Question mise à jour le 11 février 2005

INSTITUT LA CONFÉRENCE HIPPOCRATE

www.laconferencehippocrate.com

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

RHUMATOLOGIE
IMMUNOLOGIE

Immunoglobuline monoclonale

I-8-126

Dr Cyrille CONFAVREUX
Interne des Hôpitaux de Lyon

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3ème cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site **laconferencehippocrate.com.** Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

Immunoglobuline monoclonale

Objectifs :

– Diagnostiquer une immunoglobuline monoclonale

I- DÉFINITION

Le taux physiologique des gammaglobulines varie physiologiquement entre 5 et 15 g/l. Il reflète la sécrétion physiologique des anticorps par les plasmocytes.
La détection en technique standard d'électrophorèse d'une immunoglobuline monoclonale est possible à partir d'un taux de 1g/l.
Dans l'immunoglobuline monoclonale, il y a synthèse d'une forme unique d'immunoglobuline par une population lymphoïde B clonale maligne ou non.

II- CIRCONSTANCES DIAGNOSTIQUES

- Découverte fortuite sur un bilan systématique d'une hyperprotidémie.
- Bilan d'une vitesse de sédimentation élevée.
- Bilan d'une altération d'état général.
- A l'occasion du diagnostic spécifique de la maladie causale en présence d'autres signes.

Par exemple géodes osseuses, tassement vertébral suspect, hépatomégalie, adénopathies.

Le diagnostic doit se faire en deux temps : tout d'abord l'identification précise de l'immunoglobuline monclonale. Ensuite en reprenant l'examen clinique approfondi pour chercher des signes orentant vers telle ou telle pathologie que l'on affirmera par un bilan approprié sur point d'appel uniquement.

Pour une gammapathie monoclonale isolée l'enjeu est de ne pas rater un myélome ou un Waldenstrom par rapport à une MGUS (Monoclonal Gammapathy of Undetermined Significance).
Ailleurs, l'immunoglobuline monoclonale s'intègre dans un tableau clinique plus global.

III- CARACTÉRISATION BIOLOGIQUE

1) **La vitesse de sédimentation** (VS) ici conséquence directe du pic sérique monoclonal est souvent très augmentée, supérieure à 100 mm à la première heure. La VS est normale en cas de:
   - chaînes légères,
   - cryoglobulinémie.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

2) L'immunoglobuline monoclonale :

a) Les analyses sanguines :

- Sur **l'électrophorèse** des protéines plasmatiques :
  un " pic monoclonal des gammaglobulines " (bande étroite homogène et dense) surajouté aux immunoglobulines physiologiques (= aspect pic sur la colline) ou dans les formes avec étouffement de la lymphopoièse par un aspect de pic dans la vallée (diminution des Ig physiologiques). Rarement en cas d'IgA, le pic est en ßglobulines.
- **L'immunofixation** ou immunoélectrophorèse des protéines sanguines permet la caractérisation de l'immunoglobuline (type de chaîne légère).
  Dans les myélomes à chaînes légères, on observe typiquement l'absence de pic mais une hypogammaglobulinémie et des chaînes légères circulantes (détectées uniquement par les techniques très sensibles récentes ; sinon on ne les retrouve que dans les urines).
- **Hyperprotidémie** si le taux est important.

b) L'analyse des urines est systématique et comprend :

- protéinurie des 24 heures,
- électrophorèse des urines concentrées,
- immuno-électrophorèse des protides urinaires.

L'immunoélectrophorèse des urines confirme les myélomes à chaînes légères (kappa/lambda).
La recherche d'une protéinurie thermosoluble de Bences Jones était classique mais n'est plus effectuée.

3) Dosage pondéral des immunoglobulines par la méthode d'immunodiffusion radiale de Mancini permet de doser les IgG, les IgA et les IgM et montre fréquemment une diminution, voire un effondrement des autres classes d'immuno-globulines.

4) Le myélogramme par ponction sternale ou iliaque est indispensable. Il recherche un myélome avec une plasmocytose médullaire >10% et le caractère dystrophique des plasmocytes (cellule de Mott). Il existe des états inflammatoires rares avec plus de 10 % de plasmocytes mais d'aspect normal pour lesquels le diagnostic de myélome n'est pas retenu (plasmocytose réactionnelle). Contrôle à distance.

IV- ETIOLOGIES

A/ Lymphoprolifération B malignes

1) Le myélome multiple (Q 166)

2) La macroglobulinémie de Waldenstrom :

Prolifération maligne lympho-plasmocytaire sécrétant une IgM monoclonale et la portant aussi en membranaire (stade intermédiaire entre le petit lymphocyte et le plasmocyte). Elle est individualisée du myélome en raison de :

- la présence d'adénopathies et d'une hépatosplénomégalie.
- un syndrome d'hyperviscosité et d'hypervolémie plasmatique fréquent (donc ne pas corriger l'anémie éventuelle de façon trop perfectionniste => surcharge !)
- l'absence de lésions osseuses et d'hypercalcémie.
- la rareté de l'atteinte rénale (absence d'excrétion rénale de l'IgM, rares chaînes légères).
- 10% des macroglobulines sont des cryoglobulines pures (macro-cryoglobulinémie) qui peuvent entraîner un sd de Raynaud.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

- Neuropathie périphérique sensitivo-motrice distale de type mono-multinévrite (EMG + dans 50% des cas, clinique dans 5%) due à l'activité anti-myéline du composant monoclonal occasionnant des lésions démyélinisantes axonales. Cliniquement, le tremblement d'attitude et l'ataxie sont évocateurs. Indication d'échanges plasmatiques.

Le profil évolutif est plus proche d'une leucémie lymphoïde chronique avec une évolution longue et indolente (médiane de survie entre 5 et 10 ans). Le myélome à IgM est exceptionnel.

3) POEMS syndrome (rare)

Polyneuropathy périphérique sensitivomotrice
Organomegaly
Endocrinopathy
Monoclonal component (plasmocytome ou myélome dont la chaîne légère est lambda et l'atteinte osseuse plutôt condensante)
Skin lesions.

4) Maladies des chaînes lourdes :

Hémopathies lymphoplasmocytaires rares sécrétant une chaîne lourde incomplète (fragment Fc intact, fragment Fd délété) dont les manifestations cliniques dépendent de l'isotype.

a) Maladie des chaînes lourdes gamma :

= maladie de Franklin.
Patients d'âge et d'origine variée présentant :
- altération d'état général : fièvre, faiblesse, malaise.
- anémie et autre insuffisance médullaire
- adénopathies et hépatosplénomégalie.
- manifestations auto-immunes associées fréquentes : AHAI, LED, PR, thyroïdite, myasthénie.
- le plus évocateur sont des troubles respiratoires hauts et un œdème palatin en rapport avec l'atteinte de l'anneau de Waldeyer.

Le diagnostic repose sur l'identification du composé monoclonal circulant.
Evolution rapidement fatale souvent suite complications infectieuses.

b) Maladie des chaînes lourdes alpha :

=maladie de Seligman
=maladie immunoproliférative de l'intestin grêle (IPSID)
= lymphome méditerranéen (car décrit initialement dans le pourtour mediterranéen).

Hémopathie à lymphocytes B qui touche les sujets jeunes des pays méditerranéens, d'Asie, d'Amérique du Sud où les parasitoses intestinales sont fréquentes.
Elle est caractérisée par une infiltration de la lamina propria de l'intestin grêle par des cellules lymphoplasmocytaires sécrétant une chaîne alpha tronquée.
Le tableau clinique inaugural typique rassemble :
- une diarrhée chronique,
- des douleurs abdominales,
- un syndrome de malabsorption avec un amaigrissement et hypoalbuminémie.
- des adénopathies mésentériques et para-aortiques.

L'identification de la chaîne lourde est difficile car elles ont tendance à se polymériser entre elles, donnant un aspect plus " d'étalement " que de pic franc à l'électrophorèse. Intérêt de la biopsie duodéno-jéjunale.
Progressivement l'infiltrat lymphoplasmocytaire (initialement réactionnel chronique à l'infection) subi une transformation maligne en lymphome immunoblastique.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

Le traitement par antibiothérapie (cyclines) surtout dans les formes précoces a de bons résultats. Dans les formes plus avancées il est associé à une polychimiothérapie de type lymphome de haut grade.

NB : Ne pas confondre cette maladie avec le lymphome de bas grade extraganglionnaire de la zone marginale de localisation gastrique associé à *H Pylori* (= lymphome de MALT gastrique) dont le traitement nécessite aussi le traitement de l'infection (inhibiteur de la pompe à proton et amoxicilline).

c) Maladie des chaînes lourdes mu :
Exceptionnelle. Très proche d'une leucémie lymphoïde chronique.

5) Leucémie lymphoïde chronique :

Ce sont des lymphocytes B monoclonaux dans laquelle l'immunoglobuline monoclonale est membranaire.
Dans quelques cas exceptionnels, elle est produite sous forme circulante.

6) Association parfois à un lymphome malin non hodgkinien.

B/ Lymphoprolifératıons B bénignes :

1) MGUS :

" Monoclonal Gammapathy of Undetermined Signification " anciennement appelé gammapthie bénigne.
L'incidence augmente avec l'âge et touche les sujets de plus de 60 ans.
Le diagnostic est porté **après élimination** par un bilan complet d'un myélome sur les critères suivants :

- absence de manifestation osseuse clinique et radiologique.
- pic monoclonal IgG ou IgA faible (inférieur à 20 g/l), sans retentissement sur les autres Ig. Stabilité dans le temps.
- absence de chaîne légère monoclonale urinaire ou de protéinurie de Bence-Jones.
- plasmocytose médullaire inférieure à 10%.
- calcémie et fonction rénale normales.
- pas d'insuffisance médullaire.
- ß-2 microglobuline est normale.

La surveillance est fondamentale car on estime à 25% la proportion des patients évoluant vers un myélome multiple. Afin de mieux stratifier les MGUS à risque, des études de diagnostic moléculaire par technique FISH (recherche de translocation) sont en cours.

2) En association à une à une affection non maligne :

- Déficit immunitaire primitif ou secondaire,
- Mucinose papuleuse, pyoderma gangrenosum,
- Maladies auto-immunes (myasthénie) et connectivite (LED, PR)
- Infections chroniques : suppuration bactérienne chronique,
- Infection virale,
- Hépatopathies chroniques,
- Amylose primitive AL.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

POINTS FORTS ...

Les grands cadres sont :

- **Les Sd lymphoprolifératifs B malins :**
  - **Le myélome multiple +++**
  - **Le Waldenström.**
  - **Les autres sont rares (POEMS, LLC, maladies des chaînes lourdes).**
- **Les Sd lymphoprolifératifs bénins :**
  - **La MGUS (surveillance car 25% évoluent vers un myélome multiple).**
  - **L'association à une maladie générale.**

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier