



# Diagnostiquer une Immunoglobuline monoclonale chez le sujet âgé

---

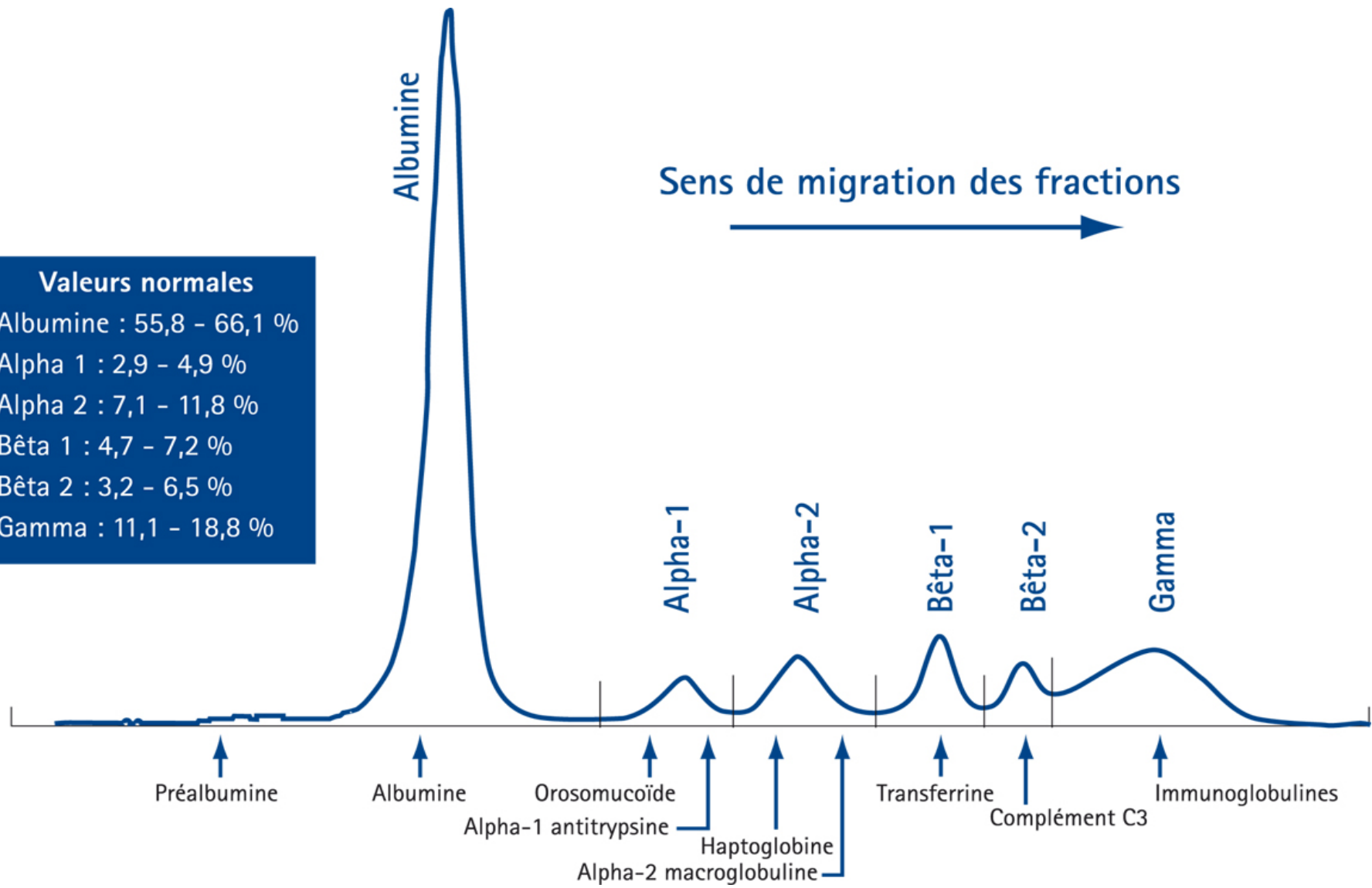
**Pr Eric DECONINCK**

INSERM U-645

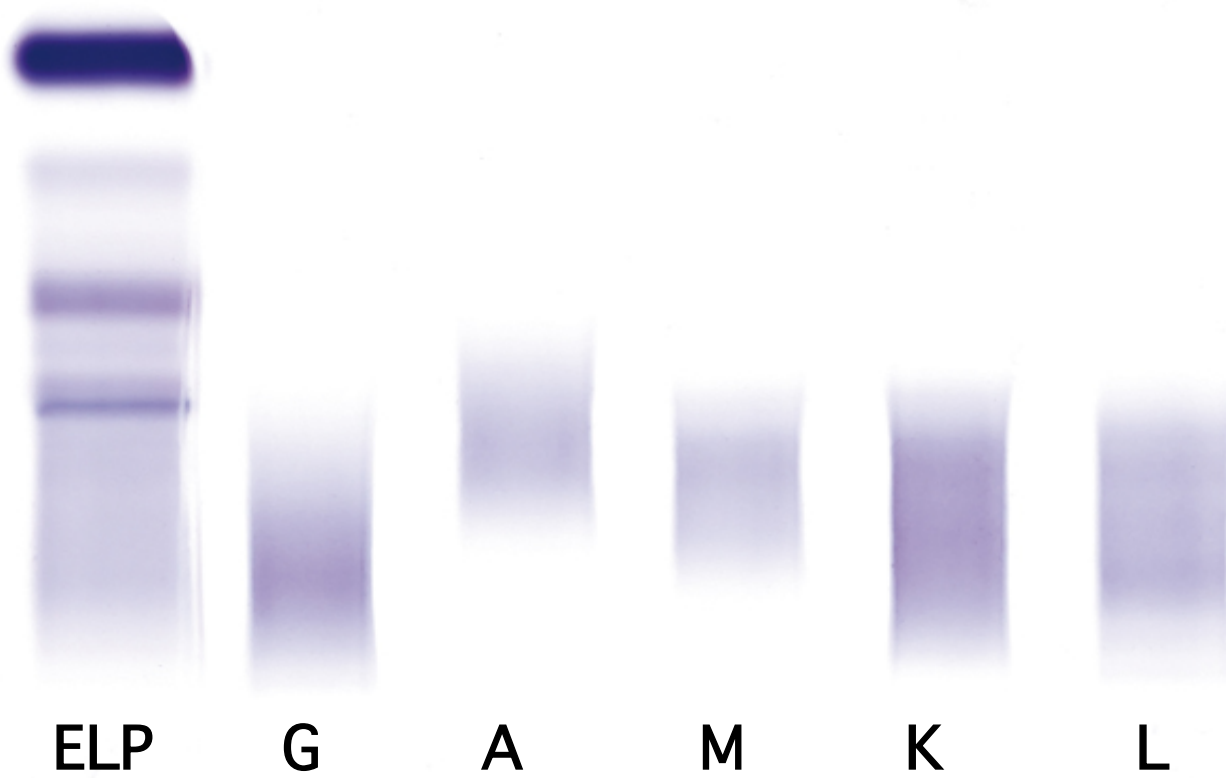
Université de Franche-Comté / IFR 133

Service d'hématologie – CHU BESANÇON

- Valeurs normales**
- Albumine : 55,8 - 66,1 %
  - Alpha 1 : 2,9 - 4,9 %
  - Alpha 2 : 7,1 - 11,8 %
  - Bêta 1 : 4,7 - 7,2 %
  - Bêta 2 : 3,2 - 6,5 %
  - Gamma : 11,1 - 18,8 %



IMMUNOFIXATION NORMALE





## Dosage pondéral des Ig

---

- Les Ig migrent essentiellement dans la zone des  $\gamma$ -globulines. La concentration en  $\gamma$ -globulines estimée à l'EP varie selon l'âge, physiologiquement elle est chez l'adulte de **6 à 13 g/l**

- Le dosage pondéral (quantitatif) des Ig (néphélométrie) donne plus de précisions. Les concentrations en Ig varient en fonction de l'âge. Chez l'adulte sain, les concentrations sériques sont les suivantes :

**IgG : 7,20 – 14,70 g/l**

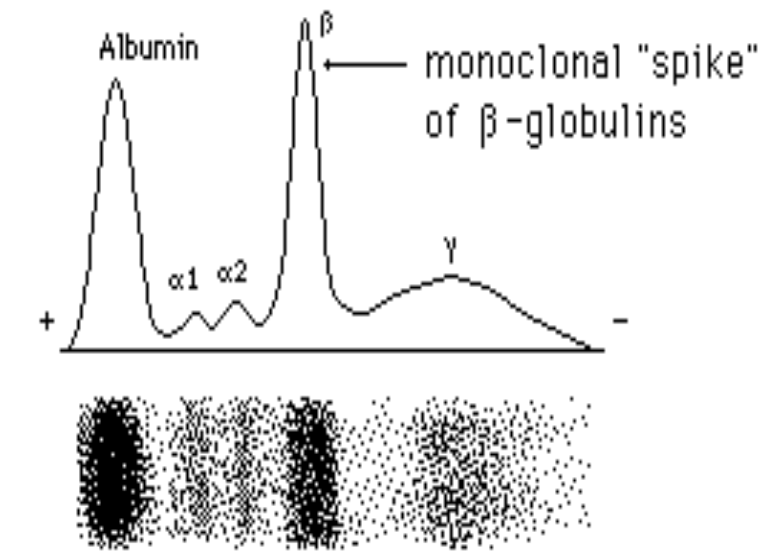
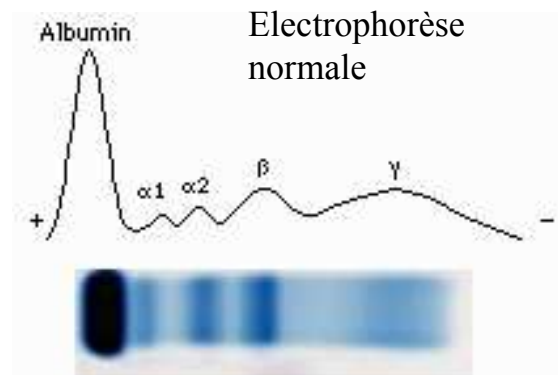
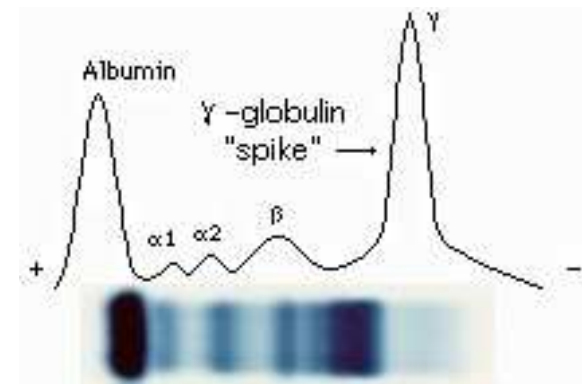
**IgA : 1,10 – 3,60 g/l**

**IgM : 0,48 – 3,10 g/l**

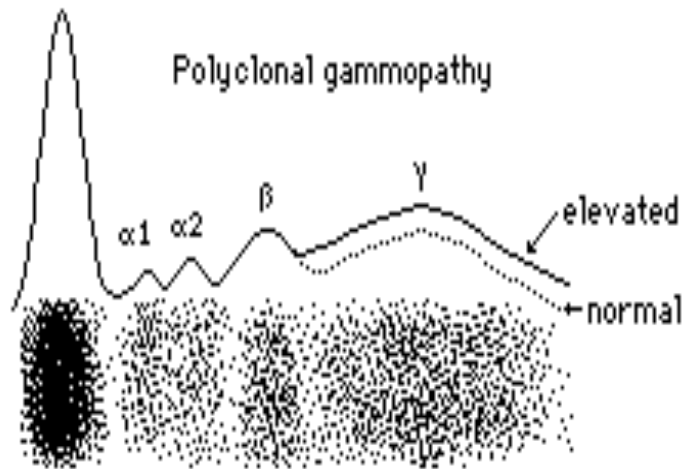
# Electrophorèse des protéines (1)

## Explorent :

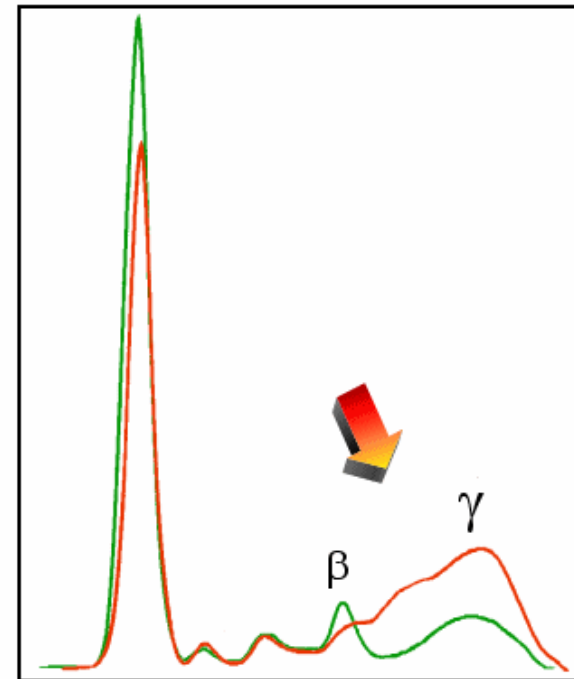
- 1) Inflammation
- 2) Immunoglobulines
- 3) Foie
- 4) Etat nutritionnel
- 5) Syndrome néphrotique
- 6) Entéropathies
- 7) Cancers et hémopathies

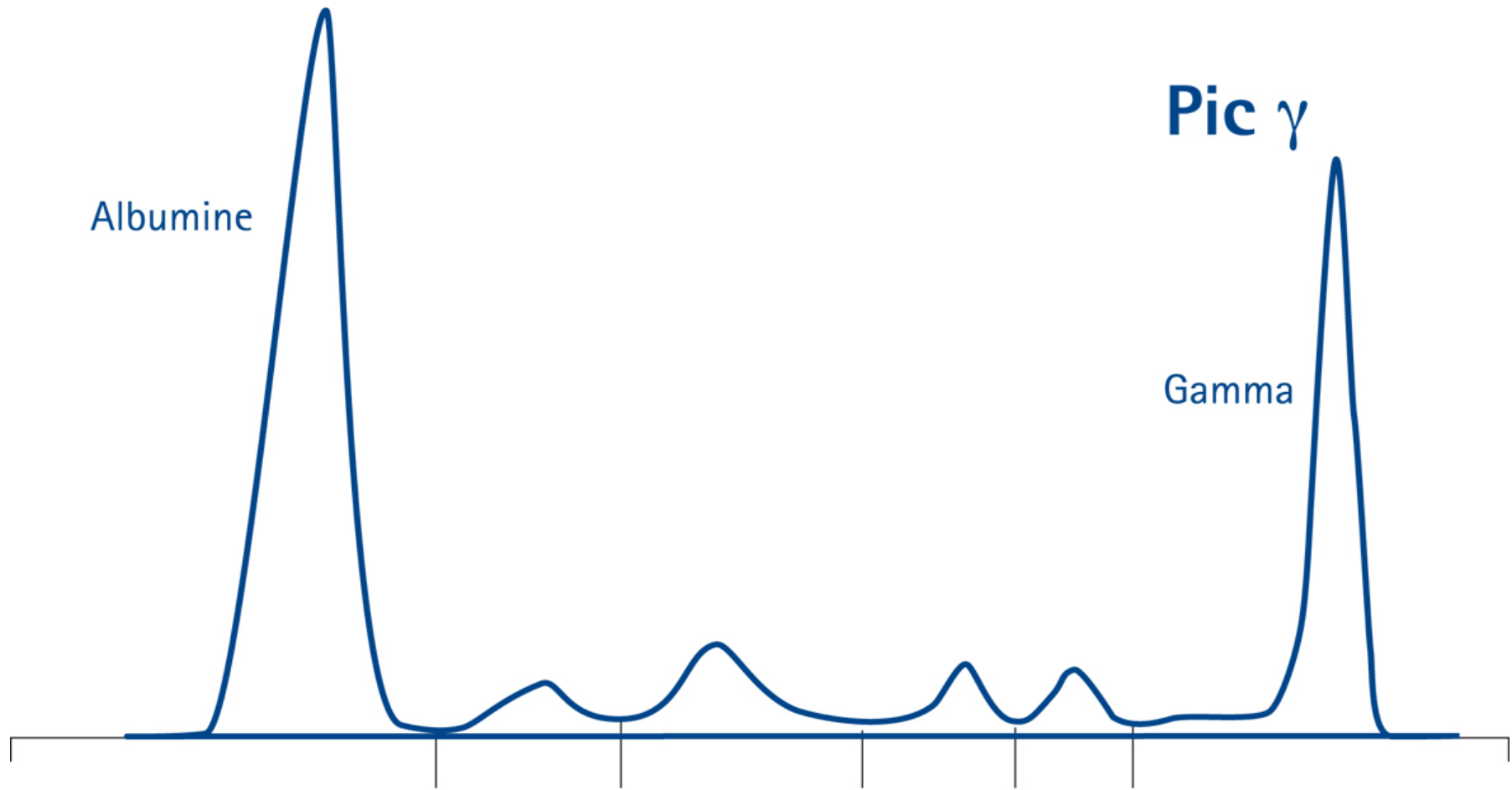


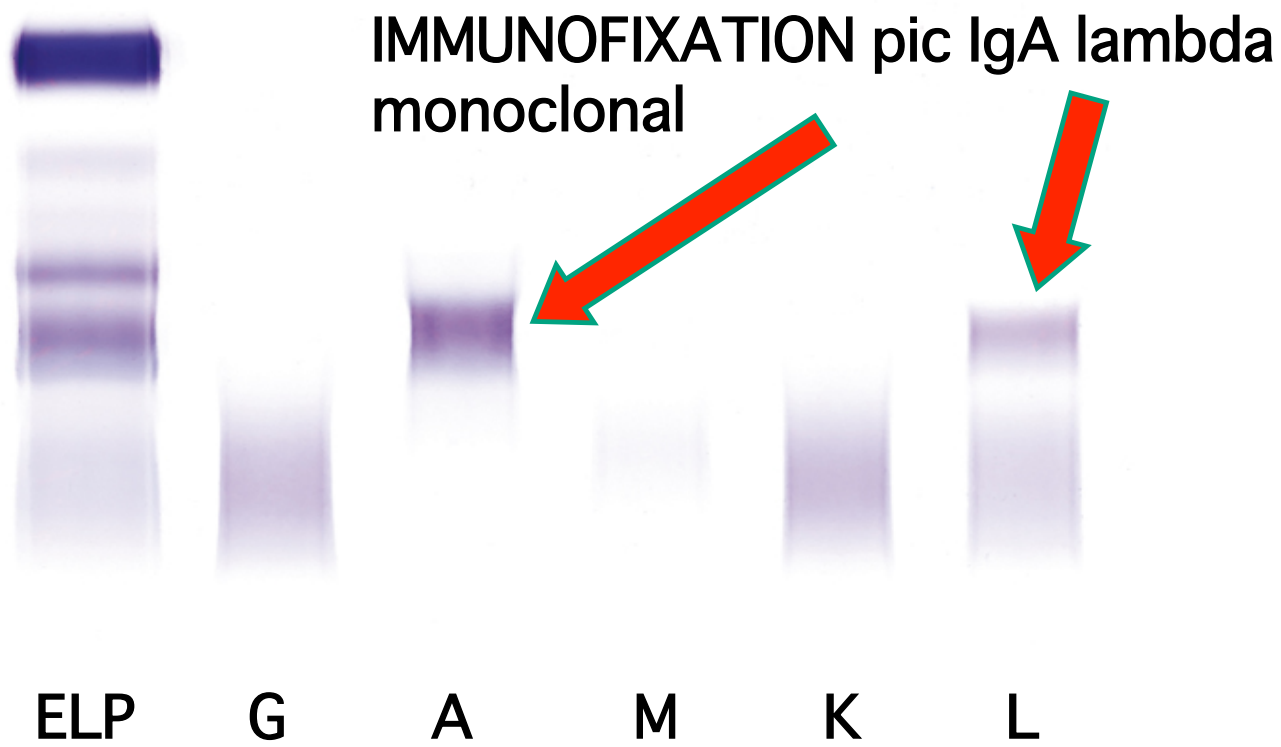
## Electrophorèse de protides (2)



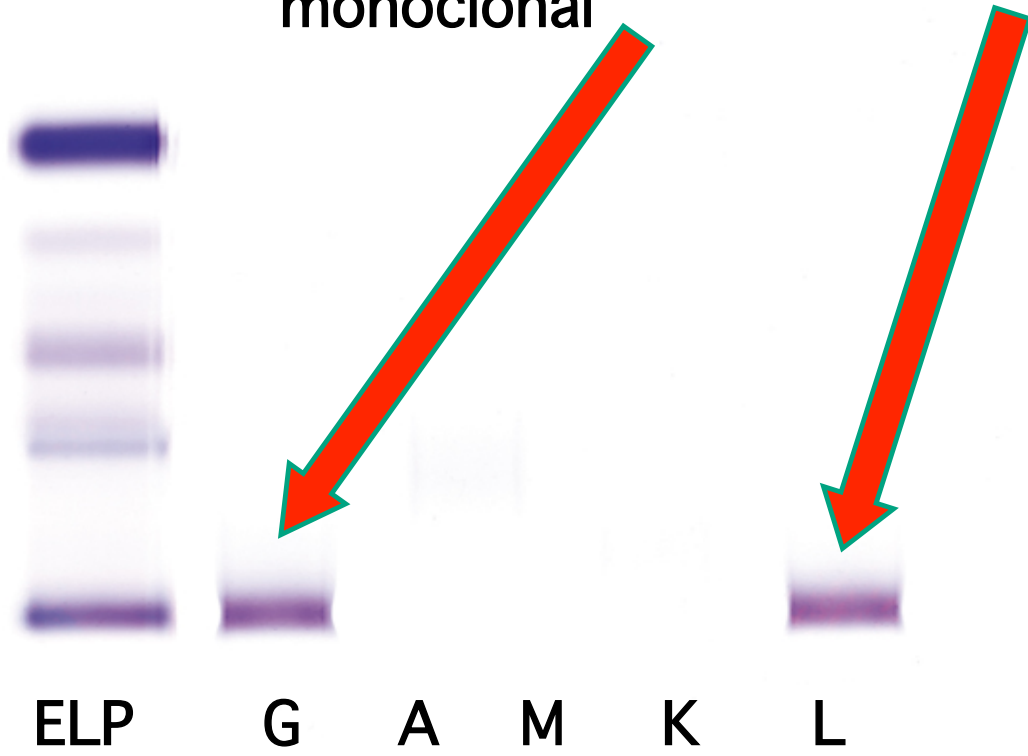
- Une **infection** (parasites; leishmanies, paludisme,, virus; EBV, HIV , bactéries..)
- **Hépatite** chronique active
- **Maladie auto-immunes** : Gougerot-Sjogren surtout, Lupus, PR etc...
- **Lymphomes T (LDAI)**



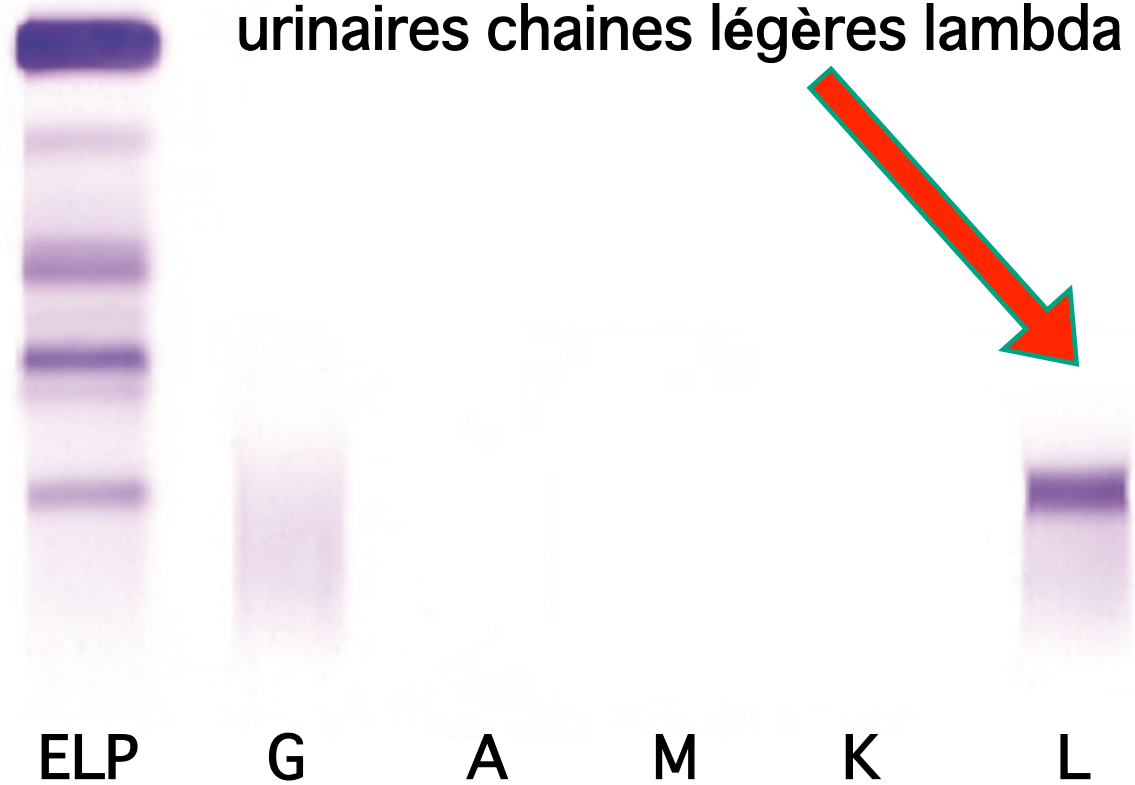




IMMUNOFIXATION pic IgG lambda  
monoclonal



IMMUNOFIXATION des protéines  
urinaires chaînes légères lambda



## **Immunoglobuline monoclonale - Définition**

- **Immunoglobuline ( Ig) monoclonale:**

- **augmentation d 'un seul type d 'Ig appartenant à une classe et à une sous-classe déterminée**
- **due à la prolifération d 'un seul clone cellulaire B hyperstimulé, plasmocytaire ou lymphoplasmocytaire, producteur d 'une population monoclonale d 'Ig définie par son homogénéité**
- **se traduit par l 'apparition à l 'électrophorèse d 'un pic étroit et homogène dont la localisation et l 'importance sont très variables**

- **Gammopathies monoclonales:**

- **prolifération d 'un clone plasmocytaire ou lymphoplasmocytaire producteur d 'une Ig monoclonale**



# Circonstances de découverte

---

## Signes cliniques

- altération de l'état général
- douleurs osseuses
- adénopathies périphériques
- neuropathie périphérique....

## Signes biologiques

- accélération de la VS (> 80 mm à 1 heure) sans augmentation des protéines de l'inflammation

## Examen biologique systématique

# Pic monoclonal

1 % >50 ans

3 % >70 ans

10 % >80 ans

## Types d'Ig monoclonales

- **Ig monoclonale complète ( 95 %):**  
deux chaînes lourdes de même classe et sous-classe et deux chaînes légères de même type;
  - IgG, IgM, IgA, plus rarement Ig D voir E
- **Ig monoclonale incomplète ( 5 %)**  
chaînes légères libres monoclonales de type Kappa ou Lambda; pic monoclonal invisible à l'électrophorèse  
  
chaînes lourdes monoclonales (rares) de type Alpha, Gamma ou Mu; pic monoclonal inconstant

# Gammapathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI / MGUS)

**60 % des Ig monoclonales:** IgG (70 %), IgA (15 %), ou IgM (15 %)

## 3 critères obligatoires :

### 1. Faible taux d'Ig

Ig G < 30 g/l, Ig A < 20 g/l, Urines k ou l < 1 g/24h

### 2. Moelle normale: plasmocytes < 10 %

3. Absence d'hypercalcémie, d'anémie, d'insuffisance rénale, de lésions osseuses d'amylose ou de maladie des dépôts de chaînes légères

Evolution des MGUS : Ig G, A, D Myélome 1 % / an  
IgM : Waldenström Risque relatif x 40

C

R

A

B



# Myélome et amyloses

---

- **Myélome (25% des Ig)**

**Ig G > A > Chaînes légères > D**

- Standard **20% des Ig**
- Formes rares (non sécrétant, leucémie, condensant) 3% des Ig
- Plasmocytomes solitaires 2% des Ig
- Myélome IgM (Rarissime)

- **Amyloses (12% des Ig)**

- **Chaînes légères isolées**

Amylose primitive AL

Amylose AA (rare)



# Autres hémopathies lymphoïdes

---

- **Waldenström ou Lymphome lymphoplasmocytaire**  
**2% des Ig**

Ig M > 5 g/l et présence d'un clone lymphoplasmocytaire médullaire ou sanguin

- **Autres proliférations lymphoïdes B**  
**3% des Ig**

Souvent Ig M = IgG > A

- LLC
- Autres lymphomes (manteau, zone marginale)

- **Maladies des chaînes lourdes:**

- **syndromes immunoprolifératifs caractérisés par la production d'Ig monoclonales incomplètes sous forme de chaînes lourdes délétées sans chaînes légères**

- **électrophorèse le plus souvent normale (Ig < 1g/l)**

- **diagnostic sur l'immunoélectrophorèse ou l'immunofixation**

- **trois types:**

- maladie des chaînes lourdes alpha: la plus fréquente; sujets jeunes du pourtour méditerranéen; tableau de malabsorption intestinale sévère**

- maladie des chaînes lourdes gamma: présentation de type lymphome**

- maladie des chaînes lourdes mu: très rares**

## **Gammopathies monoclonales associées à des affections non malignes**

- **Maladies auto-immunes:**
  - **syndrome de Gougerot-Sjögren essentiellement**
  - **autres maladies auto-immunes (PR, LED...): fréquence peu élevée d'Ig monoclonale posant la question d'une association fortuite**
- **Maladies infectieuses:**
  - **infections aiguës: Ig monoclonale transitoire**
  - **infections chroniques**
  - **virus: VIH, EBV, CMV, VHB, VHC**
  - **bactéries: salmonelles, leptospires, EI**
  - **parasites: paludisme, toxoplasmose**
- **Immunodépressions:**
  - **acquises: post-transplantation et greffe, SIDA**
  - **congénitales**
- **Cirrhoses et hépatopathies chroniques**

## **Gammopathies monoclonales associées à des affections non malignes**

- **Syndrome POEMS (Crow-Fukase):**

**Ig monoclonale IgG ou IgA**

**Polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal component, skin changes**

- **Syndrome d'hyperperméabilité capillaire:**

**Ig monoclonale IgG**

**Crises hypotensives liées à l'extravasation des protéines plasmatiques hors du secteur vasculaire**

- **Dermatoses neutrophiliques**

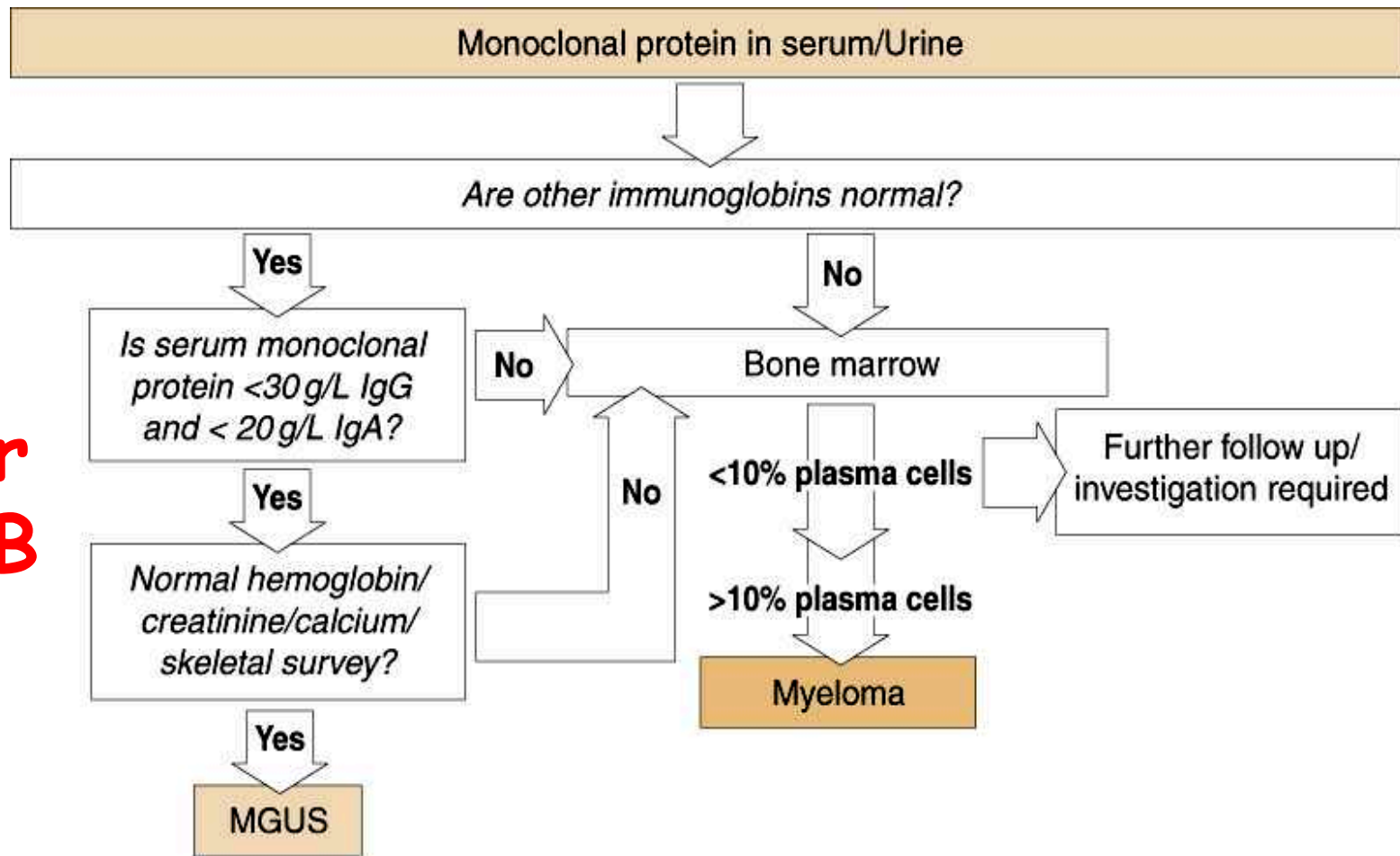
- **Syndrome de Schnitzler**

- **Xanthomatose**

- **Mucinose papuleuse**

- **Xanthogranulomatose nécrobiotique**

# Démarche diagnostique



Chasser  
le CRAB

## Taux de progression vers un MM dans la population de 1384 patients ayant eu une MGUS diagnostiquée en 1960

### Risque de progression à **10 ans** en fonction du taux initial de la gammopathie monoclonale

<5 g/l : risque de 6%

10 g/l : risque de 7%

15 g/l : risque de 11 %

20 g/l : risque de 20 %

25 g/l : risque de 24 %

30 g/l : risque de 34 %

*Le RR relatif de progression est directement proportionnel au taux initial de la gammaglobuline monoclonale*

Taux de progression vers un MM dans la population de 1384 patients ayant eu une MGUS diagnostiquée en 1960

**Risque de progression à 20 ans en fonction  
du taux initial de la gammopathie monoclonale**

< 5 g/l : risque de 14 %

15 g/l : risque de 25 %

20 g/l : risque de 41 %

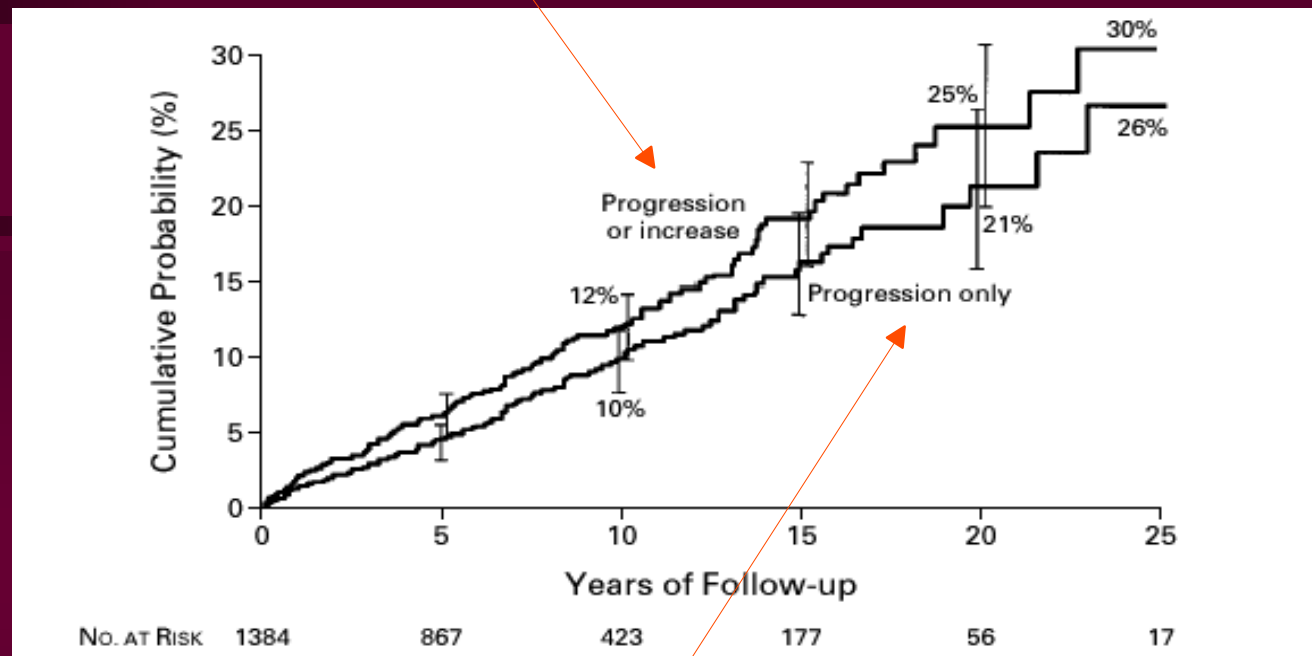
25 g/l : risque de 49 %

30 g/l : risque de 64 %

*Le RR relatif de progression est directement proportionnel  
au taux initial de la gammaglobuline monoclonale*

# Probabilité cumulée au cours du temps d'évolution maligne ou de progression

probabilité cumulée de progression vers une pathologie plasmocytaire maligne ou d'augmentation du taux de la gammopathie monoclonale au delà de 30 g/l ou d'augmentation du taux de la plasmocytose médullaire au delà de 10%



uniquement probabilité cumulée de progression vers une pathologie plasmocytaire maligne (MM,MW, plasmocytome, LLC, lymphome à IgM, amylose AL) (115 patients)

## Ratio initial kappa/lambda anormal (< à 0,26 ou >1,65) = RR à 15 ans de 3.5

- MGUS non Ig G
- Ig monoclonale > 15 g/l
- Ratio FLC anormal

Nb de facteurs	Risque actuariel de progression à 20ans
0	5%
1	21%
2	37%
3	57%



# Surveillance des GMSI

---

Évolution possible vers

un myélome multiple (IgG et IgA)

une lymphopathie maligne (IgM) après parfois de très nombreuses années

## Risque actuariel de transformation maligne

15 % à 10 ans

30 % à 20 ans

## Surveillance *Contrôle à 3 mois puis 6 mois puis 1 an*

Clinique

Biologique (EPP, NFS)

Calcémie, créatininémie, protéinurie ou excrétion urinaire de chaînes légères

# CONCLUSION

- Risque évolutif: 1% par an
- Profil évolutif : variable ++++
- Prédicibilité de la progression:
  - surveillance +++ du taux du pic
  - suivi annuel, quel que soit l'âge, la durée

# QUESTIONS

- *Quels examens permettent d'explorer les anomalies de Ig ?*
- *Quels critères sont indispensables pour retenir le diagnostic de DMSI ?*
- *Quelle surveillance proposer à un patient présentant une DMSI ?*