LES SYNDROMES LYMPHOPROLIFERATIFS ET LA DYSGLOBULINEMIE MONOCLONALE

I- DEFINITION

Les syndromes lymphoprolifératifs sont des hémopathies malignes caractérisées par une prolifération monoclonale maligne de lymphocytes à un stade définie de maturation.

- leurs fréquence, au moins certaines entre elle, augmente dans tous les pays développés, sans explication connue à l'heure actuelle.

- Elles résultent toujours de mutation dans un clone de cellule B ou T, souvent identifié facilement par l'immunophénotypage.

- Elles s'accompagnent logiquement d'une fréquence élevée, mais variable selon les pathologies, d'anomalies immunitaires :

  - Déficits immunitaires.
  - Sécrétion d'une Ig monoclonale.
  - Auto-immunisation.

La dysglobulinémie monoclonale est la présence dans le sérum et/ou les urines d'une Ig monoclonale.

LEUCEMIE LYMPHOIDE CHRONIQUE (LLC)

I- DEFINITION

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une prolifération monoclonale maligne de lymphocytes morphologiquement matures appartenant à la lignée B dans 95 % des cas, rarement à la lignée T. Elle se distingue par la morphologie parfaitement mature de ses cellules.

II- EPIDEMIOLOGIE

C'est une affection du sujet âgé. Elle est exceptionnelle avant 40 ans ; le pic de fréquence se situe entre 50 et 70 ans.

D'étiologie inconnue, pas de relations connues avec des facteurs environnementaux (radiations ; toxiques ; agents alkylants).

III- PHYSIOPATHOLOGIE

La LLC est une hémopathie maligne B-lymphoïde ; les formes T sont rares (moins de 5 %). Il s'agit d'une accumulation beaucoup plus qu'une prolifération des lymphocytes (altération du mécanisme de l'apoptose).

La LLC a été définie comme une « accumulation anormale de lymphocytes immunologiquement incompétents ».

Ces lymphocytes présentent une immaturité immunologique.

IV- DIAGNOSTIC POSITIF

A).Circonstances de découverte

Un hémogramme, systématique (45%): découverte d'une hyperlymphocytose ou motivé par une asthénie ou une infection (30%) est la cause principale de diagnostic.

- L'examen clinique recherche les atteintes les plus fréquentes :
  - ✓ *Adénopathies* périphériques, de quelques millimètres à 2-3 cm de diamètre, bien limitées, fermes, mobiles, indolores, non inflammatoires, non compressives.
  - ✓ *Splénomégalie* rarement importante.

Le diagnostic est suspecté sur l'examen clinique et l'hémogramme.

B).Diagnostic biologique

1- Hémogramme

GB : hyperleucocytose avec :
- une hyperlymphocytose : 30 – 50 G/L voir plus dans 20% des cas.

GR et plaquette : normaux ou légèrement diminués.

2- frottis sanguin

Les lymphocytes sont monomorphes et morphologiquement normaux à un taux de 70 – 90 %.

3- Le myélogramme

Il montrerait une infiltration médullaire (> 30 %) par des petits lymphocytes de morphologie normale.

4- Immunophénotypage

L 'immunophénotypage réalisé le plus souvent par cytométrie en flux a trois objectifs :

- Démontrer la nature B de la lymphocytose (Dans 95 % des cas)
- Affirmer la monoclonalité (restriction d'expression des chaînes légères).
- Aide au diagnostic différentiel des autres hémopathies lymphoïdes chroniques B.

Marqueurs B :

- CD19+ ; CD20+ ; CD23+.
- IgS : IgM ; IgM +IgD ; IgD: (monoclonalité, faible niveau d'expression).
- CD19 /CD5 (CD5 dans 95% des LLCB ce marqueur n'est physiologiquement présent que sur un faible contingent de B-lymphocytes impliqués dans l'auto-immunité).

➔ **Anomalies immunologiques**

- Hypogammaglobulinémie (30 à 60 % des cas des LLC B).
- Auto anticorps érythrocytaires.
- Thrombopénie auto-immune.
- Anomalies des lymphocytes T cytotoxiques.

5).Cytogénétique

- Anomalies clonales dans 60 à 80 % des cas :

*Trisomie 12 (Anomalie la plus fréquente).

➔ CRITERES DIAGNOSTIQUE

- Selon Rai (1975)

Le diagnostic de LLC repose sur l'association d'une lymphocytose sanguine supérieure à 15 G/L et d'une lymphocytose médullaire supérieure ou égale à 40%.

- Selon Binet (1980)

La lymphocytose sanguine doit être supérieure à 4G/L depuis plus de 3 mois et la lymphocytose médullaire supérieure ou égale à 40%.

V- TRAITEMENT

Il convient d'insister sur le fait qu'il est inutile de traiter les formes stables. Le traitement est indiqué dans les formes évolutives. Celui-ci sera discuté au cas par cas par un médecin spécialiste.

MYLOME MULTIPLE OU MALADIE DE KHALER

I- DEFINITION

Le Myélome multiple ou maladie de Kahler est une infiltration plasmocytaire maligne de la moelle osseuse.
Cette prolifération maligne s'accompagne, en général :
1) de la sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale complète ou bien seulement d'une chaîne légère.
2) des manifestations osseuses cliniques ou radiologiques.

II- EPIDEMIOLOGIE

Le myélome multiple est un cancer rare.
Il touche plus souvent l'homme que la femme.
L'âge moyen de survenue est de 63 ans, il ne concerne jamais l'enfant.
Son étiologie est pour l'instant inconnue et aucun facteur de prédisposition n'est actuellement identifié.

III- PHYSIOPATHOLOGIE

- Il est lié à la prolifération monoclonale de plasmocytes malins.
- L'interleukine 6 est le facteur de croissance essentiel du myélome multiple. L'IL6 est un puissant stimulant des plasmocytes tumoraux.
- La prolifération plasmocytaire s'accompagne :
  - d'une ***inhibition de la lymphopoïèse B normale.***
  - d'une ***suppression de l'hématopoïèse normale.***
  - d'une ***augmentation de la résorption ostéoclastique.***

Conséquences de la dysprotéinémie :

Le plasmocyte tumoral produit et libère dans la circulation une immunoglobuline complète, de structure normale, ou seulement une chaîne légère.

Lorsque le taux d'immunoglobuline est important, l'hyperprotidémie peut être responsable d'un syndrome d'hyperviscosité et d'une hypervolémie plasmatique. Les chaînes légères ont une toxicité directe sur les cellules tubulaires distales, expliquant la fréquence de l'insuffisance rénale.

IV- DIAGNOSTIC POSITIF

➔ Signes cliniques

* Les douleurs osseuses sont très fréquentes.
* Des fractures pathologiques peuvent survenir spontanément ou après un effort minime.
* L'aspect radiologique le plus caractéristique est celui des géodes : (zones de lyse) il s'agit d'une déminéralisation osseuse.

➔ Signes biologiques

Hémogramme :

Une anémie normocytaire, normochrome, arégénérative.

Myélogramme:

- retrouve une plasmocytose médullaire franche supérieure à 10 %, d'aspect anormal (plurinucléarité, inclusions cytoplasmiques, asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique) ;

Immunomarquage

- L'étude en immunomarquage sur biopsie médullaire permet de confirmer le caractère monoclonal de l'infiltrat plasmocytaire.

La vitesse de sédimentation (VS)

Est très augmentée, souvent supérieure à 100 mm à la 1ère heure.

L'électrophorèse des protides sanguins : retrouve :

- une augmentation de la protidémie, parfois supérieure à 100 g/l ;
- une gammapathie monoclonale.

➔ Critères diagnostic du SWOG (South- West -Oncology -Group)

- **Critères majeurs:**
  - **I.** Plasmocytome à la biopsie tissulaire.
  - **II.** Plasmocytose médullaire supérieure à 30%
  - **III.** Pic monoclonal supérieur à:
    - 35g/l si IgG.
    - 20g/l si IgA.
    - 1g/24 H si chaînes légères à l'électrophorèse des protéines urinaires.
- **Critères mineurs :**
  - **a.** Plasmocytose médullaire comprise entre 10 et 30 %.
  - **b.** Pic monoclonal inférieur aux valeurs çi dessus.
  - **c.** Lésions ostéolytiques.
  - **d.** IgM < 0,5g/l; IgA < 1g/l; IgG < 6g/l.

LE DIAGNOSTIC DU MYELOME NECESSITE :

- ***1 critère majeur +1 critère mineur***

Où

- ***3 critères mineurs incluant a et b***

V- TRAITEMENT

Le traitement d'un myélome comporte deux grands volets :

- Le traitement spécifique de la prolifération plasmocytaire.
- Le traitement symptomatique des manifestations osseuses et des diverses complications possibles.

MACROOBULINEMIE DE WALDENSTROM (MW)

I-DEFINITION

C'est une prolifération lymphoïde médullaire polymorphe, comportant des lymphocytes, des plasmocytes et des lymphoplasmocytes, associer à une sécrétion d'IgM monoclonale sérique.

II- EPIDEMIOLOGIE

La MW est 3 à 4 fois moins fréquente que le MM, avec prédominance masculine.

III- PHYSIOPATHOLOGIE

La raison de la prolifération lymphocytaire n'est pas connue : stimulation répétée par un même antigène ou bien anomalie de régulation.
Des dépôts de macroglobuline peuvent provoquer des troubles neurologiques et des symptômes cliniques d'hyperviscosité.

IV- DIAGNOSTIC POSITIF

➔ **Signes cliniques**

- asthénie progressive.
  * syndrome hémorragique discret.

➔ **Signes biologiques**

Hémogramme :
Une anémie modérée normocytaire, normochrome.

Frottis sanguin
Phénomène de rouleaux, évocateur mais non spécifique.

Myélogramme:
- retrouve une infiltration lymphocytaire, et lymphoplasmocytaires.

La vitesse de sédimentation (VS)
Est très augmentée, souvent supérieure à 100 mm à la 1ère heure.

L'électrophorèse des protides sanguins : retrouve :
- une augmentation de la protidémie, parfois supérieure à 80 g/l ;
- une gammapathie monoclonale de type IgM > 5g/l.

V- TRAITEMENT

- Le traitement par chimiothérapie.
- Le traitement symptomatique par plasmaphérèse.