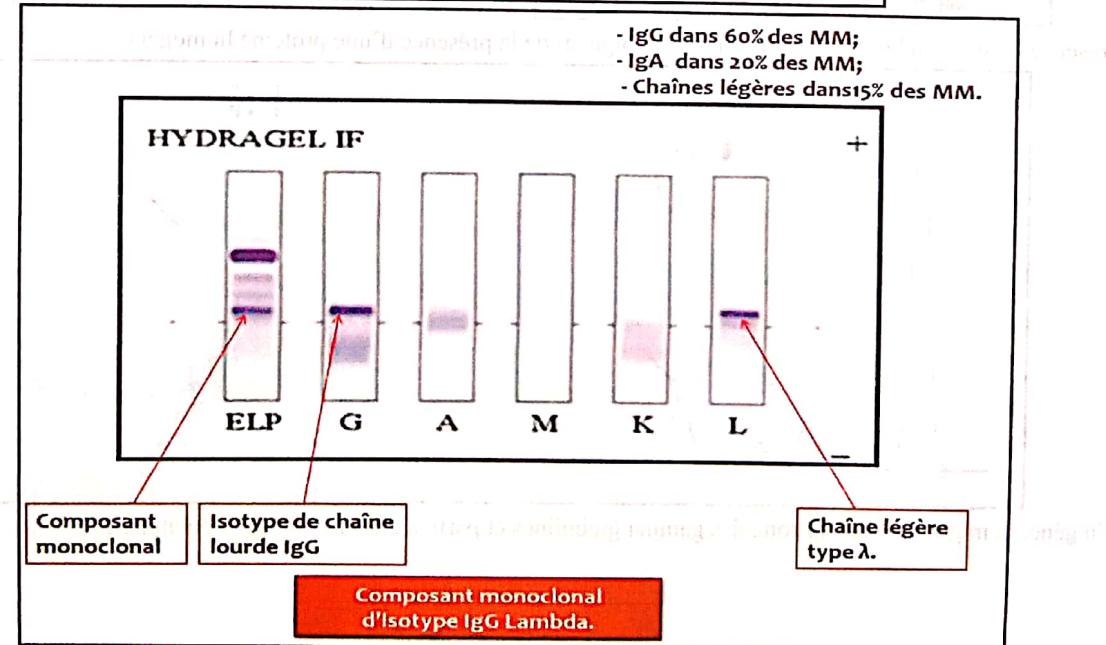
- ✓ Immunoélectrophorèse normal



- ✓ Immunofixation normale



- IgG dans 60% des MM;  
- IgA dans 20% des MM;  
- Chaînes légères dans 15% des MM.



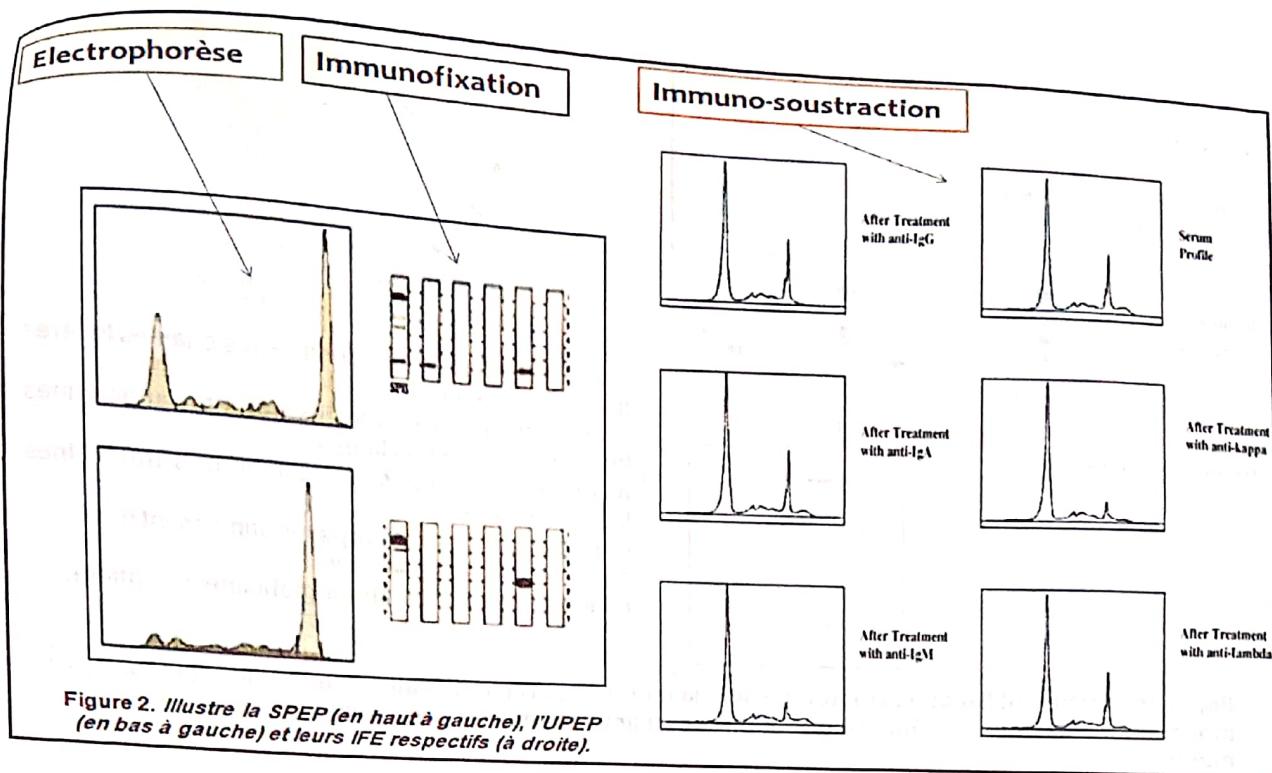


Figure 2. Illustre la SPEP (en haut à gauche), l'UPEP (en bas à gauche) et leurs IFE respectifs (à droite).

### ❖ 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.

**Protéinurie de Bence Jones:** Chaînes légères libres sous formes de monomères, dimères ou tétratamères retrouvées au niveau des urines. C'est le même type que la chaîne légère du composant monoclonal sérique.

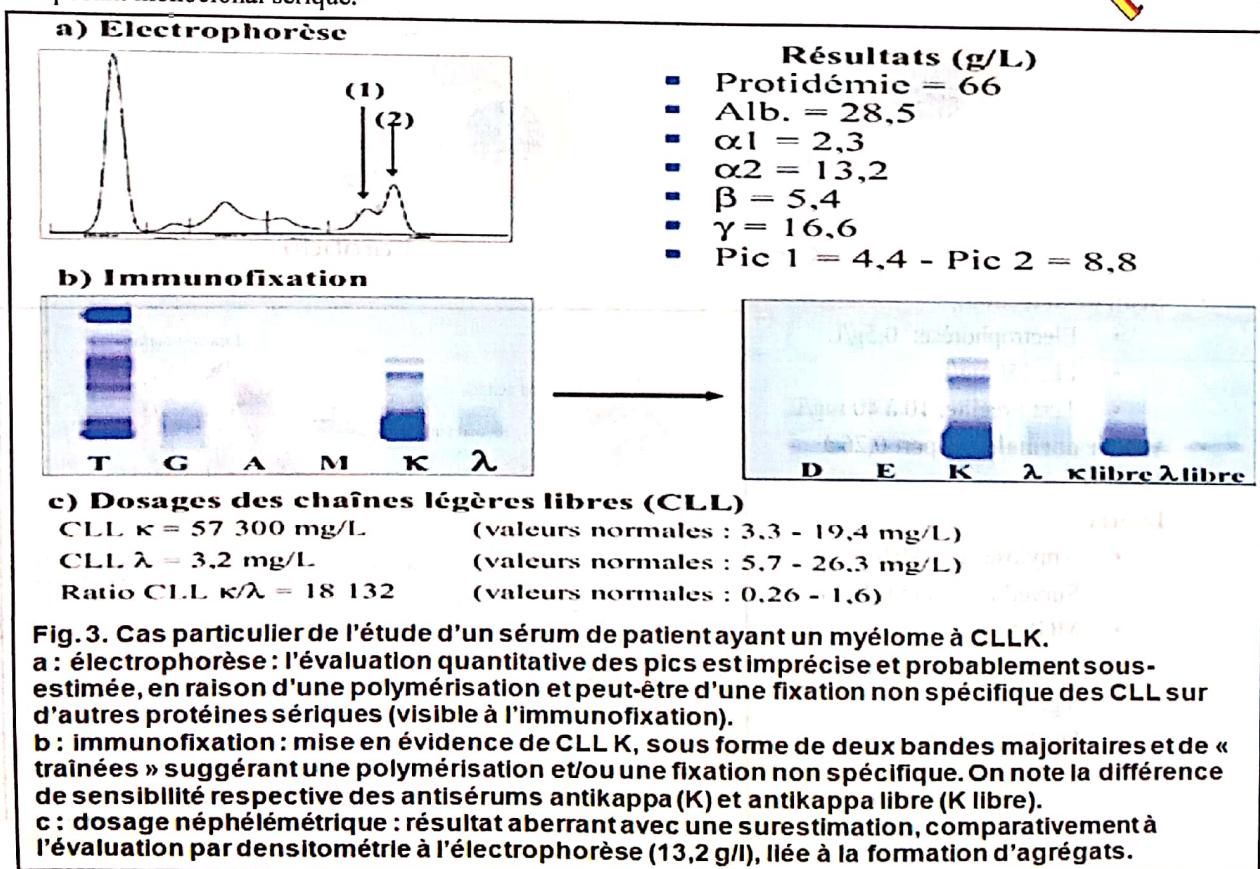
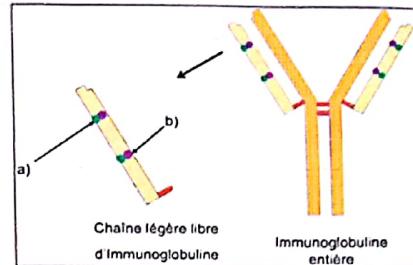
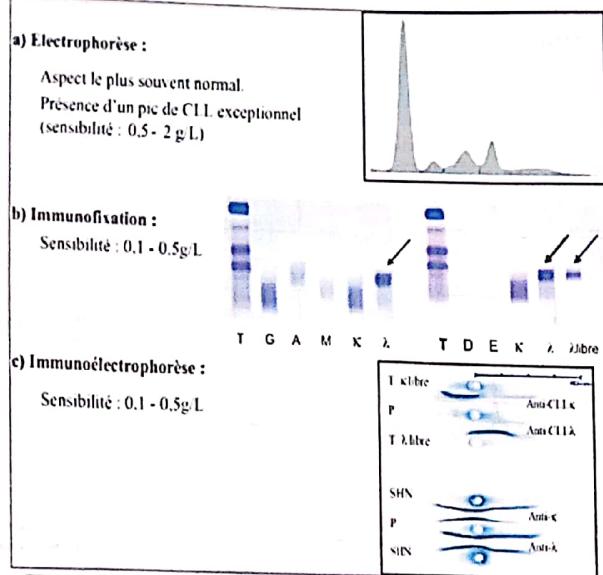


Fig. 3. Cas particulier de l'étude d'un sérum de patient ayant un myélome à CLLK.

a : électrophorèse : l'évaluation quantitative des pics est imprécise et probablement sous-estimée, en raison d'une polymérisation et peut-être d'une fixation non spécifique des CLL sur d'autres protéines sériques (visible à l'immunofixation).

b : immunofixation : mise en évidence de CLL K, sous forme de deux bandes majoritaires et de « traînées » suggérant une polymérisation et/ou une fixation non spécifique. On note la différence de sensibilité respective des antisérum antikappa (K) et antikappa libre (K libre).

c : dosage néphélémétrique : résultat aberrant avec une surestimation, comparativement à l'évaluation par densitométrie à l'électrophorèse (13,2 g/l), liée à la formation d'agrégats.

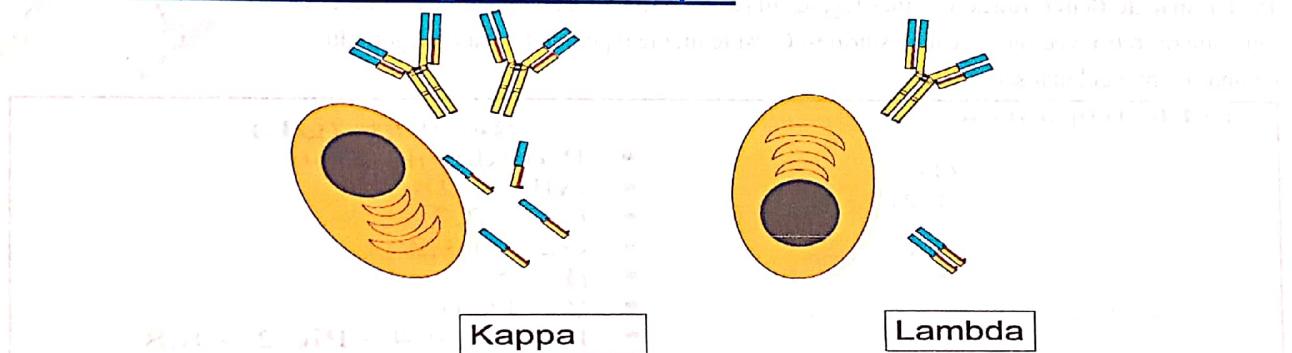


**Fig. 1. Identification ou dosage des chaînes légères d'immunoglobuline.**  
**a :** épitopes reconnus par les anticorps antichaînes légères « libres et/ou liées ».  
**b :** épitopes reconnus par les anticorps antichaînes légères « libres » uniquement. Ces anticorps reconnaissent des déterminants antigéniques masqués lorsque l'immunoglobuline est entière.

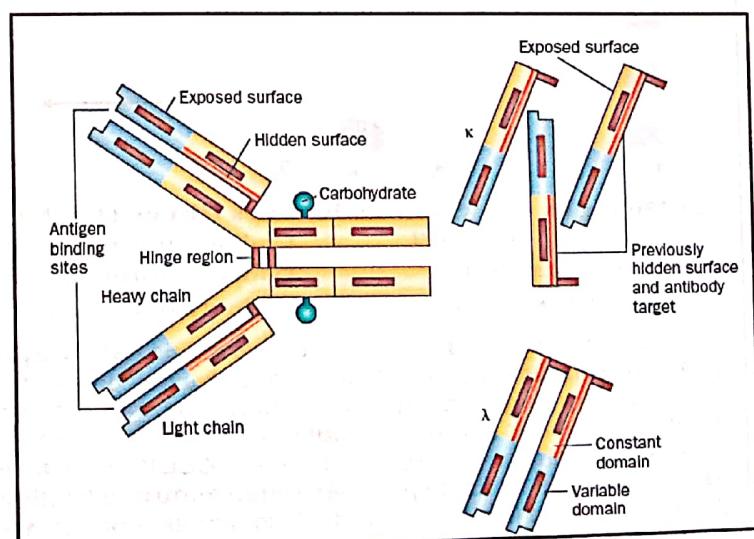
**Fig. 2. Techniques utilisées au laboratoire pour la recherche et l'identification d'une immunoglobuline monoclonale. Exemple de l'étude d'un sérum contenant des chaînes légères libres lambda monoclonales.**

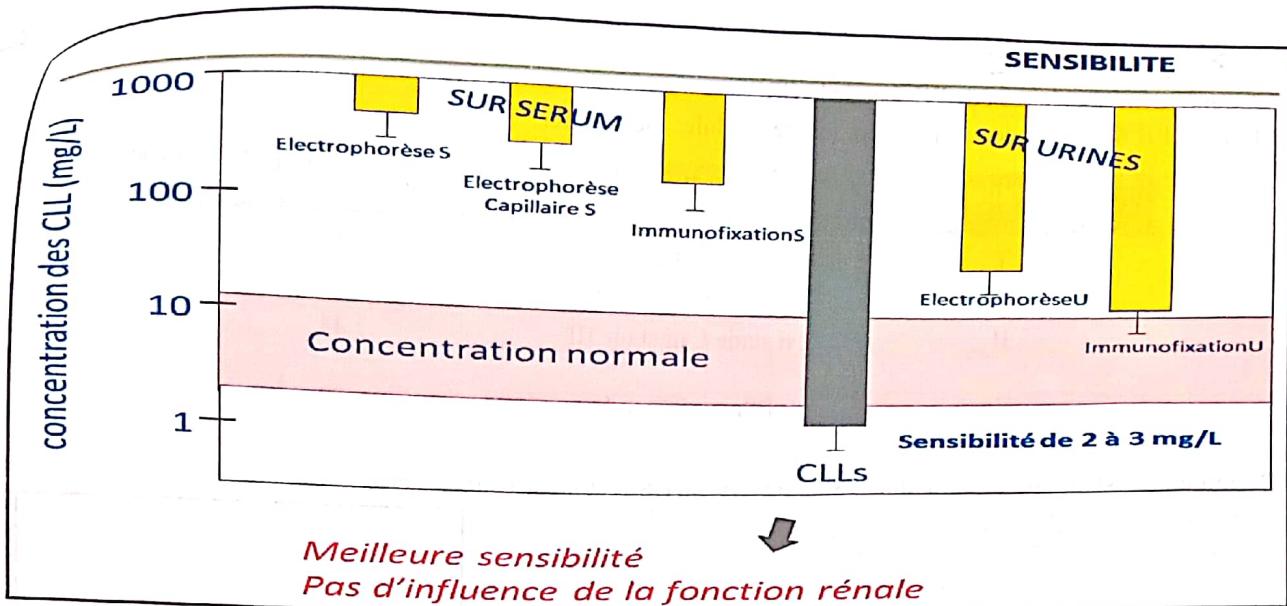
- a :** absence d'anomalies décelables à l'électrophorèse.
- b :** présence d'une anomalie avec l'antisérum antilambda « libres et liées ». Identification des chaînes légères libres sur une autre immunofixation avec les antisérum anti-IgD, anti-IgE et anti-CLL lambda.
- c :** légère anomalie visible avec l'antisérum antichaînes légères libres lambda (anti-CLL X) et antichaînes légères lambda libres et liées (anti-X). T = témoin. P = patients. SHN = sérum humain normal.

### ❖ Dosage des chaînes légères libres sériques



- Seuil de détection:**
  - Electrophorèse: 0,5g/L
  - I.E.: 150mg/L
  - Test Freelite: 10 à 40 mg/L
- Valeur normale:** rapport 0.26 à 1.65.
- Intérêt:**
  - Amylose AL : 99%
  - Surveillance du myélome;
  - MGUS;
  - Dc du myélome à chaînes légères;
  - Dc du myélome oligosécrétant.

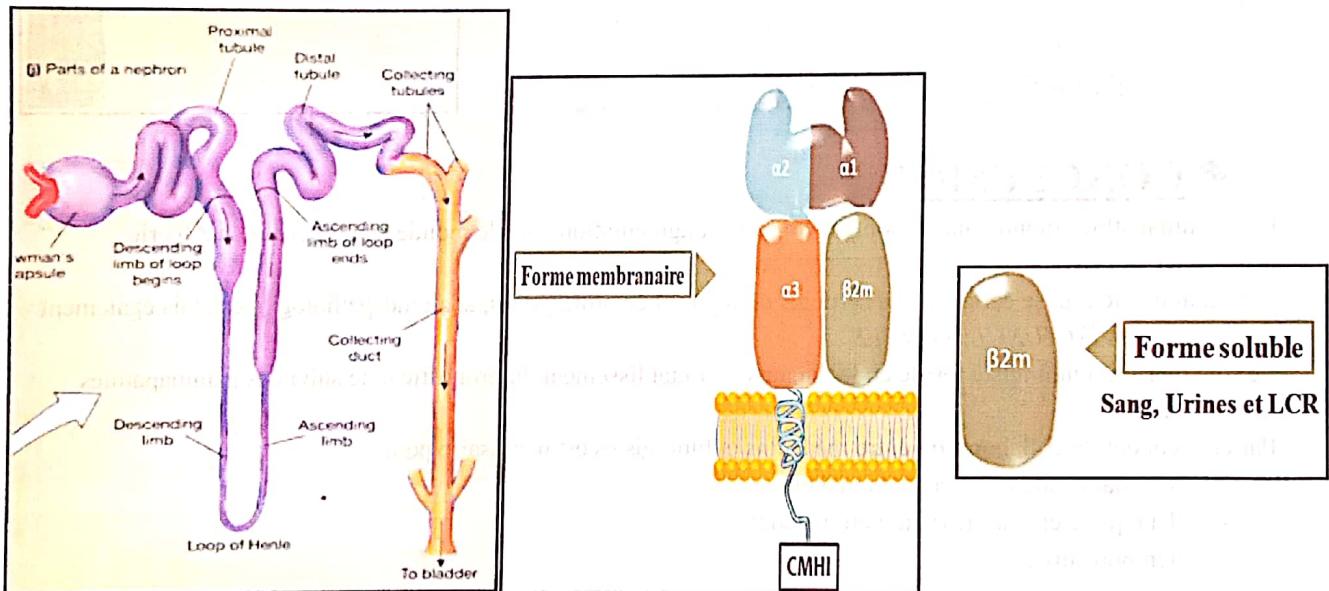




#### ✚ **β2-microglobuline:**

- Polypeptidique de 11,8 kDa, formé de 99 a.a
- Sécrétée par les cellules nucléées de l'organisme
- Codée par un gène non polymorphe localisé sur le chromosome 15
- Demi-vie est estimée à 100 minutes
- Filtration glomérulaire et réabsorption au niveau de tubule proximal

→ Existe sous deux formes:



#### ✚ **β2-microglobuline: Intérêts:**

→ Marqueur tumoral et index d'évolutivité et de pronostic dans différentes maladies.

Dans les pathologies rénales :

- β-2M urinaire est un marqueur de tubulopathie;
  - β-2 microglobuline sérique:
    - est fonction de la filtration glomérulaire;
    - pourrait permettre une évaluation des fonctions rénales chez le fœtus;
    - s'accumule au cours de la progression de l'insuffisance rénale chronique;
    - impliquée dans la pathogénie de l'amylose des dialysés;
    - reflète la masse tumorale.

#### **Remarque:**

Non interprétable en cas d'atteinte rénale.

## ❖ Albuminémie:

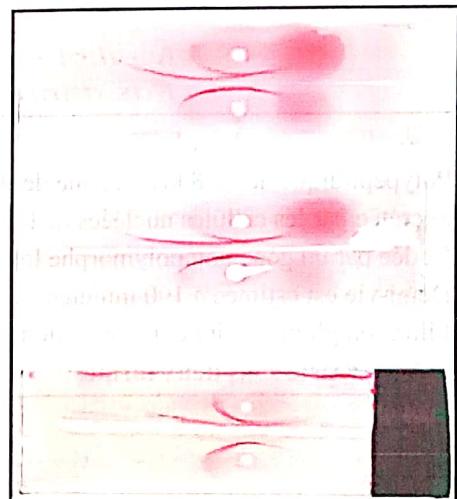
- Paramètre inverse du taux de l'IL6 et de la CRP;
- Taux de l'IL6 est un index de prolifération des cellules médullaires.

Stade	Définition	Survie médiane (mois)
I	$\beta2m < 3,5 \text{ mg/L}$ $\text{Et albumine} \geq 35 \text{ g/L}$	62
II	Ni stade I, ni stade III	44
III	$\beta2m \geq 5,5 \text{ mg/L}$	29

Définition des stades de l'International Staging System (ISS) et impact sur la survie

### • Maladies des chaînes lourdes:

- syndromes immunoprolifératifs caractérisés par la production d'Ig monoclonaies incomplètes sous forme de chaînes lourdes délestées sans chaînes légères
- électrophorèse le plus souvent normale ( $\text{Ig} < 1 \text{ g/L}$ )
- diagnostic sur l'immunoélectrophorèse ou l'immunofixation
- trois types:
  - maladie des chaînes lourdes alpha: la plus fréquente; sujets jeunes du pourtour méditerranéen; tableau de malabsorption intestinale sévère
  - maladie des chaînes lourdes gamma: présentation de type lymphome
  - maladie des chaînes lourdes mu: très rares



## ◆ CONCLUSION

Les gammapathies monoclonales sont en constante augmentation dans le monde en général et en Algérie précisément;

Leur diagnostic repose certes sur des critères cliniques, hématologiques, anatomo-pathologiques mais également sur des critères **IMMUNOLOGIQUES**.

Le rôle de l'immunologue réside en le diagnostic, l'établissement du pronostic et le suivi des gammapathies monoclonales.

Par conséquent, la collaboration entre médecins et biologistes est nécessaire pour:

- Un diagnostic précoce de la maladie;
- Une prise en charge rapide du malade;
- Un bon suivi.