

Les immunoglobulinopathies monoclonales

I- Définition

Les immunoglobulinopathies ou gammopathies monoclonales sont des affections caractérisées par une prolifération incontrôlée, de type lymphocytaire, plasmocytaire ou lymphoplasmocytaire, bénigne ou maligne d'un clone de cellule B produisant en quantité variable une population homogène d'immunoglobulines (paraprotéine, Immunoglobuline monoclonale, composant monoclonal, protéine M (M=myélomateuse)) retrouvées dans le sérum, les urines ou les deux.

Le composant monoclonal peut être une immunoglobuline complète ou un fragment d'Ig ;

- des chaînes lourdes tronquées sans chaînes légères.
- des chaînes légères seules ayant un poids moléculaire anormalement bas ou élevé

II- Nosologie des gammopathies monoclonales

Une paraprotéine est retrouvée dans trois situations différentes :

- Des immunoglobulinopathies monoclonales malignes.
- Des immunoglobulinopathies monoclonales associées à une pathologie non lymphoïde.
- Des immunoglobulinopathies monoclonales de signification indéterminée (GMSI/ MGUS).

1- *Les gammopathies monoclonales malignes*

Renferment les dyscrasies plasmocytaires résultant d'une transformation tumorale plasmocytaire et certains syndromes lymphoprolifératifs B résultant d'une transformation tumorale d'un lymphoplasmocyte.

Dyscrasies plasmocytaires

- Myélome multiple
- Myélome non sécrétant
- Leucémie à plasmocyte
- Plasmocytome solitaire médullaire
- Plasmocytome solitaire extramédullaire
- Syndrome POEMS (Polyneuropathie, Organomégalie, Endocrinopathie, Dysglobulinémie monoclonale, anomalies cutanées)
- Amylose AL primaire

Macroglobulinémie de Waldenström

Syndromes lymphoprolifératifs malins

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

Maladies des chaînes lourdes (MCL)

- MCL gamma
- MCL alpha
- MCL mu

2- Les gammopathies monoclonales associées à une pathologie non lymphoïde

Certaines pathologies s'accompagnent d'une transformation tumorale d'un clone lymphocytaire B conduisant à l'installation secondaire d'une gammopathie monoclonale transitoire ou permanente. Parmi ces maladies, on cite :

- Les infections virales aiguës ou chroniques (CMV, EBV, VIH, HCV, HBV), bactériennes profondes prolongées (ex : endocardite, ostéomyélite, salmonellose) ou parasitaires,
- Les maladies auto-immunes (lupus systémique, polyarthrite rhumatoïde, vascularites, cirrhose hépatique),
- Les hépatopathies chroniques quelle que soit leur étiologie (auto-immune, virale, nutritionnelle,..),
- Les déficits immunitaires,
- Les néoplasies,

Il faut noter également, qu'une immunoglobulinopathie monoclonale peut survenir après une transplantation.

3- Les gammopathies monoclonales de signification indéterminée (GMSI)

Ces pathologies sont caractérisées par la présence d'une immunoglobuline monoclonale seule, non accompagnée de manifestations cliniques. Elles sont de découvertes fortuites et nécessitent une surveillance car elles peuvent évoluer vers une pathologie maligne.

III- Le Myélome multiple

1- Définition

La maladie de Kahler ou le myélome multiple (MM) est une lymphopathie maligne B. Il s'agit d'une prolifération maligne d'un clone plasmocytaire qui siège dans la moelle osseuse produisant d'une manière incontrôlée et exagérée soit une immunoglobuline monoclonale complète soit des chaînes légères libres.

2- Epidémiologie

La maladie de Kahler est la plus fréquente des hémopathies malignes. Elle touche les sujets âgés de plus de 60 ans (moyenne d'âge au diagnostic 66-70 ans), et plus souvent de sexe masculin (sex-ratio de 3H/2F).

L'étiologie de la maladie est inconnue. Toutefois, l'exposition aux radiations ionisantes, l'usage des insecticides et des benzènes, et certains facteurs génétiques semblent être incriminés.

3- Manifestations clinicobiologiques

Les signes cliniques qui révélateurs d'une maladie de Kahler sont :

- Les atteintes osseuses sont le plus souvent révélatrices. Il peut s'agir de douleurs osseuses ou rachidiennes persistantes non calmées par le repos ou les antalgiques, fractures des os longs, tassements vertébraux..
- Signes neurologiques compressifs médullaires ou radicalaires
- Signes d'insuffisance rénale aigue
- Signes d'hypercalcémie
- Infections bactériennes récurrentes ou persistantes
- Déficit neurosensoriel non expliqué (syndrome d'hyperviscosité) qui est rarement décrit.

Le diagnostic peut être évoqué également devant les signes biologiques suivants :

- VS accélérée avec CRP normale
- Anémie normochrome, normocytaire arégénérative
- Hyperprotidémie
- Hypogammaglobulinémie
- Hypercalcémie
- Hypercréatininémie
- Présence d'un pic d'allure monoclonal à l'électrophorèse des protéines sériques

4- Origine de la cellule tumorale

L'origine du clone tumoral semble être un plasmocyte de longue durée de vie siégeant au niveau de la moelle osseuse. L'étiologie de la transformation tumorale est inconnue. Toutefois, plusieurs anomalies génétiques sont décrites. Elles peuvent être des translocations comme t(11;14), t(4;14), t(14;16), ou délétion del(17p) ou trisomie. Les translocations conduisent à la juxtaposition des promoteurs des gènes des chaînes lourdes des Ig (chr 14) et un oncogène donné sur les chromosomes impliqués (11, 4, 16,...) ce qui résulte en l'immortalisation du plasmocyte. Une étape de prolifération suit conduisant à la production en quantité importante d'une immunoglobuline monoclonale retrouvée dans le sang.

La prolifération plasmocytaire médullaire et l'immunoglobuline monoclonale sont responsables de perturbations à l'origine des signes clinico-biologiques observés.

Ces perturbations peuvent être résumées en trois points essentiels :

- un envahissement de la moelle osseuse par le clone malin conduisant à une hypovolemie aplasie médullaire.
- une augmentation de la résorption osseuse.
- une accumulation des immunoglobulines monoclonales au niveau sanguin.

Il est important de noter que les clones non malins de LB continuent à sécréter des immunoglobulines polyclonales ce qui se traduit par la présence de deux populations d'immunoglobulines ; Ig monoclonale et les Ig polyclonales. Avec le temps, et en fonction de l'état immunitaire du patient et du stade de l'évolution de la maladie, une hypogammaglobulinémie polyclonale peut s'installer.

5- Diagnostic

Le diagnostic de la maladie de Kahler repose sur un ensemble de critères biologiques, cliniques et radiologiques. Le groupe de travail international sur le myélome multiple (IMWG) a mis à jour en 2014 les critères diagnostiques du myélome multiple qui sont :

- Une plasmocytose médullaire $\geq 10\%$, ou présence d'un plasmocytome solitaire médullaire ou extramédullaire
- Une Ig monoclonale au niveau du **sang** quel que soit son titre. Ce critère n'est pas obligatoire, avec un ou plusieurs éléments définissant le myélome (EDM)

Les EDM comportent d'une part les critères CRAB classiques (selon l'ancienne définition) qui sont l'hypercalcémie, l'atteinte rénale, l'anémie et l'atteinte osseuse et d'autre part trois biomarqueurs spécifiques qui sont une plasmocytose médullaire monoclonale $\geq 60\%$, un ratio de chaînes légères libres impliquées (monoclonales)/ chaînes légères libres non impliquées ≥ 100 et la présence d'une ou plusieurs lésions focales à l'IRM.

Il faut savoir que pour les critères CRAB, au moins un est requis et pour les biomarqueurs spécifiques au moins un est requis.

6- L'histoire naturelle de la maladie

La maladie de Kahler semble s'installer suite à des états pré-myélomes qui sont deux ; la gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) et le myélome indolent ou asymptomatique (smoldering myeloma). La définition de ces différents états est résumée dans le tableau 1.

Tableau 1: Caractéristiques définissant les états pré-myélome et le myélome multiple symptomatique

	MGUS	Myélome indolent	Myélome multiple
Proportion des plasmocytes médullaires	<10%	Entre 10-60% Et/ou	≥10% ou plasmocytome médullaire ou extramédullaire Et/ou
Ig monoclonale sérique	<30g/l	≥30g/l	Détectable dans le sang et/ou les urines (pas de valeur seuil)
Signes cliniques	Non	Non	Oui

Le myélome multiple symptomatique peut se présenter sous deux formes ;

- Le MM sécrétant au cours duquel il y a synthèse et sécrétion de l'Ig monoclonale
- Le MM non sécrétant (plus rare) au cours duquel l'Ig monoclonale est intracellulaire.

IV- La macroglobulinémie de Waldenström

1- Définition

Selon la classification de l'OMS, la macroglobulinémie de Waldenström (MW) est un lymphome lymphoplasmocytaire à petites cellules sécrétant une immunoglobuline monoclonale de classe IgM pentamérique (19S).

Le spectre de l'aspect cytologique des cellules est large allant des petites cellules aux plasmocytes. La majeure partie de ces cellules sont au stade intermédiaire lymphoplasmocytaire.

2- Epidémiologie

La MW est une hémopathie indolente rare. Elle touche plus d'hommes que de femmes. La moyenne d'âge au diagnostic est de 70 ans.

3- Signes cliniques

Un panel de signes cliniques est observé chez les patients. La prolifération monoclonale lymphoplasmocytaire est accompagnée de la survenue de certaines manifestations qui sont globalement liées à la masse tumorale, aux propriétés physiques de l'IgM 19S, au dépôt de l'IgM monoclonale dans les tissus et en fin à l'activité anticorps de cette IgM.

a- Les signes liés à la masse tumorale

Les cellules tumorales infiltrent la moelle osseuse, les ganglions lymphatiques, la rate et rarement d'autres tissus et organes.

- Au niveau de la moelle osseuse : aplasie médullaire se traduisant par une anémie normochrome normocytaire et une thrombopénie
- Au niveau des organes solides : adénopathies, hépatosplénomégalie.

Plus rarement, les cellules tumorales infiltrent d'autres tissus tels que les poumons, le tractus gastrointestinal, le crâne, le SNC donnant le syndrome de Bing-Neel, ..

b- Les signes liés à l'IgM monoclonale sérique

Les propriétés de l'IgM pentamériques qui sont le poids moléculaire élevé et la faible diffusion font que les IgM pentamériques s'accumulent dans les vaisseaux et engendrent une hyperviscosité sanguine. Le syndrome d'hyperviscosité est constitué d'atteinte oculaire, neurologique et cardiovasculaire. De plus, certaines IgM monoclonales sont des cryoglobulines.

c- Les signes liés au dépôt des IgM monoclonales

Le dépôt survient habituellement au niveau des glomérules, de l'intestin et de la peau. Il se traduit cliniquement, par une protéinurie, une diarrhée et des papules cutanées.

d- Les signes liés à l'activité anticorps (auto-immune) de l'IgM monoclonale

Lorsque l'IgM monoclonale est un autoanticorps, le tableau clinique se complique par les signes liés à cette activité autoanticorps. Le plus souvent :

- Anémie hémolytique auto-immune
- Syndrome de Schnitzler (IgM monoclonale, urticaire, fièvre et arthralgie)
- Neuropathie due à l'activité anti-MAG (myelin-associated glycoprotein)

- Glomérulonéphrite médiée par les IgM
- Angioœdème
- Maladie de van Willebrand acquise

4- Signes biologiques

La prolifération lymphoplasmocytaire d'un côté et l'accumulation d'une macromolécule comme l'IgM 19S de l'autre sont à l'origine des perturbations biologiques suivantes :

- VS très accélérée
- FNS : Anémie+++++, une thrombopénie, neutropénie
- Frotti sanguin: rouleau érythrocytaire
- Bande homogène à l'électrophorèse des protéines sériques
- Cryoglobulinémie
- Hypogammaglobulinémie
- PBJ détectée dans 10% des cas

5- Diagnostic

Le diagnostic de la MW requiert un ensemble de critères histologique, phénotypique et moléculaire. Selon le groupe de travail international sur la MW, les critères ci-dessous doivent être réunis :

- Présence d'une immunoglobuline monoclonale dans le sang qui est toujours une IgM monoclonale 19S, quel que soit son taux.
- Infiltration de la moelle osseuse par une population clonale de lymphoplasmocytes constituée de lymphocytes, de lymphoplasmocytes 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-

6- 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

V- Les maladies de chaines lourdes

Les maladies des chaines lourdes (MCL) est un groupe de pathologies caractérisées par une prolifération monoclonale de clone lymphoplasmocytaire conduisant à la production et à l'accumulation dans le sang d'Ig monoclonale incomplète constituée par les chaines lourdes libres tronquées, hautement glycosylées et à caractère hétérogène.

Selon l'isotype des chaines lourdes, on distingue les MCL mu, MCL gamma et les MCL alpha. Cette dernière pathologie étant la plus fréquente.

La caractéristique majeure de ces chaines lourdes incomplètes est leur hétérogénéité bien qu'elles soient issues du même clone lymphocytaire. Ceci est du au fait que les chaines produites seront tronquées à différents niveaux à chaque fois qu'elles sont produites.

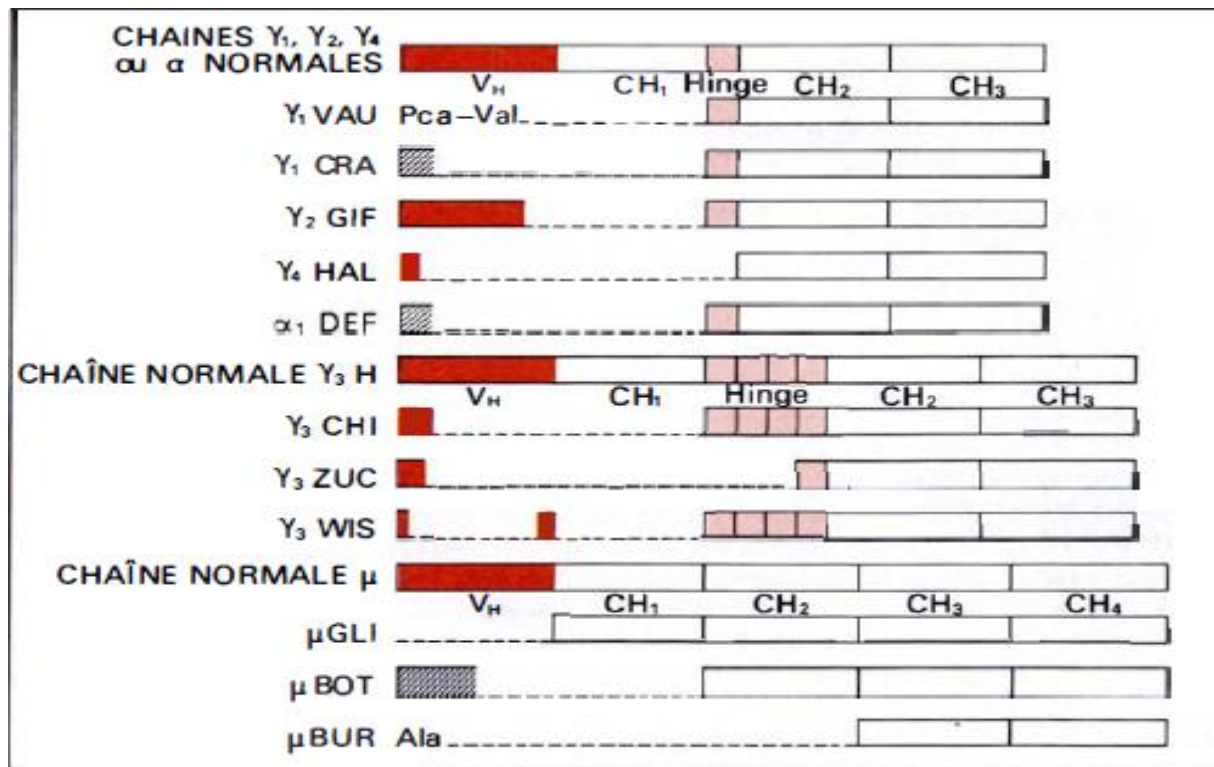


Figure 1: Hétérogénéité des chaines lourdes libres. Les pointillés montrent les domaines et les séquences manquants identifiés (chaîne lourde gamma, chaîne lourde alpha, chaîne lourde mu)

1- La maladie des chaines lourdes alpha

Elle est caractérisée par une prolifération lymphoplasmocytaire à chaîne lourde alpha infiltrant la totalité de l'intestin grêle et des ganglions mésentériques.

Elle atteint les sujets jeunes avec une légère prédominance chez le sexe masculin. Elle semble être plus fréquente dans les régions du Monde (expliquée par les conditions de vie médiocres; le bassin Méditerranéen, Moyen orient, l'Amérique du Sud). Ceci incrimine les agents infectieux dans son étiologie.

Cliniquement, elle se manifeste par une diarrhée chronique avec stéatorrhée et syndrome de malabsorption, amaigrissement important, douleurs abdominales, nausées, vomissements avec atrophie villositaire.

Elle évolue spontanément vers un sarcome à grande cellules, dérivé du même clone.

2- Diagnostic immunologique de la MCL alpha

La recherche des chaînes lourdes pathologiques se fait dans le sérum et éventuellement dans les urines. Parfois, lorsque la recherche dans le sérum revient négative, il est recommandé de les rechercher dans le liquide jéjunal ou gastrique.

La recherche des chaînes lourdes pathologiques a recours à une technique spécifique appelée « immunosélection » vu que dans plus de la moitié des cas on note l'absence du pic monoclonal sur l'électrophorèse du fait que les chaînes lourdes libres pathologiques ne sont pas homogènes et se présentent sous différentes longueurs et des charges électriques variables d'une chaîne à une autre.

La technique de l'immunosélection révèle la caractéristique principale de ces protéines pathologiques qui est l'absence de chaînes légères associées. Cette technique passe par deux étapes, et associe deux principes :

- le premier est l'électrophorèse dans un gel d'agarose contenant des anticorps anti-chaînes légères kappa et lambda. Ces anticorps permettent de piéger les Ig complètes polyclonales (immobilisation des Ig complètes).
- Le deuxième est une immunoprécipitation. Après l'électrophorèse, on creuse une rigole centrale dans laquelle on met un anti-chaîne alpha. Cet anticorps diffuse de façon passive et forme lorsqu'il rencontre les chaînes alpha (libre ou associée aux chaînes légères) une ligne de précipitation.

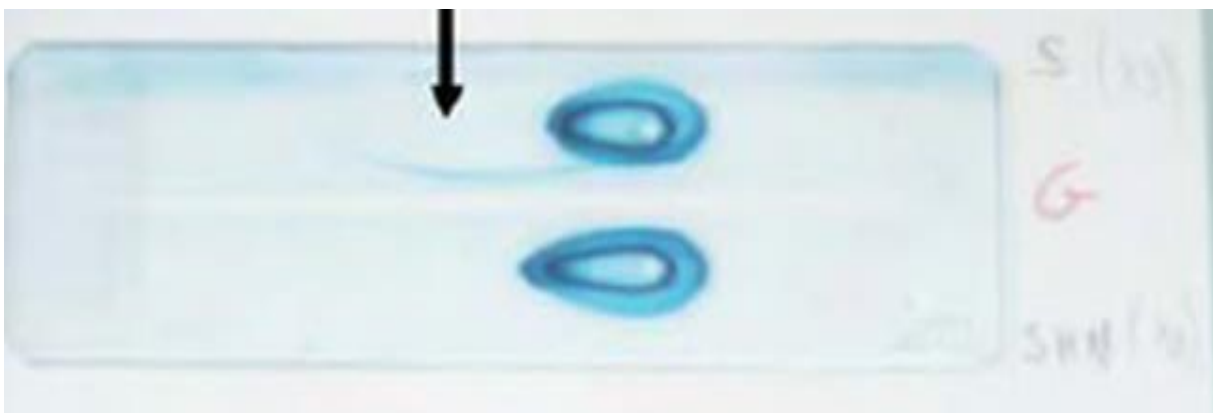


Figure 2: Résultat d'une immunosélection réalisée afin de mettre en évidence des chaînes lourdes alpha libres.

VI- Immunoglobulinopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI)

C'est la plus fréquente des gammopathies monoclonales dont la prévalence augmente avec l'âge. Elle passe de 0,5 % à l'âge de 30 ans à 2 % à l'âge de 50 ans, pour atteindre 10 % à un âge plus avancé (80 ans).

Cette situation correspond à un état pré-malin précédant une affection maligne. Elle se caractérise par l'absence de signes cliniques et est de découverte fortuite.

Sur le plan biologique, le composant monoclonal est de concentration plus faible que celle observée au cours des gammopathies malignes (<30g/l). La plasmocytose médullaire est <10% et on note l'absence de protéines de Bence-Jones. Le taux des immunoglobulines est normal et on ne note aucune perturbation des autres paramètres biologiques.

La GMSI (abréviation anglo-saxon : MGUS) ne nécessite aucun traitement mais les patients doivent être suivis de façon régulière car le risque d'évolution vers la malignité est notable.

Selon la classification de l'OMS révisée en 2016, les MGUS sont divisés en deux entités :

- Les MGUS-IgM

Elles peuvent précéder la macroglobulinémie de Waldenström

- Les MGUS non-IgM

Elles peuvent évoluer vers un myélome multiple à Ig complète (IgA ou IgG) ou à chaînes légères libres. Les critères de définition des MGUS selon la nature du composant monoclonal sont résumés dans le tableau

Tableau 2: critères de définition des MGUS

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

VII- Le diagnostic immunologique des gammopathies monoclonales

Repose sur des techniques qui permettent de vérifier le caractère homogène des Ig monoclonales. La démarche est étagée et elle consiste en des explorations portant le plus souvent sur le sérum et les urines du patient.

a- Mise en évidence d'une Ig monoclonale dans le sang

a-1- Les étapes de la mise en évidence d'un composant monoclonal

La mise en évidence d'une Ig monoclonale passe par deux étapes :

- La détection de cette Ig à caractère homogène et sa quantification
- Caractérisation isotypique de l'Ig monoclonale

La première étape repose sur des techniques permettant d'objectiver le caractère monoclonal, homogène de l'Ig. La technique classique étant l'immunoélectrophorèse mais les difficultés techniques et d'interprétation ont fait qu'elle soit remplacée largement par une technique plus facile et plus rapide qui est l'électrophorèse.

L'électrophorèse des protéines sériques est une technique semi-quantitative qui permet à la fois de vérifier le caractère hétérogène normal des gammaglobulines, mettre en évidence la présence d'une anomalie faisant suspecter la présence d'une Ig monoclonale et donner une estimation de la concentration de l'Ig monoclonale quand elle est présente.

L'électrophorèse des protéines sériques peut être réalisée sur un support solide (gel) ou en phase liquide (électrophorèse capillaire).

La présence d'une immunoglobuline monoclonale se traduit soit par la présence d'une bande étroite homogène sur l'électrophorèse (fig. 3) et un arc de précipitation sur l'immunoélectrophorèse soit par une hypogammaglobulinémie.

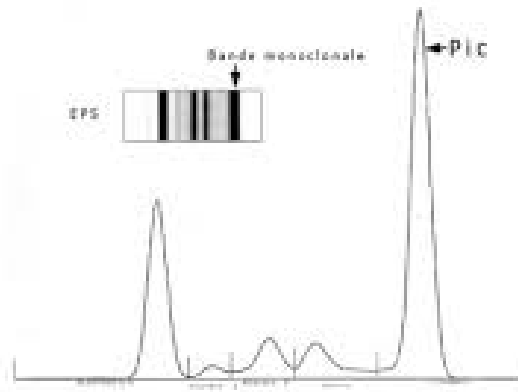


Figure 3: Résultat d'une électrophorèse des protéines sériques montrant un pic étroit au niveau de la zone gamma

La deuxième étape permet de déterminer les isotypes de chaînes lourdes et légères en ayant recours à des techniques comme l'immunofixation, l'immuno-électrophorèse ou l'immunosoustraction.

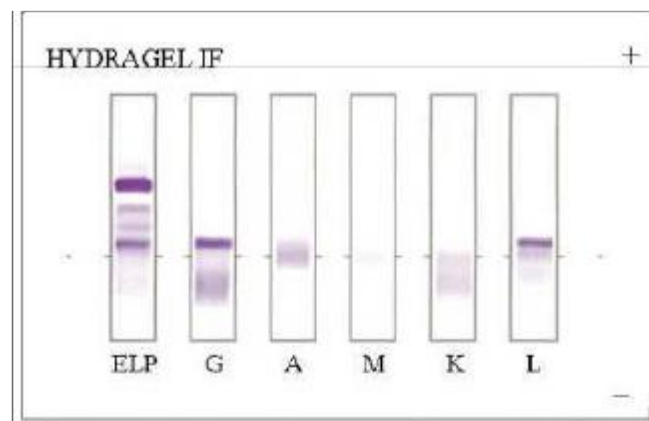


Figure 4: résultat d'une immunofixation sérique montrant la présence d'une bande homogène migrant au même niveau dans la piste ELP (électrophorèse), G (anti-chaîne gamma), L (anti-chaîne lambda). Il s'agit donc d'une immunoglobuline monoclonale complète IgG à chaîne légère lambda

a-2- Fréquences des classes des Ig monoclonales

- Myélome multiple

Les Ig monoclonales identifiées au cours du myélome sont en ordre de fréquence décroissant des IgG, IgA, chaîne légère kappa ou lambda, gammopathie biclonale (présence de deux Ig monoclonales différentes pouvant être ou non de la même classe), rarement des IgM monomérique, des IgD et exceptionnellement des IgE.

- Dans la MW le composant monoclonal est toujours une IgM pentamérique.

b- Mise en évidence d'une Ig monoclonale au niveau des urines

b-1- Electrophorèse des protéines urinaires

Permet de mettre en évidence l'Ig monoclonale sérique qui passe éventuellement dans les urines ainsi que l'excès des chaînes légères libres qui constituent les protéines de Bence-Jones.

Elle doit être précédée d'un dosage de la protéinurie de 24h.

b-2- Identification de la protéinurie de Bence-Jones

Les protéines de Bence-Jones sont des polymères de chaînes légères monoclonales synthétisées en excès par les clones néoplasiques et sont capables d'altérer le rein. Physiologiquement, les chaînes légères libres sont filtrées et puis dégradées au niveau des tubules rénaux après réabsorption. Lorsqu'elles sont produites en quantité importante, les capacités du catabolisme rénal sont dépassées et les protéines de Bence-jones passent dans les urines.

Leur détection repose classiquement sur la technique d'immunodiffusion double. Actuellement, l'immunofixation urinaire est préférée.