

**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE
-BATNA-**

**SYNDROMES LYMPHOPROLIFERATIFS
ET LA DYSGLOBULINEMIE
MONOCLONALE**

Dr. Khebr
Hémobiologie
Transfusion Sanguine

**Année universitaire
2020-2021**

I. INTRODUCTION :

- Les Syndromes lymphoprolifératifs sont des hémopathies malignes caractérisées par une prolifération monoclonale maligne de lymphocytes à un stade définie de maturation.
- Leur fréquence, au moins certains entre eux, augmente dans tous les pays développés sans explication connue jusqu'à l'heure actuelle.
- Ils résultent toujours de mutation dans un clone de cellules B ou T, souvent identifié facilement par l'immunophénotypage.
- Ils 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.
- Ce chapitre inclut la leucémie lymphoïde chronique, le myélome multiple, et la macroglobulinémie de Waldenström.

LEUCEMIE LYMPHOIDE CHRONIQUE

1. 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.

2. EPIDEMIOLOGIE :

- C'est une affection du sujet âgé, 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).

3. PHYSIOPATHOLOGIE :

- Dans 95% des cas ce sont des Lymphocytes B et, 5% lymphocytes T
- Cette dernière entité a été exclue de la définition de LLC.
- Les lymphocytes B ont la particularité d'exprimer en plus des Antigènes de la lignée B (19,20, 22, Ig de surface) un de la lignée T qui est le **CD5** donc les lymphocytes de la LLC sont des ***lymphocytes B CD5+***.
- Ils ont une morphologie mature normale mais sont anormaux sur le plan fonctionnel ce qui entraîne une dysrégulation d'une sous population (lyBCD5+) qui est impliqué dans la reconnaissance du soi ce qui explique les complications auto-immunes observées au cours de la LLC.
- Aucun processus oncogène n'est connu, mais il existe un dysfonctionnement du mécanisme régulateur de l'apoptose, il y a une hyper expression du **bcl2** (molécule anti apoptotique).
- Cette expression est due à un défaut de méthylation du gène.
- **La maladie est donc plus accumulative que proliférative.**

4. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE :

A. Circonstance de découverte :

- Découverte fortuite devant un hémogramme systématique.
- 70% des cas sont de forme asymptomatique.
- Syndrome tumoral dû aux adénopathies bilatérales, mobiles, symétriques et indolores.
- Splénomégalie dans 60 à 75% des cas.
- Rarement hépatomégalie.
- Complications infectieuses à répétition en raison de l'hypo gammaglobuline.
- AHAI.
- Insuffisance médullaire parfois → cytopénie : anémie, thrombopénie en phase terminale.

B. Diagnostic positif :

❖ Hémogramme Complet :

✚ NFS :

GR	<ul style="list-style-type: none">• Au début normal, souvent pas d'anémie.• Si anémie, elle est normocytaire normochrome.• Les causes de l'anémie :<ul style="list-style-type: none">✓ Auto-immune✓ Origine envahissement médullaire✓ Rate : séquestration splénique.
GB	<ul style="list-style-type: none">• Taux variable : N ou ↗ hyperleucocytose > 10g/L (des fois entre 50 à 100G/L)• Jamais de leucopénie• Hyperlymphocytose > 4G/L (comprise entre 10 à 50G/L)• Hyperlymphocytose persistante et non transitoire (elle doit être vérifiée tous les 6 mois à un an.• PN normal ou bien une neutropénie.
PLQ	<ul style="list-style-type: none">• Le plus souvent normal• Parfois thrombopénie par hypersplénisme ou thrombopénie auto-immune.

✚ Taux de Réticulocytes :

Quand y a une anémie, elle est arégénérative.

Syndromes Lymphoprolifératifs et dysglobulinémie monoclonale

Dr Khebri. M

2020-2021

 **FSP :**

Mis en évidence une population de petits lymphocytes homogènes morphologiquement associés à des ombres **Gumpercht** qui correspondent à des noyaux nus des lymphocytes ou fantômes des lymphocytes.

Le frottis montre :

- ✓ 90% de petits lymphocytes matures d'aspect normal
 - ✓ 10% de cellules lymphoïdes atypiques.
- } **LLC TYPIQUE**

Ly matures	Ly atypiques
-N/C ↗ -Noyau arrondi sans encoches -Chromatine mottée sans nucléoles -Cytoplasme réduit sans granulations	-Taille moyenne à grande -Noyau à contours irrégulier encoché ou clivé. -Chromatine est plus lâche, un nucléole définissant le prolymphocyte.

❖ Immunophénotypage :

Réalisé sur sang total, utilise des Ac monoclonaux :

A pour but de :

- Confirmer la monoclonalité (donc la malignité) par la mise en évidence d'un seul type d'Ig de surface K ou λ (restriction isotypique).
- Etablir l'appartenance à la lignée B par la positivité aux marqueurs de la lignée B : Pan B.
- Eliminer les autres syndromes lymphoprolifératifs
- Affirmer le dg de LLC par le score de : **MATUTES :**

Ag	1	0
CD5	+	-
CD23	+	-
CD22 ou CD79a	+ faible intensité ou absent	+ forte intensité
FMC7 heureusement	+	+
IgM ou IgD de surface	+ faible intensité ou -	+ forte intensité

Score	Interprétation
1-2	Exclu la LLC
3	N'exclut pas la LLC
4-5	LLC-B mature

❖ **Cytogénétique :**

Fort pouvoir pronostic

Trisomie 12, est l'anomalie la plus fréquemment retrouvée.

5. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

- Toutes les lymphocytoses d'origine périphérique réactionnelles, d'origines infectieuses polyclonales et transitoires le cas de :
 - ✓ MNI
 - ✓ Infection Viral Coqueluche
- Lymphocytose B polyclonale spécifique chez la femme tabagique.
- Lymphocytose de la LAL1 : blastes.
- Le diagnostic différentiel se fait par :
 - ✓ La clinique (syndrome tumoral important)
 - ✓ Aspect cytologique des cellules
 - ✓ Immunophénotypage (score de la Matutes < 4 souvent montre une négativation du CD5).

6. EVOLUTION ET PRONOSTIC :

- Plusieurs classifications de pronostic :
 - **Classifications de Binet (Europe)** : permet de classer la LLC en trois stades A, B, C en fonction de 3 critères :
 - ✓ Masse tumorale
 - ✓ Anémie (Hb < 10g)
 - ✓ Thrombopénie (plq < 100G/L)
 - **Classification de RAI (USA)** : permet de classer la LLC en quatre stades selon :
 - ✓ Lymphocytose
 - ✓ Syndrome tumoral
 - ✓ Anémie et/ou thrombopénie
- L'évolution est caractérisé par :
 - ✓ Les complications infectieuses
 - ✓ Une complication auto-immune
 - ✓ ou une transformation vers syndrome de Richter

MYELOME MULTIPLE

1. DEFINITION :

Le myélome multiple ou maladie de Kahler est une infiltration plasmocytaire maligne de la moelle osseuse.

Cette prolifération maligne s'accompagne, en général :

- De la sécrétion d'une Ig monoclonale complète ou bien seulement d'une chaîne légère
- De manifestations osseuses cliniques ou radiologiques.

2. EPIDEMIOLOGIE :

C'est un cancer rare, il touche le plus souvent l'homme que la femme.

L'âge moyen de survenu 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.

3. PHYSIOPATHOLOGIE :

Il est lié à la prolifération monoclonale de plasmocytes malins.

L'interleukine 6 est le facteur de croissance essentiel du myélome multiple, qui est un puissant stimulateur des plasmocytes tumoraux.

La prolifération plasmocytaire s'accompagne d' :

- Une inhibition de la lymphopoïèse B Normale
- Une suppression de l'hématopoïèse normale
- Une augmentation de la résorption ostéoclatique

Conséquence de la dysprotéïnémie :

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

Lorsque le taux d'Ig 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.

4. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE :

A. Circonstances de découverte :

- **Devant des signes cliniques évocateurs :**
 - ✓ **Atteinte osseuse :**
 - **Douleurs osseuses :** rebelles (70%) siégeant le plus souvent au niveau du rachis, cotes et bassin, avec lésions ostéolytiques à la radiographie en géodes.
 - **Fractures pathologiques :** spontanées ou suite à un traumatisme minime.
 - ✓ **Atteinte rénale :** Insuffisance rénale chez **50%** des patients.
 - ✓ **Syndrome d'hyperviscosité (rare) :** Céphalées, vertiges, troubles de vision.
- **Signes non spécifiques : signes d'insuffisance médullaire :**
 - Syndrome anémique dans 50% des cas.
 - Infections à répétition : 10% des cas.
 - Manifestations Hémorragiques : rare.
- **Découverte fortuite** rare chez un patient asymptomatique : lors d'un bilan systématique, d'une exploration d'une VS accélérée, d'une électrophorèse des protéines anormale. Habituellement, pas de tuméfaction des organes hématopoïétiques.

B. Diagnostic Positif :

❖ Hémogramme Complet :

Anémie Normochrome Normocytaire, parfois faussement macrocytaire, de profondeur variable

Arégénérative

Phénomènes de rouleaux sur le FSP (ou hématies en pile d'assiettes).

❖ Médullogramme :

Retrouve une infiltration médullaire plasmocytaire > 10% (normaux ou dystrophiques)

❖ Recherches d'anomalies protéiques :

- **VS :** très accélérée, généralement > 100mm la première heure.
- **L'électrophorèse des protéines :**
 - Une augmentation des protides totaux
 - Un pic monoclonal

❖ *Critères de diagnostic du SWOG :*

• *Critères majeurs :*

- ✓ I- Infiltration plasmocytaire de la MO > 30%.
- ✓ II- Plasmocytome en biopsie tissulaire.
- ✓ III- Présence d'une Ig monoclonale :
 - Serum:
 - IgG >35 g/L
 - IgA > 20 g/L
 - Urines: PBJ > 1 g/24 h

• *Critères mineurs :*

- a- Infiltration plasmocytaire de la MO comprise entre 10 et 30%.
- b- Présence d'une Ig monoclonale à un taux < III.
- c- Lésions lytiques du squelette.
- d- Diminution des Ig (< 50% des intervalles de référence) :
 - IgG < 6 g/l
 - IgA < 1g/l
 - IgM < 0.5 g/l

⇒ Le diagnostic est confirmé si sont associées au moins :

- Un critère majeur + un critère mineur :
 - 1- I+b, I+c, I+d
 - 2- II+b, II+c, II+d
 - 3- III+a, III+c, III+d
- Trois critères mineurs dont au moins a+b.

5. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

Il se fait avec :

❖ ***Gammopathies monoclonales bénignes : MGUS (γ pathie monoclonale de signification indéterminée).***

Le problème réel de diagnostic différentiel se situe entre les MGUS, les MM asymptomatiques à faible masse tumorale, et les myélomes symptomatiques.

Les critères du diagnostic différentiel entre MGUS, Myélome indolent et MM sont le % de la Plasmocytose médullaires, le taux de l'Ig sérique et les anomalies biologiques associées.

❖ ***Gammopathies monoclonales malignes :***

➤ ***Macroglobulinémie de Waldenström :***

- Peut être confondue avec un MM car les deux présentent une hyperviscosité sanguine et une hypoprotidémie.

Syndromes Lymphoprolifératifs et dysglobulinémie monoclonale

Dr Khebri. M

2020-2021

- Diagnostic différentiel surtout avec MM à IgM.
- La Macroglobulinémie de Waldenström est une infiltration lympho-plasmocytaire localisée au niveau de la Moelle osseuse, le sang et la rate (Syndrome tumoral).
- L'atteinte osseuse est exceptionnelle
- Ig monoclonale toujours IgM, κ ou λ .

❖ **LLC:** Ig monoclonale seulement dans 5% des cas, la cellule qui prolifère est un petit lymphocyte d'aspect mature.

❖ ***Plasmocytome solitaire :***

Lésion plasmocytaire unique de localisation osseuse ou extra osseuse, le diagnostic est histologique. Il peut y avoir une excrétion d'Ig monoclonale sans diminution des Ig normales. L'évolution se fait le plus souvent en quelques années vers un myélome multiples.

❖ ***Leucémie à plasmocytes :***

Elle est définie par un chiffre absolu de plasmocytes sanguins $> 2000/\text{mm}^3$; elle peut correspondre à l'évolution terminale d'un myélome connu ou survenir d'emblée.

Elle réalise les signes de leucémies aigus :

- Insuffisance médullaire marquée
- Hépatosplénomégalie
- Présence de signes généraux
- Plasmocytose circulante supérieure ou égale à 20%

6. EVOLUTION :

En absence de traitement, le MM est **mortel** dans un délai moyen de **6 mois** par complication.

Le myélome reste une maladie incurable. L'espérance moyenne de vie, avec les chimiothérapies classiques est de l'ordre de 3 ans à 3 ans 1/2.

L'évolution se fait en 3 étapes.