

Les syndromes lymphoprolifératifs

Introduction

Les syndromes lymphoprolifératifs ou hémopathies lymphoïdes sont caractérisées par une prolifération anormale de lymphocytes survenant à n'importe quel stade de maturation et de différenciation des lymphocytes. Les différentes pathologies peuvent être classées selon le type de cellule transformée, le stade de maturation et la distribution anatomique des cellules tumorales. Ainsi, on retrouve les hémopathies lymphoïdes B qui sont les plus fréquents et les hémopathies lymphoïdes T/NK plus rares.

Certaines hémopathies lymphoïdes B s'accompagnent de la production d'une immunoglobuline pathologique par le clone tumorale. On parle alors d'une gammopathie monoclonale.

Les gammopathies monoclonales sont des situations pathologiques pouvant être bénignes ou malignes au cours desquelles un clone lymphocytaire B commence à proliférer de manière incontrôlée en synthétisant et sécrétant une immunoglobuline monoclonale appelée également paraprotéine ou composant monoclonal. Notons, qu'une immunoglobuline monoclonale peut être découverte fortuitement ou lors de suspicion d'une hémopathie lymphoïde maligne touchant les LB.

Le diagnostic de ces affections est l'apanage des hématologues. Toutefois, l'immunologiste contribue au diagnostic par la caractérisation des phénotypes des cellules myélomateuses et par la mise en évidence des gammopathies monoclonales qui sont la signature de plusieurs de ces hémopathies.

Le diagnostic des gammopathies monoclonales repose sur plusieurs critères dont la mise en évidence d'une immunoglobuline monoclonale dans les différents liquides biologiques. Il est donc important de savoir la détecter et savoir interpréter les résultats des différentes analyses utilisées pour sa détection.

I- Classification des hémopathies lymphoïdes

Tableau I – Classification OMS révisée 2016 des tumeurs du tissu lymphoïde.

Néoplasies lymphoïdes B matures	Néoplasies lymphoïdes T et NK matures
Leucémie lymphoïde chronique / Lymphome lymphocytaire	Leucémie prolymphocytaire T
Lymphocytose B monoclonale *	Leucémie T à grands lymphocytes à grains (LGL)
Leucémie pro-lymphocytaire B	<i>Syndrome lymphoprolifératif chronique à cellules NK</i>
Lymphome de la zone marginale splénique	Leucémie agressive à cellules NK
Leucémie à tricholeucocytes	Lymphome T EBV+ systémique de l'enfance*
<i>Lymphome / Leucémie B splénique, non classable</i>	Syndrome lymphoprolifératif de type hydroa vacciniforme-like*
<i>Lymphome B diffus à petites cellules de la pulpe rouge splénique</i>	Leucémie/Lymphome T de l'adulte
<i>Leucémie à tricholeucocytes - variant</i>	Lymphome NK/T extraganglionnaire, de type nasal
Lymphome lymphoplasmocytaire	Lymphome T associé à une entéropathie
Macroglobulinémie de Waldenström	Lymphome T monomorphe épithéliotrope intestinal*
Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) IgM*	<i>Syndrome lymphoprolifératif T indolent du tube digestif*</i>
Maladie des chaînes lourdes Mu	Lymphome T hépatosplénique
Maladie des chaînes lourdes gamma	Lymphome T sous cutané de type panniculite
Maladie des chaînes lourdes alpha	Mycosis fungoides
Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) IgG/IgA*	Syndrome de Sézary
Myélome multiple	Syndromes lymphoprolifératifs T CD30+ primitifs cutanés
Plasmocytome solitaire osseux	Papulose lymphomatoïde
Plasmocytome extra-osseux	Lymphome à grandes cellules anaplasiques primitif cutané
Maladie des dépôts d'immunoglobuline monoclonaux*	Lymphome T gamma delta primitif cutané
Lymphome de la zone marginale extra-ganglionnaire du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT)	<i>Lymphome T CD8+ cytotoxique agressif épidermotrope, primitif cutané</i>
Lymphome de la zone marginale ganglionnaire	<i>Lymphome T CD8+ acral primitif cutané*</i>
<i>Lymphome de la zone marginale ganglionnaire de type pédiatrique</i>	<i>Syndrome lymphoprolifératif T CD4+ à cellules petites et moyennes primitif cutané*</i>
Lymphome folliculaire	Lymphome T périphérique, NOS
Néoplasie folliculaire <i>in situ</i> *	Lymphome T angioimmunoblastique
Lymphome folliculaire de type duodénal*	<i>Lymphome T folliculaire*</i>
Lymphome folliculaire de type pédiatrique*	<i>Lymphome T périphérique ganglionnaire de phénotype TFH*</i>
<i>Lymphome à grandes cellules B avec réarrangement de IRF4*</i>	Lymphome à grandes cellules anaplasiques, ALK+
Lymphome centro-folliculaire cutané primitif	Lymphome à grandes cellules anaplasiques, ALK-*
Lymphome à cellules du manteau	<i>Lymphome à grandes cellules anaplasique, associé à un implant mammaire*</i>
Néoplasie à cellules du manteau <i>in situ</i> *	
Lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL), sans autre spécificité (NOS)	
de type B du Centre germinatif*	
de type Activé B*	
Lymphome à grandes cellules B riche en lymphocytes T/histiocytes	
DLBCL primitif du système nerveux central	
DLBCL primitif cutané, de type jambe	
DLBCL EBV+, NOS*	
<i>Ulcère cutanéomuqueux EBV+*</i>	
DLBCL associé à une inflammation chronique	
Granulomatose lymphomatoïde	
Lymphome à grandes cellules B primitif du médiastin (thymique)	
Lymphome à grandes cellules B intravasculaire	
Lymphome à grandes cellules B ALK positif	
Lymphome plasmablastique	
Lymphome des séreuses	
<i>DLBCL HHV8+, sans autre spécificité*</i>	
Lymphome de Burkitt	
<i>Lymphome Burkitt-like avec aberration 11q</i>	
Lymphome B de haut grade avec réarrangement de MYC et BCL2 et/ou BCL6*	
Lymphome B de haut grade, NOS*	
Lymphome B inclassable, avec des aspects intermédiaires entre un DLBCL et un lymphome de Hodgkin classique	

Lymphomes de Hodgkin
Lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire
Lymphome de Hodgkin classique
Lymphome de Hodgkin classique scléro-nodulaire
Lymphome de Hodgkin classique riche en lymphocytes
Lymphome de Hodgkin classique à cellularité mixte
Lymphome de Hodgkin classique en déplétion lymphoïde

Syndromes lymphoprolifératifs post transplantation (PTLD)
PTLD de type hyperplasie plasmocytaire
PTLD de type mononucléose infectieuse
PTLD de type hyperplasie lymphoïde folliculaire floride*
PTLD de type polymorphe
PTLD de type monomorphe (de type lymphoïde B, T ou NK)
PTLD de type lymphome de Hodgkin classique

Les Entités provisoires sont en italique; les modifications par rapport à la classification OMS 2008 comportent un astérisque (*).
--

II- Définition des gammopathies monoclonale

Les gammopathies (immunoglobulinopathies) monoclonales sont des affections caractérisées par une prolifération, de type lymphocytaire, plasmocytaire ou lymphoplasmocytaire bénigne ou maligne, d'un clone de cellule B produisant en quantité variable une population homogène d'immunoglobulines (paraprotéines, Immunoglobuline monoclonale, composant monoclonal) retrouvées dans le sérum et/ou les urines. L'immunoglobuline monoclonale peut être complète ou incomplète. Les Ig monoclonales incomplètes peuvent être:

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

III- Nosologie des gammopathies monoclonales

Une paraprotéine est retrouvée dans trois situations différentes :

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

1- Les gammopathies monoclonales malignes

Ce groupe renferme les différentes pathologies associées à une transformation maligne d'un LB quelque soit le stade de sa différenciation et dont la prolifération se retentit sur l'état de santé de l'individu. On distingue :

- Myélome multiple (maladie de Kahler)
- Macroglobulinémie de Waldenström
- Maladies des chaînes lourdes
- Leucémie à plasmocytes
- Amylose AL
- Syndrome POEMS (polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, protéine M (monoclonale), atteinte cutanée (S : Skin))
- Plasmocytome solitaire

Et dans certains cas de

- Leucémies lymphoïdes chroniques
- Lymphomes non hodgkinien

2- Les gammopathies monoclonales associées à une pathologie non lymphoïde

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

- Les infections virales aiguës ou chroniques (CMV, EBV, VIH, HCV, HBV), bactériennes profondes prolongées (ex : endocardite) ou parasitaires,
- Les maladies auto-immunes (lupus systémique, polyarthrite rhumatoïde, vascularites, cirrhose hépatique),
- Les déficits immunitaires,
- Les néoplasies,

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

3- Les gammopathies monoclonales de signification indéterminée (MGUS)

Ces pathologies apparemment bénignes 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.

IV- Le Myélome multiple des os

1- Définition

La maladie de Kahler ou le myélome multiple des os (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 une immunoglobuline monoclonale complète (deux chaînes H et deux chaînes L) ou incomplète (chaîne légère libre).

2- Epidémiologie

La maladie de Kahler est la plus fréquente des hémopathies malignes. Elle touche les sujets âgés de plus de 60 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, l'obésité et les infections chroniques semblent être incriminés.

3- Manifestations clinicobiologiques

La maladie de kahler peut être évoquée devant un tableau clinique varié ou fortuitement lorsqu'une immunoglobuline monoclonale est mise en évidence au cours d'un examen de

routine. Certaines perturbations biologiques peuvent également être liées à la présence de cette paraprotéine.

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- Physiopathologie

L'origine du clone tumoral semble être un LB mémoire qui se réactive et entre dans le centre germinatif. Là, l'évènement tumoral survient à cause d'un ou des facteurs non encore identifiés. Plusieurs anomalies 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 hypovoire 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. Selon le groupe de travail international sur le myélome multiple (IMWG), le diagnostic est évoqué lorsque le patient présente :

- Une plasmocytose médullaire $\geq 10\%$,
- Une Ig monoclonale au niveau du sang et/ou des urines.
- Un ou plusieurs événements 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 (κ/λ) ≥ 100 et la présence d'une ou plusieurs lésions focales à l'IRM.

6- Les formes cliniques

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%	$\geq 10\%$	$\geq 10\%$
Ig monoclonale sérique	<30g/l	$\geq 30g/l$	Détectable dans le sang et/ou les urines
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.

Dans ce dernier cas, il n'y aura pas donc de paraprotéine dans le sang ni dans les urines.

V- 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 63 ans.

3- Signes cliniques

La MW peut être asymptomatique. Lorsqu'elle se manifeste cliniquement, 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.

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

- Anémie hémolytique autoimmune
- 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
- Cryoglobulinémie

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

VI- Les maladies de chaînes lourdes

Les maladies des chaînes 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 chaînes lourdes libres tronquées, hautement glycosylées et à caractère hétérogène.

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

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

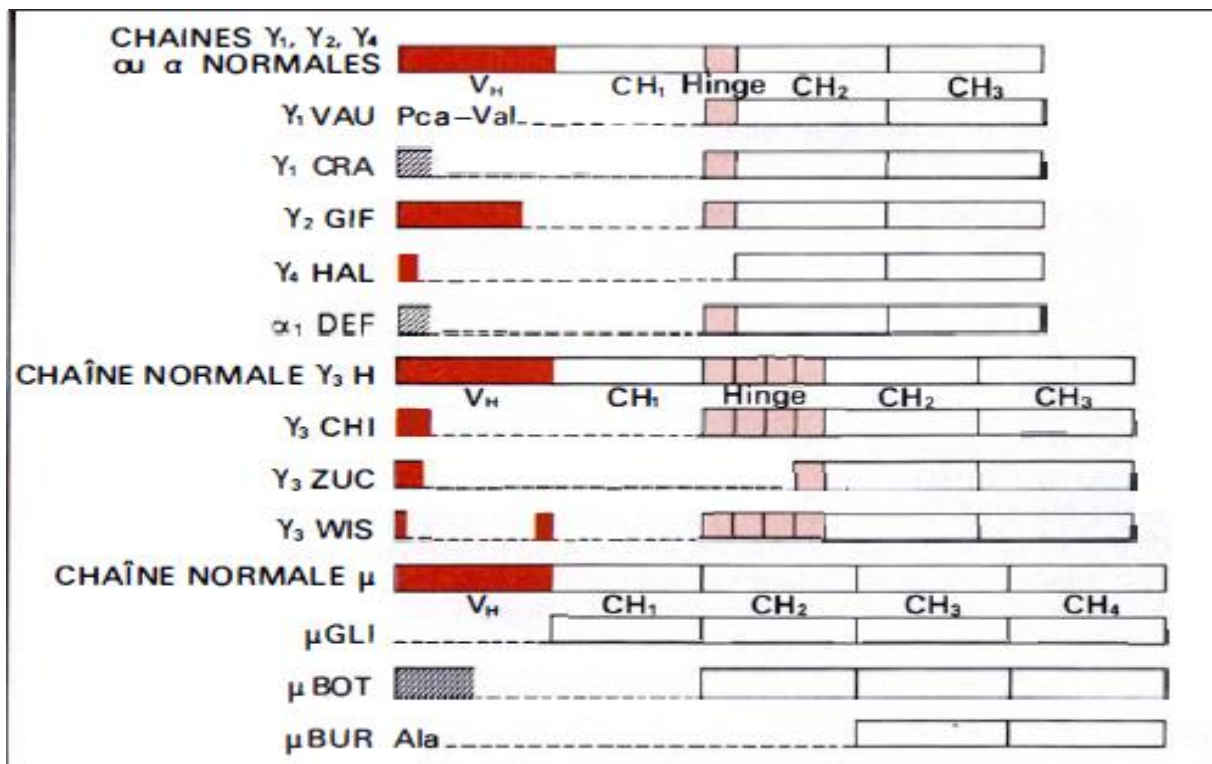


Figure 1: Hétérogénéité des chaînes lourdes libres. Les pointillés montrent les domaines et les séquences manquants identifiés (chaîne lourde gamma, chaîne lourde alpha, chaîne lourde mu)

1- La maladie des chaînes lourdes alpha

Elle est caractérisée par une prolifération lymphoplasmocytaire à IgA 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 où les conditions de vie sont les plus mauvaises ; 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.

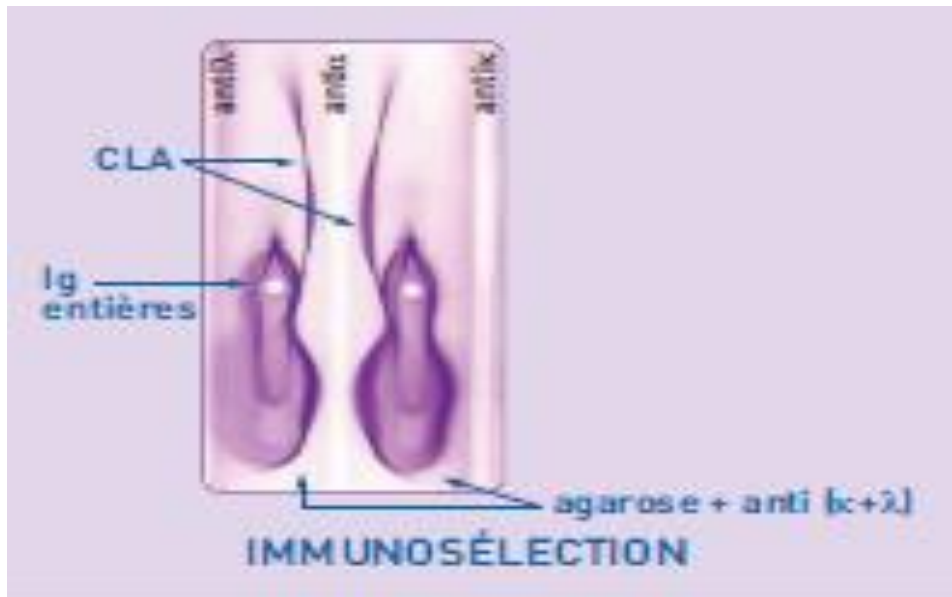


Figure 2: Résultat d'une immunosélective réalisée afin de mettre en évidence des chaînes lourdes alpha libres.

VII- Immunoglobulinopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS)

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 affection peut être isolée ou précède l'apparition d'une prolifération maligne. Elle se caractérise par l'absence de signes cliniques et elle est souvent 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). Cette concentration est stable au cours du temps. 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.

Le 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 IgA ou à IgG

VIII- Le diagnostic immunologique des gammopathies monoclonales

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 par la présence d'une bande étroite homogène sur l'électrophorèse (fig. 3) et un arc de précipitation sur l'immunoélectrophorèse.

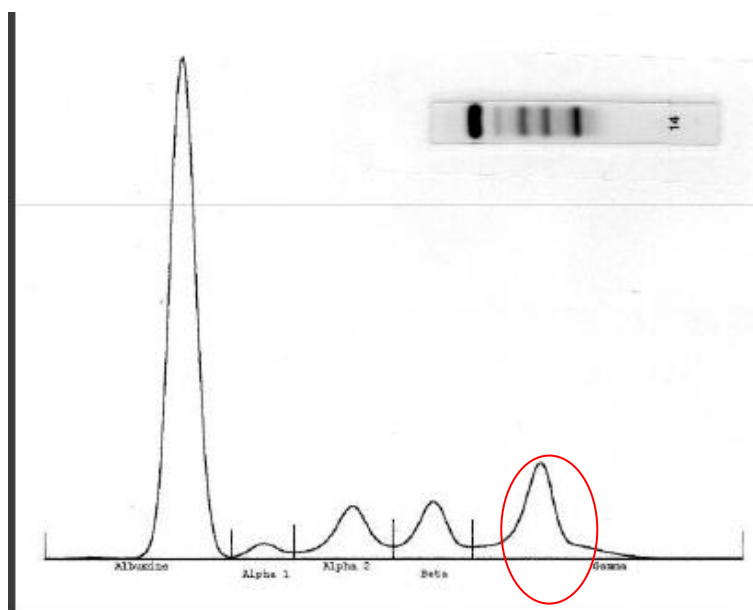


Figure 3: Résultat d'une électrophorèse des protéines sériques montrant un pic étroit au niveau de la zone gamma (entourée)

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.

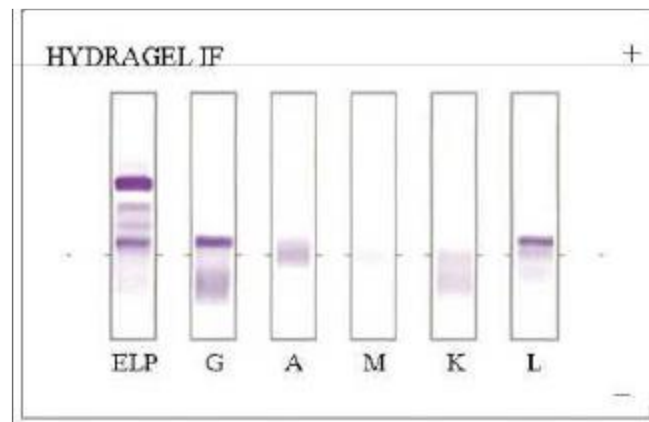


Figure 4: résultat d'une immunofixation sérique montrant la présence d'une bande homogène migrant au même niveau dans la piste ELP (électrophorèse), G (anti-chaîne gamma), L (anti-chaîne lambda). Il s'agit donc d'une immunoglobuline monoclonale complète IgG à chaîne légère lambda

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.

N.B : il y a des myélomes dits non sécrétant au cours desquels aucune Ig monoclonale n'est décelée dans les liquides biologiques

- 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- Electroforèse 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. 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.