

# Gammopathie monoclonale

## I. Définitions

- gammopathie = anomalie de la synthèse protéique comportant une \_ production d'un ou plusieurs types d'Ig
- gammopathie monoclonale (GPM) :
  - \_ synthèse d'un seul type d'Ig (même chaîne lourde et même chaîne légère) par un seul clone issu de la lignée lymphocytaire B
  - EPP → pic à base étroite dans la zone des \_ globulines ou des \_ globulines.
  - Rencontré dans SLP mais aussi des pathologies non malignes
- Doit faire rechercher un SLP (MK, MW, LMNH, LLC) +++

## II. Diagnostic positif

### 1. Circonstances de découverte

1) fortuites +++ = examen systématique → VS

### 2) signes cliniques

- Syndrome tumoral: ADP, HMG, SMG (MW)
- Syndrome osseux : douleurs, fractures... (MK)
- AEG (MK), EG conservé (MW)
- Complications :
  - hyperviscosité, troubles neurosensoriels, insuffisance cardiaque
  - AHAI
  - hémorragies
  - paraplégie
  - insuffisance rénale; neuropathie
  - hypercalcémie

### 3) bilan d'une maladie s'accompagnant d'une GPM

- SLP : LM, LLC, L. tricholeucocytes
- Maladie non hématologique : hépatopathie, infection, mal. auto-immune

### 2. Éléments du diagnostic de GPM

1) VS > 60 mm

2) protides totaux \_ (> 70 g /l)

### 3) électrophorèse des protéides sanguins (EPP)

- Pic d'allure monoclonale dans les \_ ou \_ globulines.
- Quantification du pic (intérêt → évaluation de la masse tumorale+++)

### 4) immuno-électrophorèse (IEP) du sang (ou immunofixation)

→ confirmation de la nature monoclonale de l'Ig et caractérisation de la chaîne lourde et de la chaîne légère

### 5) dosage pondéral des Ig : IDR ou néphélobromimétrie

### 6) examen urinaire :

Analyse électrophorétique des urines de 24 h

- EPP → protéinurie sélective ou non
- IEP → recherche d'une excrétion de la chaîne légère correspondant à une protéinurie de Bence-Jones (parfois isolée)

## III. Diagnostic étiologique

Gammopathies malignes, autres SLP, gammopathies d'accompagnement non malignes, gammopathies idiopathiques

### 1. Exploration biochimique: IEP et dosage pondéral des Ig

#### 1) maladie de Waldenström → $\mu$ + ou

- Ig M > 5g/l
- Ig G et Ig A  $\approx$  N<sup>ales</sup>
- Protéinurie de BJ souvent < 1g/24h

#### 2) maladie de Kahler → ou + ou

- Ig G (70 cas); Ig A (20% cas); chaîne légère (10% cas)
- Ig G > 18 g/l ou Ig A > 4g/l
- Autres Ig non MC \_\_\_ +++
- Protéinurie de BJ variable si > 4g/24h évocateur de MK

#### 3) autres gammopathies

- Gammopathie modérée : Ig G le plus souvent (< 20g/l), rarement Ig A (<10g/l), Ig M (<5g/l)
- Autres Ig non MC  $\approx$  N<sup>ales</sup>
- Protéinurie de BJ souvent < 0,3 g/24h

Découverte d'une GPM impose une exploration hématologique dans but étiologique.

### 2. Exploration hématologique

### 1) hémogramme

- Anémie Nch Ncyt Arégénérative, rouleau-formation (MW)
- Leucocytes :
  - $N^{\text{aux}}$  (MK)
  - ou hyperlymphocytose modérée (MW) ou plus marquée  $> 30.10^9/L$  (LLC)
  - voire tricholeucocytes (LTL)
- Hémogramme normal : dans autres gammopathies (LMNH, idiopathiques)

### 2) myélogramme

- Hyperlymphocytose ( $>15\%$  lymphocytes)
  - Si + plasmocytes + lympho-plasmocytes (infiltration polymorphe) (évocateur de MW)
  - Si isolé/
    - Lymphocytes normaux (MW) ou CD19+CD5+ (LLC)
    - Tricholeucocytes (LTL) ou lymphocytes lymphomateux (LMNH)
- Hyperplasmocytose maligne (MK)
  - os de dureté N8'6 ou os mou ++
  - $> 5\%$  plasmocytes (en général 20-30%)
  - majorité d'aspect atypique, immature : géants; noyau à chromatine claire, nucléoles, mitoses, inclusions cytoplasmiques (corps de Russell, cellules de Mott, plasmocytes flammés...) = plasmocytes "myélomateux"
- Richesse normale avec  $< 10\%$  plasmocytes et parfois pauvre (fibrose, hyperviscosité) => BOM

### 3) BOM

- Meilleur reflet de l'infiltration (nodulaire++, interstitielle ou diffuse)  
Hyperplasmocytose maligne (MK)  $\pm$  hyperlymphocytose (MW)
- Hyperlymphocytose pure : mature (LLC, MW) ou infiltration lymphomateuse (MDH, LMNH)
- parfois mise en évidence d'une myélofibrose (myélogramme pauvre) : fibrose réticulinique quasi-constante dans MW
- moelle normale : autre gammopathie (gammopathie idiopathique)

### 4) typage immunologique des cellules tumorales

Seulement si difficultés diagnostiques à partir d'une ponction médullaire

#### • Maladie de Waldenström

- lymphocytes B monoclonaux (type Ig M + 1 seul type de chaîne légère)

#### • Maladie de Kahler

- recherche de l'Ig MC en intracytoplasmique dans les plasmocytes (myélome non excréteur+++ , à chaînes légères)

#### • LMNH

- lymphocytes B monoclonaux (type Ig M + 1 seul type de chaîne légère)
- éventuellement : étude moléculaire du réarrangement des JH ou TCR (PCR)

- diagnostic définitif par analyse ana path d'une biopsie d'un ganglion prélevé (si accessible) (LMNH et MDH)

### 3. Gammopathies d'accompagnement

#### 1) hépatopathies

- Cirrhose, hépatite chronique (contexte, bilan hépatique)

#### 2) maladies auto-immunes

- Polyarthrite rhumatoïde (réactions Latex, WR)
- Lupus (Anti-Ny, anti-DNA)

#### 3) infections chroniques

- Infections chroniques des voies urinaires ou biliaires (ECBU, écho vésicule)
- Tuberculose (IDR, Rx Pulmonaire)

#### 4) maladies virales

- EBV, CMV, HBV, VIH (contexte, sérologies)

### 4. Gammopathies idiopathiques (MGUS)

- Sujet âgé
- gammopathie MC modérée et stable :
  - < 20-25 g /l le plus souvent de type Ig G (60%)
  - taux normal des autres Ig non MC
  - pas de ch. légère dans les urines
- Signes négatifs +++
  - pas de syndrome tumoral : SMG, \_\_ ≠ M. W.
  - pas signe osseux : douleurs, lyse osseuse Rx ≠ M. K.
  - moelle normale : pas d'infiltration lymphocytaire ou plasmocytaire
- conduite à tenir → surveillance NFS, EPP tous les 6 mois
- Évolution dans ≈ 10% cas vers MK, MW, LMNH

### 5. Bilan d'une gammopathie maligne +++

#### 1) systématiquement

- cryoglobulinémie (10% des cas)
- Test de Coombs
- Bilan d'hémostase (MW)
- créatininémie

#### 2) maladie de Kahler

- Bilan phospho-calcique +++
  - hypercalcémie (40 cas)
- Marqueurs pronostiques :
  - évaluation de la masse tumorale
    - classification de Durie et Salmon (stades I, II, III) : Lacunes osseuses, Tx Ig MC, PBJ, Calcémie, Hb
  - CRP,  $\alpha_2$  microglobuline, LDH, albumine, plasmogramme en phase S
  - analyse cytogénétique et génique : translocations (14q32), mutations

#### IV. Diagnostic différentiel

##### 1. Maladie des chaînes lourdes

- Sujet jeune, méditerranéen (maladie des chaînes a)
- VS souvent peu  $\alpha_2$ , EPP  $\approx N^{ale}$
- IEP +++ : une seule chaîne lourde  $\alpha_2$  ou  $\alpha_1$
- Tableau de lymphome : digestif de HG (immunoblastique)  $\alpha_2$  ou rate+  $\alpha_1$   $\alpha_2$

##### 2. Gammopathies polyclonales

#### V. Evolution et surveillance

##### 1. Evolution globale

###### 1) maladie de Waldenström

- Survie souvent prolongée : 8-10 ans

###### 2) maladie de Kahler

- Globalement plus mauvais pronostic
- Médiane de survie
  - stade I  $\rightarrow$   $> 6$  ans
  - stade II  $\rightarrow$   $\approx 4$  ans
  - stade III  $\rightarrow$   $\approx 2$  ans

###### 3) GPM idiopathiques

- Évolution dans  $\approx 10\%$  cas vers MK, MW, LMNH
- Sinon restent stables

##### 2. Principes du traitement des GPM malignes

## 1) maladie de Waldenström

- Formes peu évoluées stables (Ig M MC isolée <30 g/l)
  - abstention thérapeutique
- Autres formes
  - Chloraminophène ± Prednisone (idem LLC)
  - si échec CHOP

## 2) maladie de Kahler

- Stade I
  - si stabilité : abstention thérapeutique
  - sinon : cf Stade II
- Stade II
  - Aïkéran® - Endoxan® - Prednisone®
- Stade III
  - Polychimiothérapie lourde IV :  
Alkéran®, Endoxan®, Adriamycine®, Oncovin®, BCNU, corticoïdes...
  - Greffe de moelle +++ : allô ou auto après Aïkéran® fortes doses chez malades les plus jeunes

## 3. Surveillance biologique

### 1) sans traitement (GPM idiopathiques, MK stades I, MW peu évoluées)

- NFS, VS, EPP, créatininémie tous les 3 à 6 mois pendant 2 ans puis tous les ans
- Si MK ou Ig MC non IgM : calcémie, p2 micro, LDH
- Évolution :
  - si pic MC  $\geq$  50% en 6 mois
  - si modification de la NFS, calcémie

### 2) sous traitement (MK, MW)

- Même évaluation de la masse tumorale
- Surveillance de la myélotoxicité de la chimiothérapie:
  - NFS avant chaque cure
  - suspension si PN<1,5 et/ou si Plq<100

## VI. Conclusions

- GPM → rechercher un SLP
- GPM isolée

- Sujet âgé → GPM idiopathique
- Sujet jeune → lymphome
- Rôle du laboratoire dans le diagnostic, le pronostic et le suivi des GPM malignes → décision de traitement+++
- Rôle du laboratoire dans le diagnostic et le suivi des GPM idiopathiques