

Immunoglobulinopathies monoclonales

I – DEFINITION :

Les Gammopathies monoclonales regroupent un ensemble de maladies caractérisés par une prolifération lymphocytaire ou plasmocytaire monoclonale avec la capacité de produire une immunoglobuline homogène ou l'un de ses constituants qui seraient détectés dans le sérum et /ou les urines.

La présence, le taux du composant mono clone et l'iso type d'Ig ont une grande importance dans le diagnostic, l'évolution et le traitement de la maladie.

II- RAPPEL PHYSIOLOGIQUE :

La génération de lymphocytes B s'effectue en deux étapes :

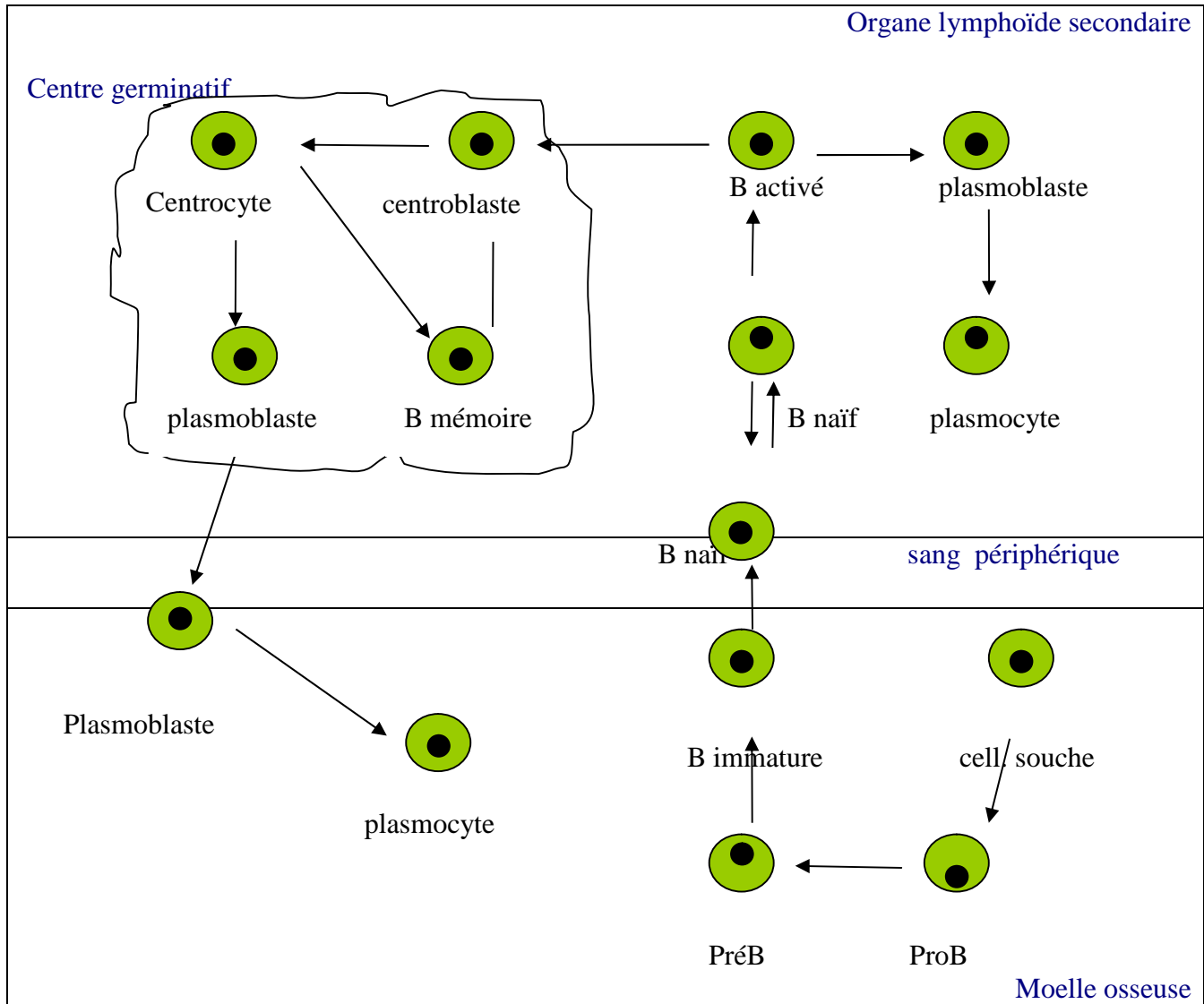
- la moelle osseuse (indépendamment de l'antigène).
- les organes lymphoïdes secondaires.

Les lymphocytes B sont issus d'une cellule souche commune de deux lignées lymphoïde et myéloïde (CD34+ CD19- CD38-). Les cellules exprimant le CD19 s'engagent dans la lignée lymphoïde B (Pro B ou CD19+ CD34+). Les Pro B se transforment en Pre B (CD34+ , CD19+, CD10+) lorsque ses gènes codant pour les chaînes lourdes des Ig subissent un réarrangement des parties variables avec l'expression des chaînes lourdes mu (μ) dans le cytoplasme. Les Pre B se transforment en B immatures après le réarrangement des gènes codant pour les chaînes légères et l'expression des IgM membranaires. Les B immature quittent le compartiment médullaire en gagnant la circulation sanguine ce qui leur permet d'exprimer ainsi les IgD de surface. Les lymphocytes B matures (IgM+, IgD+) vont peupler les organes lymphoïdes secondaires.

Les lymphocytes B naïfs peuvent regagner la circulation sanguine si ils ne subissent aucune activation cellulaire où leur demi vie est de quelques semaines. Après leur activation antigénique, une partie se différencie en plasmocytes extra folliculaires, l'autre partie entre dans le centre germinale en se transformant en centroblastes qui se divisent d'une façon importante sans exprimer les Ig de surface et c'est à ce stade que s'effectuent la commutation iso typique et les mutations somatique pour produire des Ig à forte affinité. Les centroblastes se transforment en centrocytes exprimant les Ig de surface. Les cellules exprimant des Ig de faible affinité meurent par apoptose, et celles exprimant des Ig de forte affinité se transforment en lymphocytes B mémoire ou en plasmoblastes, ces derniers vont se loger dans la moelle osseuse et se transforment en plasmocytes.

Ces plasmocytes produisent la plupart des Ig sériques. Les lymphocytes B subissent une migration continue dans différents compartiments qui est sous le contrôle de deux groupes moléculaires :

- Molécules d'adhésions
- Facteurs chimiotactiques



III- CLASSIFICATION :

Les gammopathies monoclonales sont classées en 3 catégories principales.

- 1- Maladies dues aux anomalies plasmocytaires.
 - myélome multiple
 - myélome asymptomatique
 - plasmocytome solitaire
 - POEMS
- 2- Maladies dues aux anomalies lymphocytaires
 - Macroglobulinémie de Waldenström
 - Maladies de chaînes lourdes
- 3- Anomalies dues à l'infiltration et au dépôt protéiques
 - Amylose AL
 - Maladies de chaînes légères des Ig
- 4- Anomalies diverses :
 - Gammopathie à signification indéterminée (MGUS)

IV – PATHOGENIES DE GAMMAPATHIES MONOCLONALES :

A : MALADIES DUES AUX ANOMALIES PLASMOCYTAIRES :

1- MYELOME MULTIPLE :

a- Définition: le myélome multiple ou maladie de Kahler est une hémopathie maligne développée à partir d'un clone lymphoïde B aboutissant à une prolifération monoclonale de plasmocytes dans la moelle osseuse avec la production d'une Ig monoclonale le plus souvent. Elle atteint 2 à 3/100 000 habitant en Europe et aux états unis 13 000 américains sont touchés par an. Elle est rare chez les sujets de moins de 40 ans et l'âge moyen est de 65 ans. La survie moyenne est de 3 ans.

b- Physiopathologie :

Il semble que l'origine du clone plasmocytaire monoclonal est un lymphocyte B mémoire des follicules lymphoïdes. La cellule clonale circule dans le sang et va se loger dans la moelle osseuse par homing où elle prolifère sous l'effet de cytokines et de facteurs de croissances dont les plus importants l'IL6 et l'IL1B. L'IL6, en plus de son action sur la cellule mylomateuse, active aussi les ostéoclastes qui sont responsables de la résorption osseuse.

c- Clinique :

- Douleurs osseuses (chez 2/3 de cas) localisées surtout au niveau du dos, thorax et les extrémités des os longs
- Entassement vertébral
- fractures spontanées (col du fémur, cotes...)
- compression nerveuse (sciatalgie, névralgie)
- neuropathies périphériques.
- néphropathie :
- syndrome néphrotique → protéine de Bence Jones
- insuffisance rénale → hypercalcémie
- Infections
- Anémie, thrombopénie ; leucopénie, pan cytopénie
-

d- Diagnostic positif :

- Infiltration médullaire par des plasmocytes monoclonaux > 10%
- Sécrétion d'un composant monoclonal détectable dans le sérum et/ou les urines.
- Lésions ostéolytiques déterminées par radiographie)

Il existe deux cas posent problème de diagnostic :

- myélome non sécrétant
- myélome à chaîne légère

Infiltration plasmocytaire :

Le plasmocyte (Pc) exprime CD38 et CD138

- Pc normaux CD19+ CD 56-
- Pc myélomateux CD19- CD 56+

2- MYELOME ASYMPTOMATIQUE :

Environ de 15% de malades avec un myélome multiple ne présentent pas des signes cliniques évocateurs ; le diagnostic se fait d'une façon fortuite suite à une VS accélérée ou à un pic monoclonal à l'électrophorèse de protéines sériques. Il est caractérisé par une plasmocytose médullaire qui est > 10% et d'un taux du composant mono clonal > 30 g/l environ.

Avec l'absence : d'hypercalcémie, d'anémie, de lésions osseuses et d'insuffisance rénale.

3-PLASMOCYTOME SOLITAIRE : le diagnostic de cette maladie est histologique en mettant en évidence des plasmocytes tumoraux. Elle est reconnue par la résorption d'une seule aire osseuse. Dans 1/3 des cas nous pouvons trouver un composant monoclonal mais à un taux très faible. 55 % de malade développent un myélome multiple après environ de 3 ans , et la survie dépasse 10 ans le plus souvent.

4- SYNDROME POEMS: Myélome osteosclerotique, caractérisé par: Poly neuropathies, Organomégalies, Endocrinopathies, M-proteine (composant monoclonale d'Iso type IgG ou IgA dans 75 % des cas) et une pigmentation cutanée (Skin change). La majorité des malades présente une sclérose osseuse. La moitié des malades présente une HPMG , mais la SPMG et les adénopathies sont rares. Les

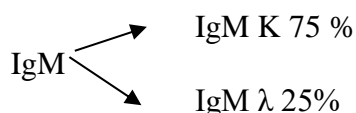
endocrinopathies sont présentées par la gynécomastie et l'hypotrophie testiculaire. On note une absence d'anémie et de thrombopénie avec une plasmocytose d'environ de 5%. La plupart des composant monoclonaux sont d'iso type IgA λ
La moyenne de survie est de 5 ans.

B - MALADIES DUES AUX ANOMALIES DE LYMPHOCYTES :

1 – MACROGLOBULINEMIE DE WALDENSTROM (MGW):

a- Définition : c'est une prolifération clonale maligne de lymphocytes bien différenciés avec caractéristiques de plasmocytes en produisant une IgM monoclonale. Ainsi une infiltration lymphoïde médullaire, le plus souvent polymorphe lymphoplasmocytaire.

L'âge moyen des malades est de 65 ans. Cette maladie touche 3 000 américains /an avec sex ratio 2-3 homme / 1 femme.



b- Physiopathologie :

Au cours de MGW, le clone lymphocytaire B proliféré et mûrit de manière le plus souvent parallèle. Le lymphocyte B tumoral conserve sa capacité de maturation en plasmocytes. Ce qui explique l'infiltration lymphoïde polymorphe (lymphocyte, lymphoplasmocyte, plasmocyte).

Le composant monoclonal IgM intervient dans la physiopathologie de la maladie par la formation de la cryoglobulinémie de type I ou II ou par son activité anticorps.

c- Clinique :

les manifestations cliniques sont le conséquences de :

- Infiltration lymphocytaire
- Macroglobulinémie

- ❖ Adénopathies, SPMG, HPMG
- ❖ Syndrome d'hyperviscosité :
 - Héorragies de muqueuses (épistaxis , gingivorragie...)
 - Syndromes neurologiques (céphalé, déficit moteur, S^d Confusionnel)
- ❖ Insuffisance médullaire : -
 - Anémie
 - thrombopénie
 - leucopénie
- ❖ Cryoglobulinémie (I, II)
 - S^d néphrotique
 - Atteintes vasculaires (cutanées)
- ❖ Activité AC
 - Anti-myéline, anti-cardiolipines, anti VIII ... etc

d- Diagnostic :

- IgM monoclonale
- S^d de prolifération lymphocytaire

2- MALADIES DE CHAINES LOURDES LIBRES (MCL) : Ce sont des maladies caractérisées par une prolifération lymphoplasmocytaire avec une production d'une protéine monoclonale consistant en une chaîne lourde incomplète. On connaît actuellement trois variétés de MCL correspondant aux trois principales classes des immunoglobulines : α , γ et μ .

a- Maladies de chaîne lourde γ : C'est une prolifération lymphoplasmocytaire avec infiltration lymphoïde polymorphe ganglionnaire et médullaire. Elle affecte les sujets âgés avec une moyenne de 65

ans, comme elle peut toucher les sujets moins de 20 ans. Le Sex ratio, 55 % des malades sont des hommes. Cliniquement, on note une HPMG, SPMG et des adénopathies. On peut observer des manifestations auto immunes (anémie hémolytique, lupus, PR, S^d Sec, vascularité, thyroïdite...etc.). Biologiquement, elle est caractérisée par la présence de chaînes lourdes γ libres dans le sérum et les urines concentrées avec absence de protéine de Bence Jones. Cette chaîne lourde présente des délétions des acides aminés du domaine CH1 et une partie de la région variable.

b- Maladie de chaînes lourdes α (lymphome méditerranéen) :

Elle constitue la MCL la plus fréquente et touche les malades entre les vingtaines et les trentaines.

60 % des malades sont des hommes

caractérisée par une infiltration lymphoplasmocytaire mésentérique.

cliniquement : elle est caractérisée par :

- manifestations digestives : malabsorption, diarrhée chronique, chute de poids, douleur abdominale, occlusion intestinale et des fois perforation.
- manipulations respiratoires : ne sont pas fréquentes
 - généralement, absence d'adénopathie, SPMG, HPMG

biologiquement :

- absence de protéine de Bence Jones
- Présence de chaînes lourdes α libre dans le liquide jéjunal et dans le sérum.
 - Sans traitement, le pronostic est fatal mais certains malades répondent bien à l'antibiothérapie.

c- Maladie de chaîne lourde μ :

Elle est caractérisée par la présence d'une chaîne lourde μ libre. Elle est associée à un processus lymphoprolifératif chronique principalement LLC et les lymphomes. La présence de protéine de Bence Jones est observée chez 2/3 de cas, et principalement d'iso type Kappa. Au myélogramme on note une augmentation de lymphocytes, plasmocytes et de lymphoplasmocytes. Les lésions osseuses ne sont pas rares et la moyenne de survie est de 2 ans.

C- ANOMALIES DUES AUX DEPOT ET A L'INFILTRATION PROTEIQUE :

1- Amylose AL (Amylose primaire)

a- Définition : l'amylose est définie par des dépôts extracellulaires de matériel protéique, dont les caractéristiques tinctoriales Et ultra structurales sont remarquables.

- Coloration par le rouge Congo
- Aspect biréfringent vert -jaune en lumière polarisée.

Les dépôts tissulaires d'amylase apparaissent organisés en structures fibrillaires caractéristiques. Aux fibrilles s'associe la protéine AP (pentagonale) qui est la SAP.

Les fibrilles amyloïdes dans AL consistent en chaîne légère monoclonale intacte ou en une partie variable. L'iso type de chaînes légères le plus fréquent est λ que K. (2/1). 2000 américains sont atteints chaque année. L'âge moyen de malades atteints est 65 ans et 2/3 sont des hommes.

20 % des cas s'associent avec un myélome multiple ou la maladie de Waldenström.

b- Physiopathologie :

- catabolisme de précurseur par le système réticulo-endothélial en fragments peptidiques susceptibles d'être polymérisés en fibrilles amyloïdes (chaînes légères).
- l'association de la SAP.

Ceci se déroule dans différents organes.

c- Clinique :

les signes cliniques se varient selon les organes touchés.

- Syndrome néphrotique, Hématurie, HTA évoluant en une insuffisance rénale.
- HPMG en 20 % des cas
- SPMG en 5% des cas
- Purpura, surtout au niveau de la face et la nuque
- Atteintes cardiaques (péricardite, cardiomyopathies...)

d- Diagnostic :

- Aspiration de la graisse sous cutanée, puis coloration avec le rouge congo.
- Utilisation de l'antisérum pour déterminer l'iso type.

e- Traitement :

Il n'existe pas un traitement satisfaisant :

- Colchicine prévient l'amylose surtout au cours de la maladie périodique
- Traitement chirurgical.
- DMSO (di méthyle sulfoxyde) limite le dépôt des fibrilles
- Traitement de syndromes lymphoprolifératifs.

2- Maladies à dépôts de chaînes légères d'immunoglobulines (LCDD) : elles sont définies par la présence dans les tissus de dépôts amorphes extracellulaires. Ces dépôts se diffèrent de la substance amyloïde par leurs propriétés tinctoriales et leur aspect granuleux. Ces dépôts contiennent de chaînes légères monoclonales, le plus souvent sont d'iso type kappa. Elles touchent les malades à un âge moyen de 55 ans avec une incidence de 100 cas par an chez les américains. Deux tiers des cas sont associés à des myélomes ou aux maladies de Waldenström.

Clinique :

- Atteinte rénale étant constante et caractérisée par :
Protéinurie, Syndrome néphrotique, Insuffisance rénale
- Atteinte hépatique : HPMG, insuffisance hépatocellulaire
- Atteinte cardiaque : cardiomégalie
- Autres : oculaire, splénique, cutanée, thyroïdienne

D – AUTRES ANOMALIES

1-GAMMAPATHIE MONOCLONALE A SIGNIFICATION INDETERMINEE (MGUS): Environ de 2% de sujets normaux âgés de plus de 60 ans possèdent un composant monoclonale à un taux très faible.

Critères de diagnostic :

- Taux du composant monoclonale est inférieur à 25 g/l
- Plasmocytose médullaire est inférieur à 10%
- Taux de la protéine de Bence Jones est très faible
- Absence de lésions osseuses
- Taux des autres classes d'immunoglobulines sont diminués chez 25% des cas

La MGUS exige une surveillance et évolue vers :

- myélome multiple, MGW ou amylose
- mort par des causes indéterminées

2-GAMMAPATHIE LIEE AU TRANSPLANT : suite à une transplantation allo génique de sujets ayant subi un traitement immunosuppresseur intensif, 50% de ces malades développent une gammapathie monoclonale. L'iso type le plus fréquent est IgG à un taux faible.

V – DIAGNOSTIC :

❖ Radiographique :

- lésions osseuses (géodes, fractures ...)

❖ Biochimique :

- bilan phosphocalcique (hypercalcémie)
- urémie, créatininémie : fonction rénale
- protidémie et protéinurie
- fonction hépatique (TGP, TGO, gamma GT)

❖ Hémobiologique

- FNS (hématies, leucocytes, plaquettes, hémoglobine)
- Vitesse de sédimentation
- Bilan d'hémostase
- Myélogramme
- Taux de plasmocytes médullaires
- Infiltration (lymphoplasmocytaire)
- Viscosité sanguine
- Frottis sanguin
- Équilibre leucocytaire
- Rouleaux sanguins

❖ Immunologique

- Electrophorèses de protéines sériques :
 - Pic monoclonal dans la région alpha 2- gamma, cas de composant monoclonal entier
 - Hypo gammaglobulinémie (cas de myélome non sécrétant ou myélome à chaîne légères)
- Dosage pondéral des immunoglobulines par l'immunonéphélométrie ou par l'immunodiffusion radiale simple (technique de Mancini) en déterminant le taux du composant monoclonal et taux des autres iso types ainsi le dosage des chaînes légères kappa et lambda avec établissement du rapport κ/λ qui varie entre 1.5 et 2
- Immunoélectrophorèse ou immuno-fixation de protéines sériques en déterminant l'iso type du composant monoclonal
- Recherche de la cryoglobulinémie surtout au cours de MGW
- Protéinurie de 24 heures
- Electrophorèse des urines concentrées
- Recherche de protéine de Bence Jones qui se caractérise par sa précipitation dans un milieu acide PH3 à une température entre 55° c et 60° c et sa dissolution à 80°c et 100°c.

VI – TRAITEMEN :

Chimiothérapie

Alkylants : cyclophosphamide , melphalan

Corticoides : prédnisone

Quant le malade est réfractaire aux alkylants on associe : vincristine,doxobucine et prédnisone

Immunothérapie :

Interféron alpha, seul ou en association avec chimiothérapie

Transplantation autologue ou allogénique de la moelle osseuse

Action sur la protéine BCL2 (protéine antiapoptotique) en utilisant des oligonucléotides antisens (ONS) , ce sont des fragments de DNA utilisés pour hybrider le RNA cible , le complexe ONS-RNA sera dégradé par le RNase

Traitement de complication

Hyperviscosité : plasmaphérèse (MGW)

Lésions osseuses : inhibition de l'activité ostéoclastique par les Biphosphonates