

Etude épidémiologique, étiologique et biochimique des immunoglobulinopathies monoclonales malignes. A propos de 76 cas.

Z. OUZZIF¹,
K. DOGHMI²,
N. MESSAOUDI³,
F. MAHASSIN²,
S. TELLAL¹,
M. DEROUICHE¹,
M. NAJJ³

Résumé : Les immunoglobulines monoclonales sont définies par la sécrétion sélective, souvent en quantité élevée, d'une seule espèce d'immunoglobuline sérique et/ou urinaire, témoignant de l'expansion non contrôlée d'un clone unique de lymphocytes B (lymphoplasmocyte ou plasmocyte).

Dans le cadre de ce travail, nous avons voulu étudier les caractéristiques épidémiologiques, biochimiques et étiologiques d'une cohorte de 76 cas d'immunoglobulinopathies monoclonales malignes (IMM) colligés à l'hôpital militaire Mohamed V de Rabat. Les gammopathies monoclonales de signification indéterminée (MGUS) seront de ce fait exclues de notre propos. Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur les cas d'IMM étudiés au laboratoire de biochimie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V durant la période de 8 ans et demi, allant du 1^{er} Septembre 1997 au 31 Mars 2006. Les résultats de cette étude sont pour la plupart comparables à ceux de la littérature. Ils confirment que :

Les IMM sont des pathologies du sujet âgé avec une prédominance masculine (sex-ratio H/F est de 2,8),

L'absence de pic monoclonal à l'EPP ne doit pas forcément faire écarter le diagnostic d'IMM : une chaîne légère libre en petite quantité peut n'être détectée que dans les urines.

La prédominance de l'isotype IgG/kappa (54,5%) sur ses homologues dans les myélomes multiples, pathologie la plus fréquente dans les IMM.

La faible fréquence de la macroglobulinémie de Waldenström (7,9%).

Par rapport à la plupart des grandes séries internationales, elle se distingue par :

La fréquence relativement élevée des IMM à chaîne légère libre (27,3% des cas),

Mots clés : Immunoglobulines monoclonales malignes, myélome multiple, macroglobulinémie de Waldenström.

Epidemiologic, etiologic and biochemical study of the malignant monoclonal immuno-globulinopathies.

About 76 cases.

Summary : The monoclonal immunoglobulines are defined by selective secretion, often in high, of only one molecular species of immunoglobuline serum and/or urinary, testifying to the not controlled expansion of a single clone of B lymphocytes (lymphoplasmocyte or plasmocyte). Within the framework of this work, we wanted to study the epidemiologic, biochemical and etiologic characteristics of a troop of 76 cases of malignant monoclonal immunoglobulinopathy (MMI) in the Rabat military hospital in Morocco. The Monoclonal Gammopathies of Undetermined Signification will be of this fact excluded from our matter.

It is about a retrospective study relating to the cases of MMI studied at the laboratory of biochemistry of Mohammed V Military Hospital lasting the 8

¹ Laboratoire de biochimie et d'immunochimie, HMIMV, Rabat, Maroc.

² Service de Médecine interne, hématologie, HMIMV, Rabat, Maroc.

³ Laboratoire d'Hématologie, HMIMV, Rabat, Maroc.

years period and half, from September, first 1997 to March 31 2006. The results of this study are in majority comparable with those of the literature. They confirm that :

- The MMI are pathologies of the old subject with a male prevalence,
- The absence of monoclonal peak in the protein electrophoresis should not inevitably make draw aside the diagnosis of MMI : a free light chain in small quantity can be detected only in urines.
- Prevalence of isotypic IgG/k (54, 5%) on its counterparts in the multiple myeloma, the most frequent pathology in the MMI.
- The weak frequency of the Waldenström macroglobulinemia (7,9%).

Compared to the majority of the great international series, it is characterized by :

- The frequency relatively high of the MMI with free light chain (27,3%),

Key words : malignant monoclonal immunoglobulin, multiple myeloma, Waldenström macroglobulinemia.

Introduction

Les immunoglobulines monoclonales sont définies par la sécrétion sélective, souvent en quantité élevée, d'une seule espèce d'immunoglobuline sérique et/ou urinaire, témoignant de l'expansion non contrôlée d'un clone unique de lymphocytes B (lymphoplasmocyte ou plasmocyte). Elles sont constituées soit d'une seule classe de chaîne lourde et d'un seul type de chaîne légère, soit de chaînes légères isolées d'un seul type, soit beaucoup plus rarement de fragments de chaînes lourdes d'une seule classe. Leur mise en évidence est de plus en plus fréquente au laboratoire en raison, d'une part du vieillissement de la population et d'autre part d'une considérable amélioration des techniques de diagnostic. Leur présence n'est nullement synonyme de malignité [1]. En effet, c'est la conjugaison de plusieurs critères cliniques, radiologiques, hématologiques, biochimiques et immuno-chimiques qui permet d'affirmer leur caractère malin [2]. Leur recherche et leur caractérisation dans les liquides biologiques visent à affirmer leur homogénéité de charge par électrophorèse et d'isotypie (type de chaîne légère, classe, voire sous-classe de chaîne lourde) par immunofixation ou électrophorèse capillaire après immunosoustraction.

Les immunoglobulines monoclonales sont retrouvées dans de nombreux syndromes lymphoprolifératifs comme le myélome multiple (maladie de KAHLER), la

macroglobulinémie de WALDENSTRÖM (MGW), les maladies des chaînes lourdes et l'amylose, mais aussi dans les gammopathies monoclonales «bénignes» ou de signification indéterminée (MGUS) dont le statut de bénignité peut être provisoire.

Dans le cadre de ce travail, nous avons voulu étudier les caractéristiques épidémiologiques, biochimiques et étiologiques d'une cohorte de 76 cas d'immunoglobulinopathies monoclonales malignes (IMM) colligés à l'hôpital militaire Mohamed V de Rabat. Les MGUS seront de ce fait exclues de notre propos.

Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective, réalisée en collaboration avec les services de médecine interne et d'hématologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V, portant sur les cas d'IMM diagnostiqués au laboratoire de biochimie du même hôpital durant la période de 8 ans et demi, allant du 1^{er} Septembre 1997 au 31 Mars 2006. Pour chaque patient, il a été réalisé au laboratoire une analyse conjointe sur des prélèvements sanguin (tube sec) et urinaire (urines des 24 heures) couplant :

- Un dosage des protides totaux par la méthode colorimétrique de Biuret utilisant le réactif de Gornall, adaptée sur l'auto analyseur Cobas Intégra de Roche®. Une

électrophorèse des protéines sériques (EPP) sur gel d'agarose (technique automatisée sur l'automate Hydrasys de Sébia ®) pour la recherche et l'affirmation de l'homogénéité de charge,

- Une immunofixation (IF) sérique et urinaire (hydrigel IF, Sébia ®) pour l'identification de l'isotypie et la recherche des chaînes légères libres monoclonales,
- Un dosage pondéral des immunoglobulines (Ig) sériques G, A, M par immuno néphélométrie (BN100 Behring ®) pour estimer l'hypogammaglobulinémie résiduelle.

Une analyse du dossier médical est effectuée au cas par cas pour recueillir les caractéristiques épidémiologiques et les éléments du diagnostic étiologique.

Résultats

Durant cette période de 8 ans et demi, 76 cas d'IMM ont été colligés, soit en moyenne 9 cas par an.

Caractéristiques épidémiologiques des

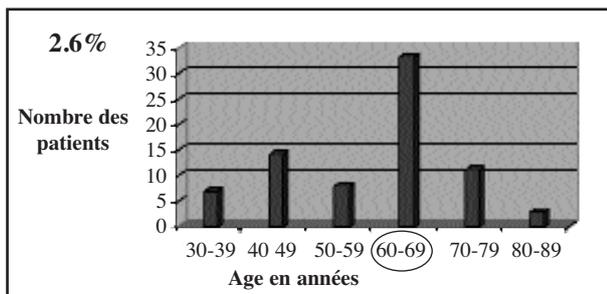


Figure 1 : Répartition des Immunoglobulines Monoclonales Malignes en fonction de l'âge

patients

La répartition selon les tranches d'âge des 76 patients est reportée dans la figure 1.

La série étudiée comprend 56 hommes et 20 femmes soit respectivement 74% et 26% des cas. Le sex-ratio global (H/F) est de 2,8.

Signes révélateurs

Les circonstances de découverte ont été cliniques et/ou biologiques représentées par :

- un syndrome douloureux osseux avec ou sans anomalie biologique (VS accélérée, pic à l'électrophorèse des

protéines sériques, hypercalcémie, anémie) dans les cas de myélome multiple,

- des poly adénopathies, un syndrome d'hyper viscosité ou des gingivorragies dans les cas de MGW,
- un syndrome tumoral avec des signes de compression et des signes généraux dans les cas de lymphome,
- une poly adénopathie superficielle non compressive ou découverte systématique d'une hyper lymphocytose dans les cas de LLC.

Diagnostic étiologique

Le diagnostic étiologique reposait sur des investigations différentes selon l'orientation diagnostique initiale, notamment :

- le myélogramme révélant une plasmocytose avec des éléments dystrophiques dans tous les cas de myélome multiple, ce qui a permis de pousser les investigations biologiques dans tous les cas où le protidogramme n'a pas été contributif (absence de pic dans les cas de myélome à chaînes légères et les deux cas de myélome sécrétant mais non excréant),

- l'étude immunohistochimique des plasmocytes médullaires qui permet d'objectiver l'immunoglobuline monoclonale dans leur cytoplasme et prouver ainsi le caractère monoclonal dans les deux cas de myélome à plasmocytes non excréant,

- la biopsie ostéomédullaire ou ganglionnaire objectivant une prolifération lymphoplasmocytaire monoclonale dans tous les cas de MGW,

- une hyper lymphocytose sanguine $> 4000/mm^3$, avec à l'immunophénotypage un score de Matutes ≥ 4 (CD5+, CD23+, CD22 ou CD79b faiblement exprimé, immunoglobuline de surface faiblement exprimée) dans les cas de LLC,

- l'étude anatomopathologique d'un ganglion ou de la moelle dans les cas de lymphome.

La figure 2 représente la répartition étiologique des IMM. On note la forte prédominance du myélome qui représente à lui seul 66 cas soit 86.8%, suivi de la macroglobulinémie de Waldenström (6 cas), du lymphome (2 cas) et de la leucémie lymphoïde chronique (2 cas) qui représentent respectivement près de 7.9, 2.6 et 2.6% des cas. Aucun cas d'IMM à chaîne lourde sans association de chaîne légère n'a été retrouvé dans cette série.

Etude biochimique

Le taux moyen des protides totaux sériques est de 90 g.L⁻¹, avec des extrêmes de 54 à 140 g.L⁻¹. La protidémie est élevée dans 66% des cas, basse dans 26% des cas (les 18 cas de myélome à chaînes légères et les 2 cas de myélome à plasmocytes non excréant) et normale dans 08% des cas

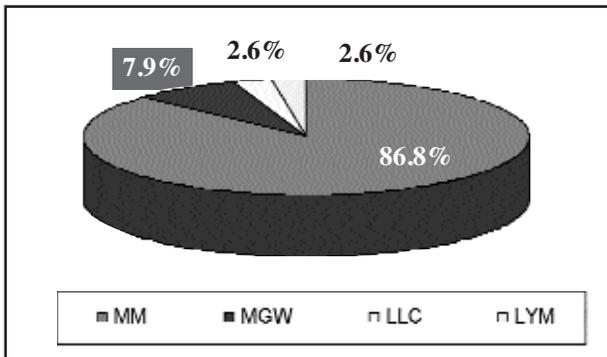


Figure 2 : Répartition étiologique des immunoglobulinoopathies monoclonales malignes (IMM)

- MM** : Myélome Multiple
- MGW** : Macroglobulinémie de Waldenstrom
- LLC** : Leucémie Lymphoïde Chronique
- LYM** : Lymphome

(les 2 cas de LLC, les 2 cas de lymphome et deux cas de MGW). Un pic étroit d'importance variable a été objectivé chez 56 patients soit 74% des cas. Il a été retrouvé au niveau de la zone gamma chez 46 patients (82%) et de la zone bêta chez 10 patients (18%). L'absence de pic monoclonal a été observée chez 20 patients (26%) (tableau 1). Il s'agit des cas de myélome de BJ et des deux cas de myélome à plasmocytes non excréant. Elle a été associée à une hypogammaglobulinémie.

La répartition isotypique des IMM de notre série figure dans le tableau 2 qui montre que l'isotype G, avec 50% des cas, est prépondérant. La chaîne légère kappa (43 cas) est beaucoup plus représentée que la chaîne légère lambda (31 cas) avec un rapport κ/λ de 1.38.

Le tableau 3 illustre la répartition isotypique des cas de myélome multiple, étiologie la plus représentée, dans cette série.

Les résultats du dosage pondéral des immunoglobulines ont objectivé une augmentation de l'immunoglobuline A ou G dans tous les cas de myélome multiple de type A ou de type G, une augmentation du taux de l'immunoglobuline M dans les cas de MGW, de LLC et

Tableau 1 : Etude biochimique des Immunoglobulinopathies Monoclonales Malignes (IMM)

	Absence de pic		Pic à EPP		Zone β		Zone γ		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
IMM	20	26%	56	74%	10	18%	46	82%	76	100

EPP : Electrophorèse des protéines sériques

n : nombre de cas

Tableau 2 : Distribution isotypique des IMM

	n	%	κ (n)	λ (n)	κ/λ
IgG	38	50	22	16	1.37
IgM	8	10.5	6	2	3
IgA	10	13.2	7	3	2.33
C.L.L ¹	18	23.7	8	10	0.8
NE ²	2	2.6	---	---	---
Total	76	100	43	31	1.38

1 : Immunoglobulinopathie monoclonale à chaînes légères libres

2 : Non excréant

Tableau 3 : Répartition isotypique des cas de myélome multiple (MM)

		IgG		IgA		CLL		NE		
M.M	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	66	100	36	54.5	10	15.2	18	27.3	2	3

Ig G : Immunoglobuline de type G, Ig A : Immunoglobuline de type A, CLL : Chaînes légères libres, NE : Non Excrétant

de lymphome. Une répression de synthèse des immunoglobulines normales polyclonales a été observée dans 35 cas sur les 66 cas de myélome multiple, soit 53% des cas, répartis comme suit : 25 cas de myélome multiple à IgG, deux cas à IgA (2/10) et huit cas de myélome de Bence Jones (BJ) (8/18).

Une protéinurie de Bence Jones (PBJ) était présente dans 55% des cas (les dix huit cas de myélome à chaîne légère, dix huit cas de myélome de type G, quatre cas de myélome de type A et deux cas de MGW).

Discussion

Dans notre série, l'âge moyen des patients était de 63 ans, témoignant que les IMM sont des maladies du sujet âgé, avec un pic de fréquence observé dans le groupe de patients de 60 à 69 ans conformément à ce qui est retrouvé dans la littérature [3, 4]. La prédominance masculine notée dans différentes séries de la littérature est vérifiée dans notre série avec un sex-ratio un peu plus élevé, de l'ordre de 2.8. Cela est dû au fait que les patients admis sont majoritairement militaires, donc de sexe masculin.

L'exploration des protéines sériques et urinaires est un important outil du diagnostic biologique des IMM. Dans 74% des cas de la série étudiée, l'électrophorèse des protéines sériques a mis en évidence un pic étroit correspondant à une immunoglobuline monoclonale migrant dans la zone des bêta- ou gammaglobulines. Sa présence est responsable d'une hyperprotidémie supérieure à 80 g.L⁻¹. Le pic bêta a été objectivé dans tous les cas d'IMM de type A. Dans 26% des cas de notre série, il n'existe pas de pic monoclonal à l'électrophorèse des protéines sériques. Il s'agit des cas de myélome multiple de BJ et de myélome à plasmocytes non excrétant. Dans ces cas, l'anomalie sérique usuelle est une hypoprotéïnémie due à une hypogammaglobulinémie souvent pré-

sente qui constitue un signe d'appel autorisant la réalisation d'immunofixations sérique et urinaire à la recherche de chaînes légères libres monoclonales. Dans les cas de myélome non excrétant (deux cas dans la présente étude), les plasmocytes n'excrètent pas l'immunoglobuline monoclonale. Celle-ci n'est donc détectée ni dans le sérum ni dans les urines [5]. Dans tous les cas, le diagnostic repose sur l'étude du myélogramme qui met en évidence une infiltration plasmocytaire représentant plus de 10% des éléments nucléés d'aspect anormal (cytoplasme flammé, inclusions cristallines, anomalies nucléaires, modification de l'archoplasme). Il est complété, dans les cas de myélome non excrétant, par l'étude immunohistochimique des plasmocytes permettant de conforter le diagnostic de plasmocytose maligne en montrant leur forte réaction avec le marqueur CD 138. L'étude immunohistochimique des plasmocytes a révélé une monotypie attestée par la positivité exclusive avec l'anticorps anti-chaînes légères Lambda.

La répartition étiologique des IMM objective une nette prédominance du myélome multiple (87% des cas de notre série), essentiellement de type IgG/κ (54,5%). Le myélome multiple de type BJ occupe la seconde place avec 27.3% des cas. Cette fréquence relativement élevée caractérise notre série et deux autres séries tunisiennes [2,6], alors que dans les séries internationales [1, 7, 9] la fréquence de ce type d'IMM varie de 2.7 à 7.6% seulement. Le MM de type Ig A représente 15.2%, il n'existe aucun cas de MM à IgD, IgE. La faible fréquence de la macroglobulinémie de Waldenstrom dans notre série (7.9%) est retrouvée dans la plupart des séries de la littérature où elle représente 1.1 à 4.8%. La chaîne légère Kappa est beaucoup plus représentée que la chaîne légère Lambda (κ/λ de 1,38). Ces données corroborent celles de

Marneux, Cottin et col. [7,8] qui ont relevé en France la prédominance des chaînes lourdes gamma et légères κ . Aucun cas d'IMM à chaîne lourde sans association de chaîne légère n'a été retrouvé dans cette série.

Le dosage pondéral des immunoglobulines permet de quantifier l'immunoglobuline monoclonale et apprécie en même temps l'éventuelle diminution des autres immunoglobulines poly clonales. Cette baisse est corrélée avec l'importance de la masse tumorale est responsable de problèmes infectieux dans le myélome multiple [7,8, 10].

La recherche de la protéinurie de Bence Jones formée de chaînes légères libres à différents états de polymérisation est un examen fondamental dans les IMM, en particulier dans le myélome à chaînes légères car elle est généralement positive de type Kappa ou Lambda comme dans la présente étude (100% des cas de myélome à chaînes légères).

Conclusion

Les résultats de notre étude de 76 cas sont pour la plupart comparables à ceux de la littérature. Ils confirment que :

Les IMM sont des pathologies du sujet âgé avec une certaine prédominance masculine,

L'absence de pic monoclonal à l'EPP ne doit pas forcément faire écarter le diagnostic d'IMM : une chaîne légère libre en petite quantité peut n'être détectée que dans les urines.

La prédominance de l'isotype IgG/ κ sur ses homologues dans les myélomes multiples, pathologie la plus fréquente dans les IMM.

La faible fréquence de la macroglobulinémie de Waldenstrom.

Par rapport à la plupart des grandes séries internationales, notre étude se distingue par :

La fréquence relativement élevée des IMM à chaîne légère libre.

Références

- 1- Fine JM, Lambin P, Derycke C, Muller JY, Marneux M. Systematic Survey of monoclonal gammopathies in the sera from blood donors
Transfusion 1979 ; 19 : 332.
- 2- Makin S, Zouari R, Barbouch MR, Ayed K, Moalla M, Zakraoui L. Gammopathies monoclonales en tunisie.
Revue française de transfusion et immunohématologie 1990; 33, 31-8.
- 3- Huez D.
Epidémiologie des gammopathies monoclonales.
Revue du Praticien 1993; 43 (3) : 271-4.
- 4- Yvette Il, Chow J, Wickham NWR.
Monoclonal gammopathy of unknown significance and malignant paraproteinemia in Hong Kong.
AJCP 1996; 106 (4): 449-56.
- 5- Moreau L, Cosson A, Valcke JC, Preud'homme JL, Philbert M, Favriel JM.
Myélome à plasmocytes «non excréteur» précédé d'une anémie réfractaire sidéroblastique.
Sem Hôp Paris 1979; 55 : 1794-1796.
- 6- Mseddi-Hdiji S, Haddouk S, Ben Ayed M, Tahar N.
Gammopathies monoclonales en Tunisie.
Pathologie biologique 2005 ; 52 :15-25.
- 7- Cottin S, Ponge A, Debet J.
Les dysglobulinémies monoclonales recensées au centre hospitalier de Saint Nazaire de 1965-1982.
Rhumatologie 1988 ; 40 : 299-305.
- 8- Marneux M, Fine JM.
Données récentes sur les gammopathies monoclonales.
Revue de transfusion et immuno-hématologie 1985; 28 : 591-600.
- 9- Pick A, Shoenfeld Y, Frohlichmann R et al.
Plasma cell dyscrasia. Analysis of 423 patients.
Jama 1979; 24: 2275-8.
- 10- Facon T, Yakoub-Agha I, Leleu X.
Myélome multiple.