

UE 90

PATHOLOGIES LYMPHOÏDES

Marc Vasse

26 mars 2024

DOSSIER 1

Madame M est une patiente de 45 ans consulte son médecin traitant en raison d'une asthénie persistante.

Elle n'a pas d'antécédents médicaux particuliers, elle est simplement traitée par simvastatine depuis 3 ans en raison d'une hypercholestérolémie.

- L'examen clinique de révèle pas d'anomalie particulière
- Une Numération-Formule Sanguine montre les résultats suivants:

Bilan biologique

- **Sang** : Leucocytes : 18,2 G/L

Polynucléaires neutrophiles 32 % Lymphocytes 58 %

Hématies : 4,53 T/L

Hémoglobine : 126 g/L

Plaquettes : 196 G/L

CRP < 5 mg/L

Bilan hépatique normal – Glycémie : 4,8 mmol/L

- Commentez le bilan biologique initial
- Quel est le diagnostic clinique le plus probable ? Justifiez votre réponse
- Quels sont les examens complémentaires nécessaires pour confirmer le diagnostic ?
- Quelle attitude thérapeutique est habituellement préconisée dans ce cas ?

- **Commentez le bilan biologique initial**

Hyperleucocytose (Leucocytes > 10 G/L) avec

Hyperlymphocytose (10,6 G/L, donc > 4 G/L)

Pas d'autre anomalie (TGMH 27,8 pg/GR)

- **Quel est le diagnostic clinique le plus probable ?
Justifiez votre réponse**

Hémopathie lymphoïde probable car pas d'argument pour une lymphocytose réactionnelle (virale le plus souvent). En effet, CRP normale, de même que le bilan hépatique (discrète cytolysé souvent observée dans les viroses).

En cas de lymphocytose réactionnelle, souvent lymphocytes « anormaux » (hyperbasophiles, par exemples $\Rightarrow$ syndrome mononucléosique) pas indiqués sur le CR

- **Quels sont les examens complémentaires nécessaires pour confirmer le diagnostic ?**

Il faut s'assurer de la persistance de l'hyperlymphocytose sur une période de 3 mois environ ⇒ 2 possibilités :

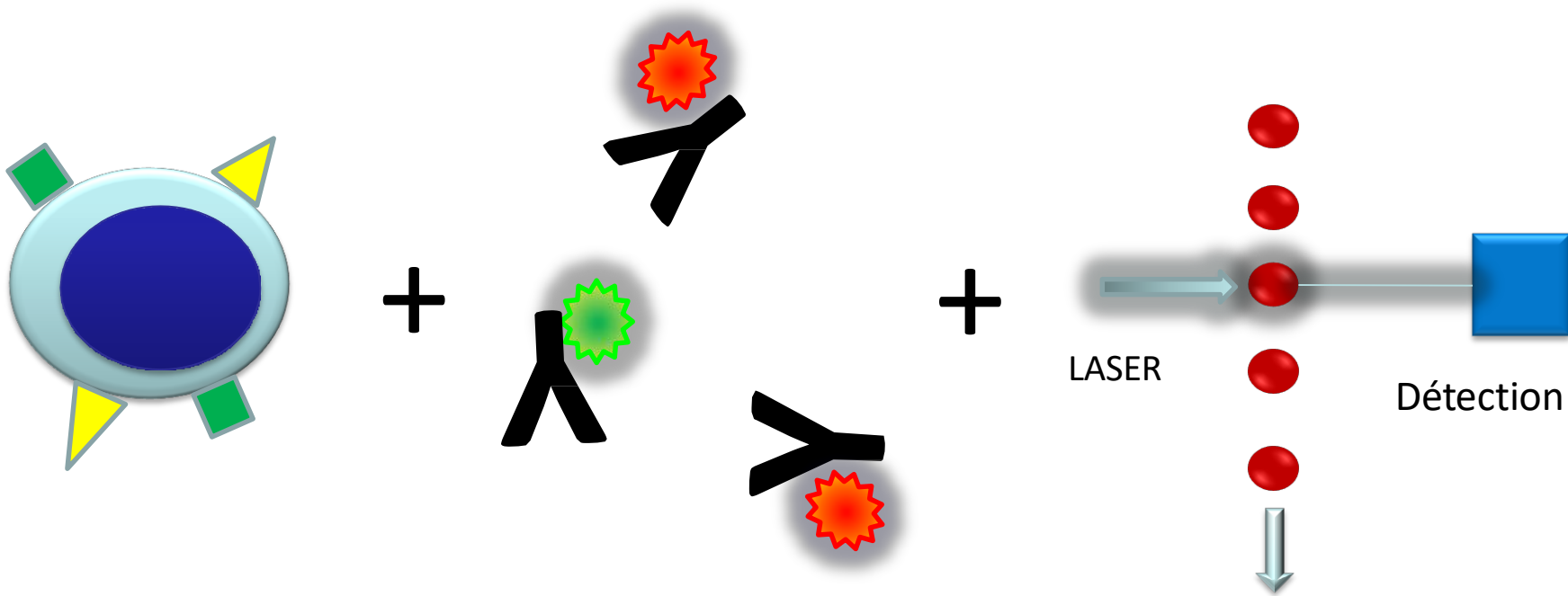
- Donner un RV dans 3 mois à la patiente (risque qu'elle ne le fasse pas...)
- Rechercher un bilan précédant qui aurait montré déjà une hyperlymphocytose modérée, non explorée ou ayant été attribuée au contexte clinique de l'époque....

- **Immunophénotypage des lymphocytes sanguins ⇒ score de Matutes**

Immunophénotypage des Ly

- Établir la lignée qui prolifère (B+++, T, NK)
- Établir la clonalité:
Pour les la lignée B uniquement: monotypie des chaînes légères
- Caractériser la pathologie grâce à des marqueurs spécifiques (score de Matutes)

Immunophénotypage des Ly



Leucocytes :

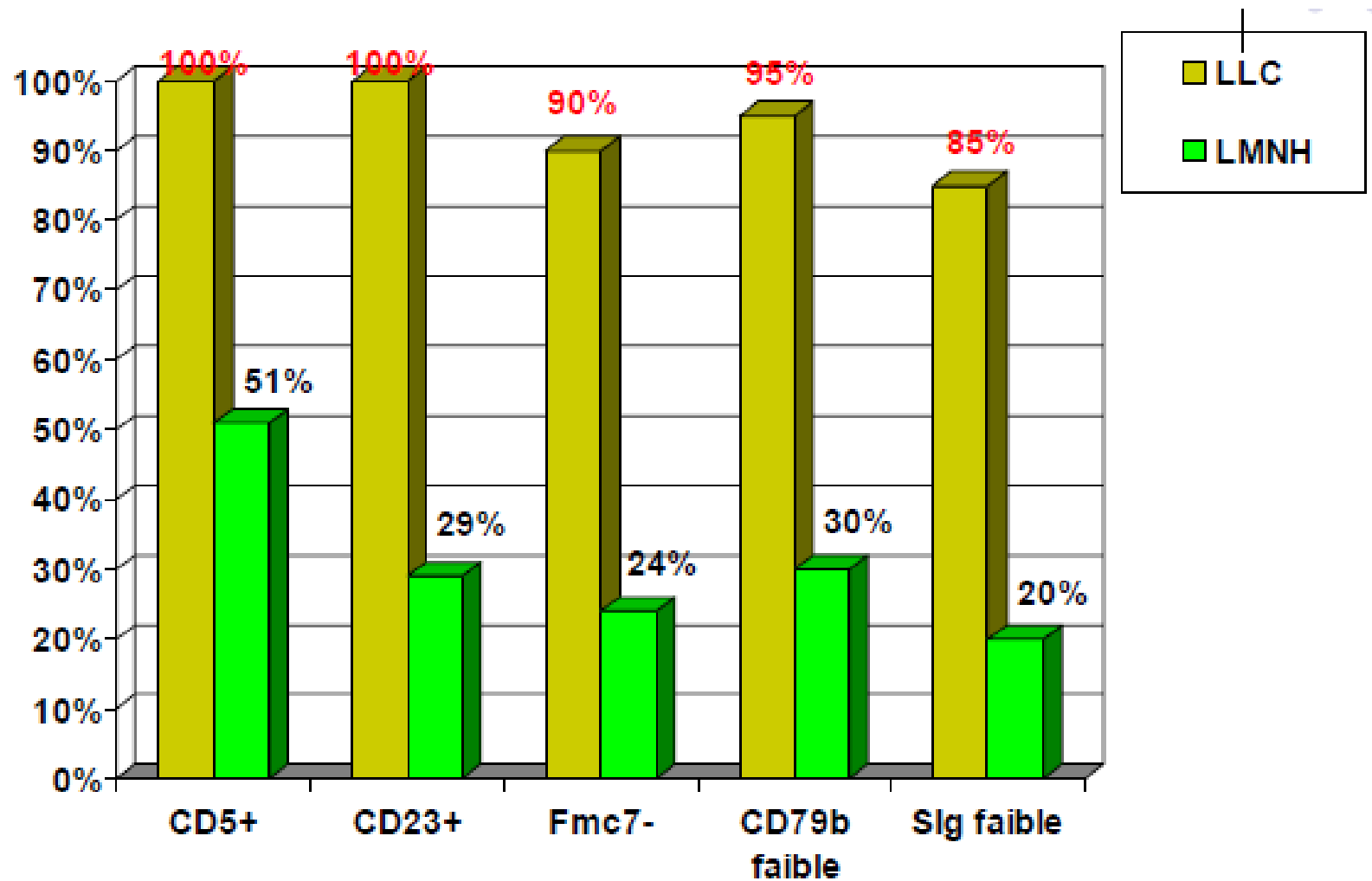
Sang+++
Moelle osseuse
Ganglion
LBA

Anticorps marqués :

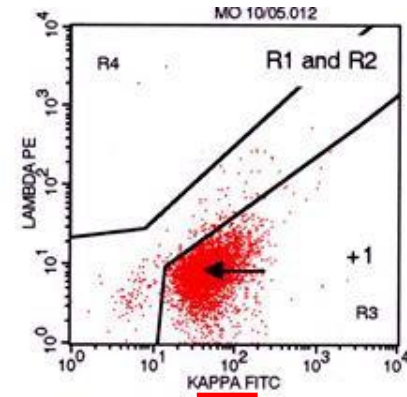
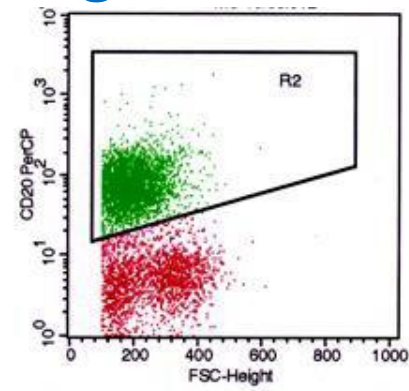
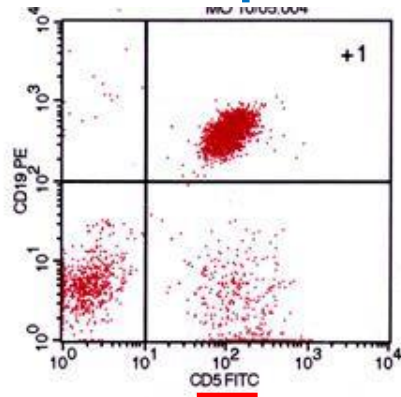
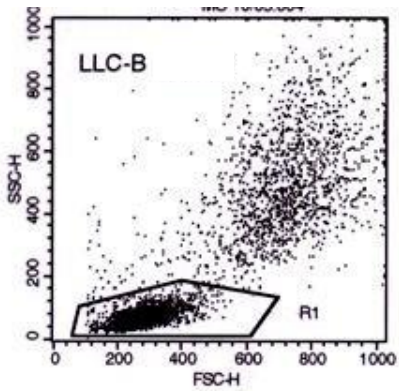
Immunofluorescence directe

Analyse par
Cytométrie en Flux

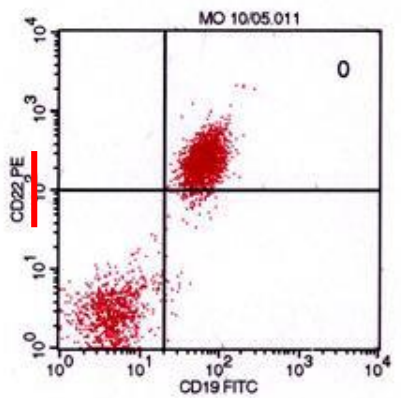
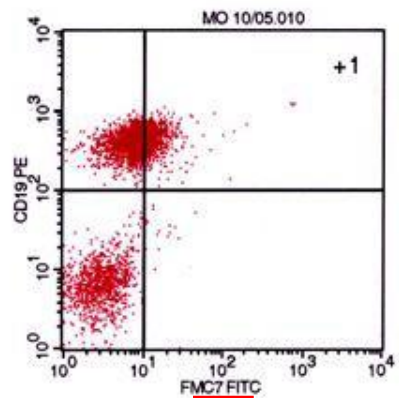
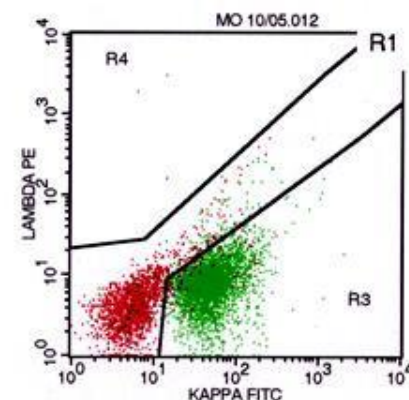
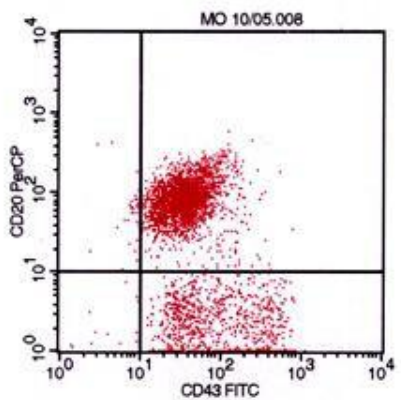
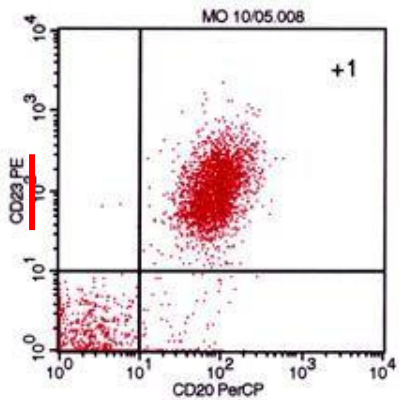
SCORE DE MATUTES



Immunophénotypage MmeM



SCORE DE MATUTES: 4/5



EVALUATION DE LA MASSE TUMORALE

- $\beta 2$ microglobuline
- LDH
- Thymidine-kinase sérique

Marqueurs pronostiques :

- **Caryotype** délétion 17 p: $\Rightarrow$ perte de P53, mauvais pronostic
: Trisomie 12 fréquente, peu d'intérêt pronostique
- Nombre d'ombres de Gumprecht ($\nearrow$: bon pronostic)
- Temps de doublement de la lymphocytose
- ZAP -70
- Expression de CD 38
- **Statut mutationnel de la partie variable des gènes des chaînes d'IgV_H**
absence de réarrangement : mauvais pronostic
réarrangement: bon pronostic
- CD23 soluble : $\nearrow$ (mauvais pronostic)

- **Autres tests pour rechercher des anomalies biologiques fréquentes**

- Recherche de troubles immunitaires :
 - Hypogammaglobulinémie
 - Gammapathie monoclonale modérée possible (15% des cas)
 - AHAI, avec Test direct à l'antiglobuline positif (10% des cas)
 - Purpura thrombopénique auto-immun possible

:

- **Myélogramme :**

- Pas indispensable au diagnostic
- Infiltration par des lymphocytes (30 à 95 %)
- Intérêt quand cytopénie (déterminer si origine centrale ou périphérique)

- **Biopsie Ostéo-Médullaire**

- Pas indispensable
- Permet d'apprécier la densité de l'infiltration leucémique (valeur pronostique si hyperlymphocytose modérée)

- **Classification de Binet**

Stade		Survie médiane	
A	Hb $\geq$ 100 g/L; plaq $\geq$ 100 G/L adénopathies < 3 aires palpables	12 ans	Abstention Thérapeutique surveillance
B	Hb $\geq$ 100 g/L; plaq $\geq$ 100 G/L adénopathies > 3 aires palpables	5 ans	
C	Hb < 100 g/L et/ou plaq < 100 G/L	2 ans	

DOSSIER 2

Mr M., 72 ans, est adressé par son médecin traitant en Médecine Interne en raison de fièvre modérée apparaissant en fin de journée et d'une altération de l'état général. Le bilan d'entrée montre les résultats suivants:

- Leucocytes : 62,3 G/L
 - Polynucléaires neutrophiles : 8 %
 - Lymphocytes : 91 %
 - Monocytes : 1 %

Présence de très nombreuses cellules lysées

- Hématies : 4,02 T/L
- Hémoglobine : 118 g/L
- Hématocrite : 0,43
- Plaquettes : 97 G/L
- Réticulocytes : 106 G/L

L'examen clinique révèle une hépato-splénomégalie homogène, pas d'adénopathie thoracique, mais le scanner montre de très nombreuses adénopathies péritonéales, le plus gros ganglion faisant 17 mm.

Il est alors réalisé un immunophénotypage sur le sang, qui montre les résultats suivants :

Clone lymphocytaire :

- CD19/CD5 +
- CD23 +
- CD 79 -
- FMC 7 +
- légère λ , expression faible

1) Quelles sont les anomalies biologiques du bilan ?

2) Quel diagnostic envisagez-vous ? Donner le nom, le principe technique et l'interprétation de l'examen vous permettant d'identifier la pathologie

3) Quel traitement est préconisé à ce stade ? Faut-il effectuer des examens complémentaires avant d'instaurer le traitement ?

1) Quelles sont les anomalies biologiques du bilan ?

- Discrète anémie (Hb < 130 g/L) macrocytaire (VGM = 107 fL) hypochrome (CCMH = 27,4 %) discrètement régénérative (> 80 G/L de réticulocytes)
- Thrombopénie modérée
- Hyperlymphocytose franche

2) Quel diagnostic envisagez-vous ?

Score de Matutes 4/5 $\Rightarrow$ LLC. Immunophénotypage des lymphocytes sanguins par CMF.

3) Quel traitement est préconisé à ce stade ?

Thrombopénie < 100 G/L $\Rightarrow$ stade C de la classification de Binet. Cependant la macrocytose associée à une discrète régénération fait penser à une hémolyse

Faut-il effectuer des examens complémentaires avant d'instaurer le traitement ?

Oui, rechercher une AHAI $\Rightarrow$

- Bilirubine totale (et conjuguée si BT $\nearrow$)
- Haptoglobine
- Test Direct à l'Antiglobuline (Coombs) érythrocytaire et plaquettaire

TEST DIRECT A L'ANTIGLOBULINE

Test de Coombs direct (ou test direct à l'antiglobuline)

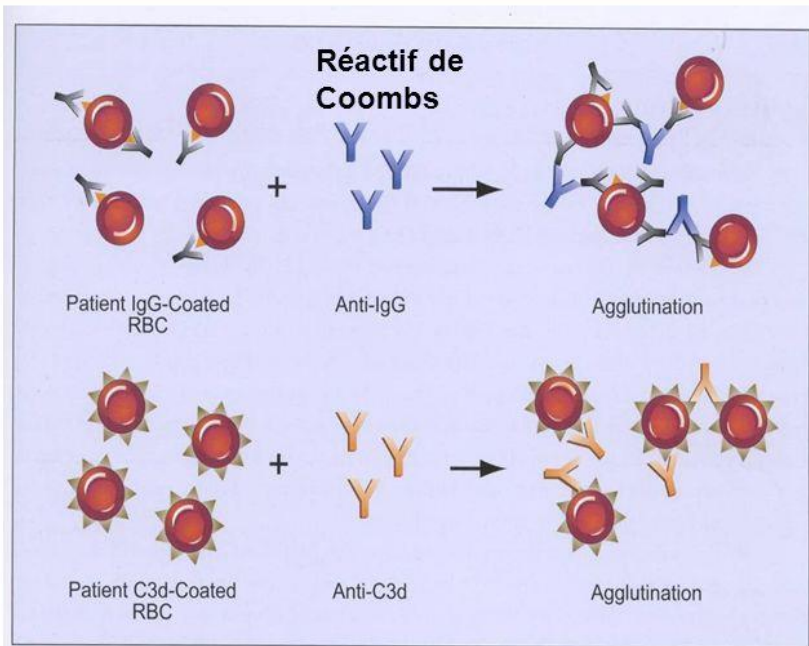
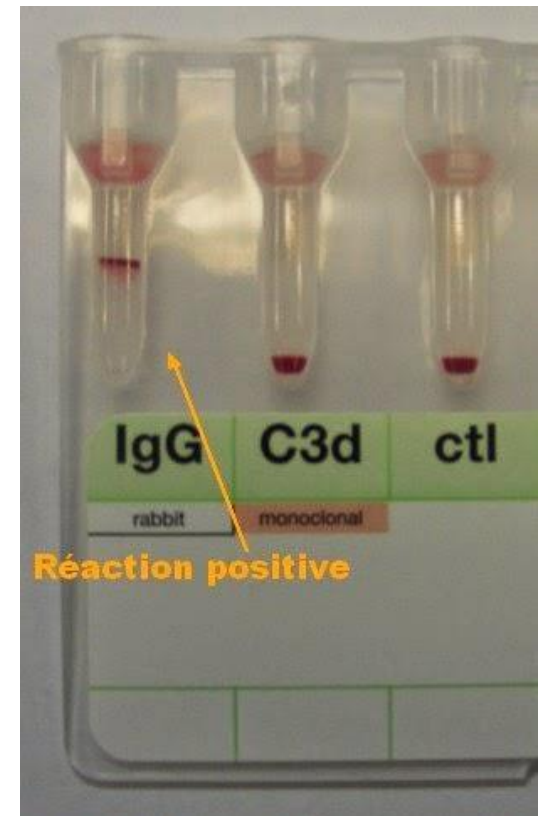


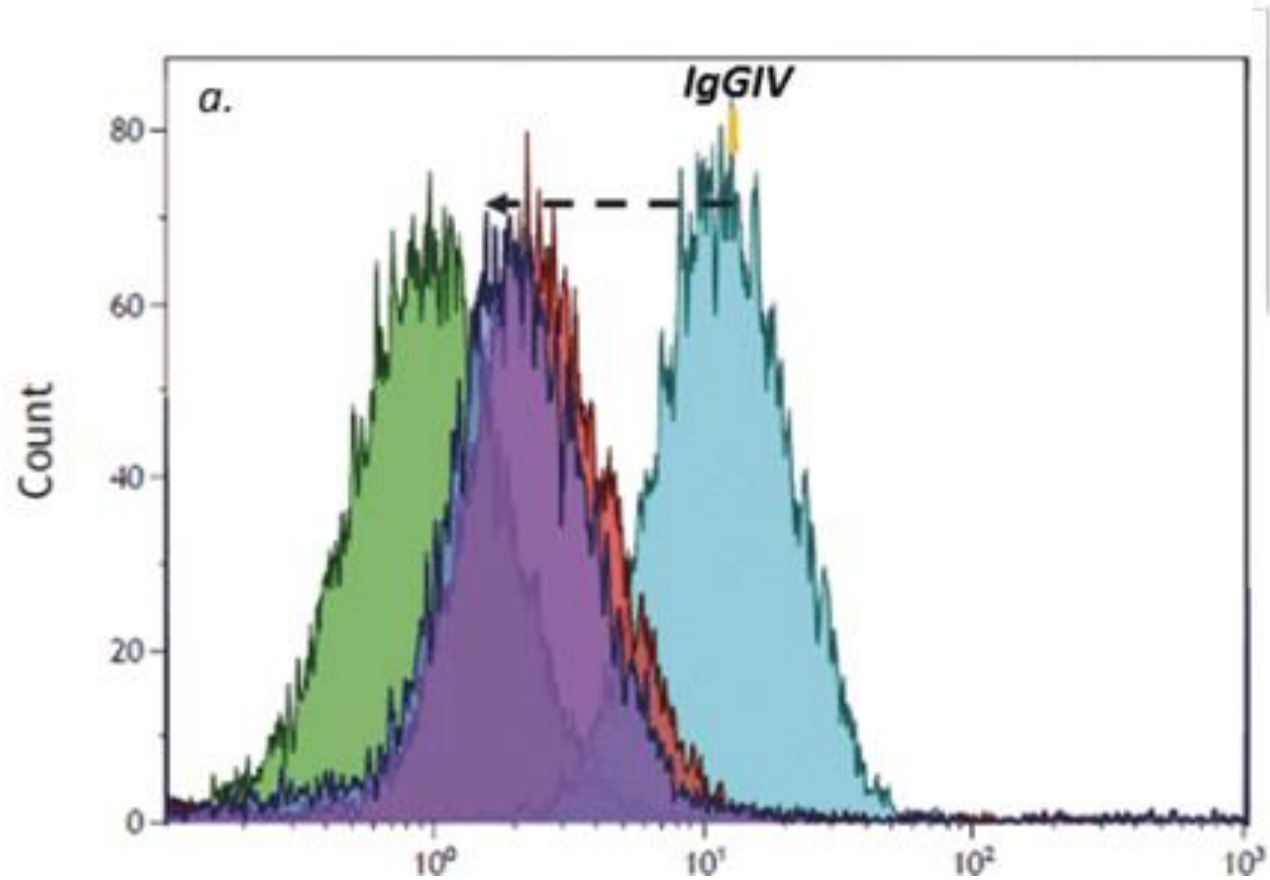
Figure 11-3 Direct Antiglobulin Test (DAT) with Anti-IgG and Anti-C3d

Anémie hémolytique à anticorps chauds
=
(1) Anti-IgG ou
(2) Anti-IgG et anti-C3d

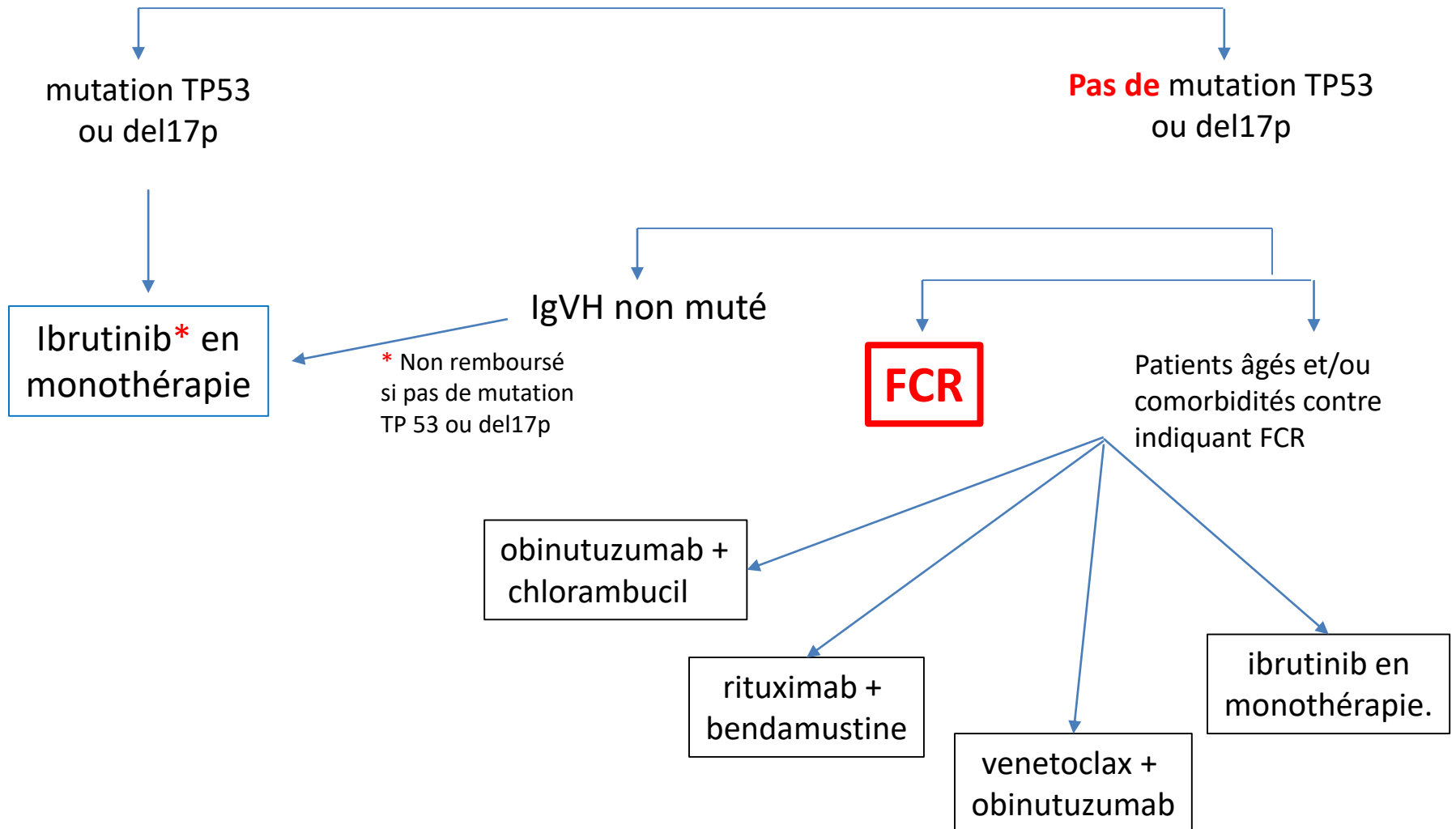
Anémie hémolytique à anticorps froids
=
Anti-C3d seulement



COOMBS PLAQUETTAIRE : CYTOMETRIE



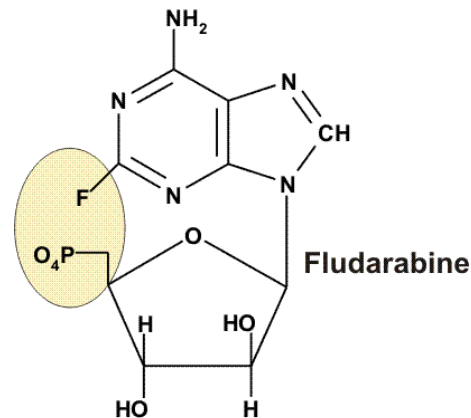
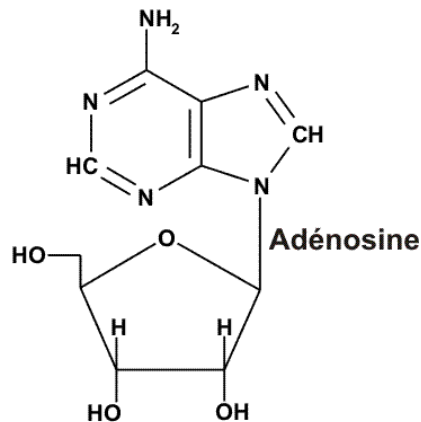
(Février 2021)



TRAITEMENT CURATIF

Stades B/C

Fludarabine (5 jours/mois, **MAX 1** an) voie orale ou IV



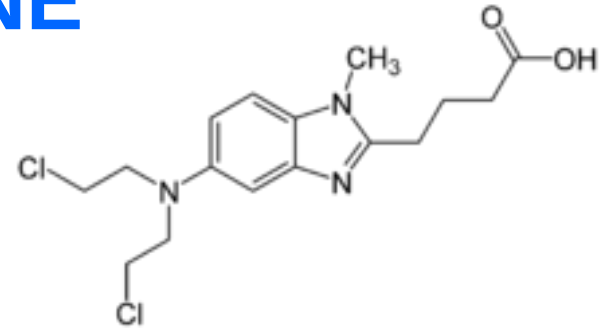
- **Risque infectieux** + + + car très immunosuppresseur
- Risque d'**anémie hémolytique**
- Contre indiqué si AHAï associée, insuffisance rénale sévère...

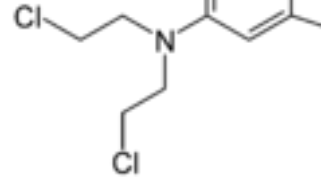
Associé avec le **cyclophosphamide** (Endoxan®) et le **rituximab** (Mabthéra®)

« **FCR** »

LA BENDAMUSTINE

Levact®



- Alkylant
 - Indiqué si contre-indication à la fludarabine
 - 100 mg/m² de surface corporelle si monothérapie ou 90 mg/m² si associé à un anti CD 20
 - Perfusion IV en 30 à 60 minutes, 2 jours de suite, tous les 28 jours
- 
- The chemical structure of Chlorambucil is shown, featuring a central nitrogen atom bonded to two 2-chloroethyl groups and a 4-chlorophenyl group.

Effets indésirables :

- Toxicité médullaire $\Rightarrow$ leucopénie, thrombopénie
- Toxicité dermatologique : Allergies, alopecie
- Fièvre, asthénie, troubles digestifs

Contre-indication :

- Insuffisance hépatique sévère

ANTICORPS MONOCLONAUX ANTI CD 20

- **CD 20**: phosphoprotéine non glycosylée, présente sur les cellules B normales et pathologiques, absente des CS hématopoïétiques et des tissus sains

Vont induire la lyse des lymphocytes

- **Rituximab** (Mabthéra®) : 1 injection IV/mois, max 6 cycles
- **Obinutuzumab** (Gazyva®): associé au chlorambucil

voie IV, J1, J2, J8, J15 puis 5 injections espacées de 28 jours

Prémédication par corticoïdes, antihistaminique, antipyrétique

± hypouricémiant si lymphocytes > 25 G/L

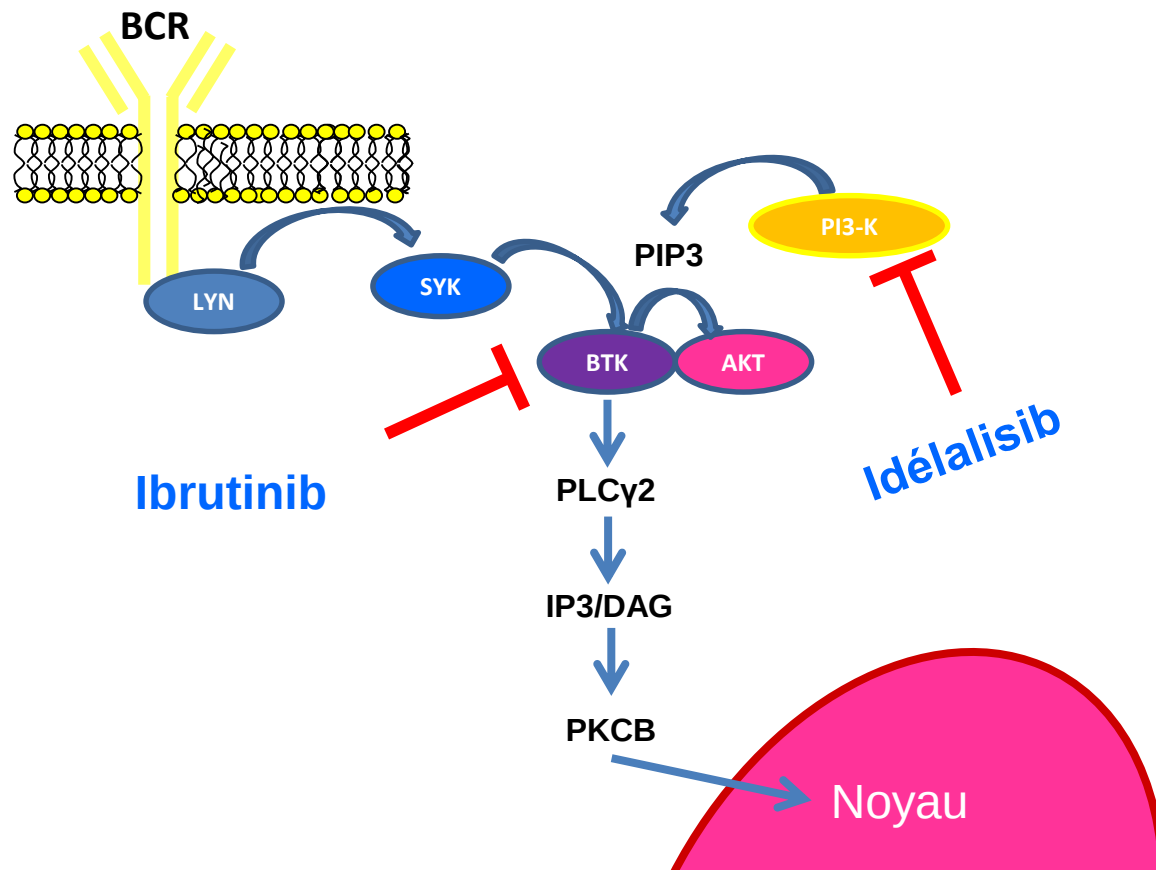
Hydratation + + +

EFFETS INDESIRABLES ANTI CD 20

- **Risque infectieux** : voies respiratoires + + +
- Syndrome de **relargage des cytokines** ⇒ fièvre, frissons, hypotension
- Effet **tératogène** prolongé : Contraception orale obligatoire (12 mois)
ou 18 mois (obitunuzumab)
- Rituximab : évènements cardio-vasculaires (infarctus, fibrillation auriculaire)
- Obitunuzumab : neutropénie, anémie, thrombopénie

THERAPIES CIBLEES

- Impliquée dans la signalisation du BCR
 - Inhibiteur de la TK de Bruton (**Ibrutinib** = Imbrivica®)
 - Inhibiteur de la PI3 Kinase δ (**Idélalisib** = Zydelig®)



IBRUTINIB ET IDELALISIB

- Inhibition du signal du BCR $\Rightarrow$ $\searrow$ Prolifération et survie lymphocytes B
- $\searrow$ interaction lymphocytes B avec le micro-environnement
 - $\Rightarrow$ $\nearrow$ lymphocytose sanguine et $\searrow$ adénopathies
- **Administration** : voie orale
- **Indications** :
 - **Ibrutinib** : Première intention si délétion 17p ou mutation TP53
 - **Idélalisib** : en association avec le rituximab, mêmes indications
- **Précaution d'emploi** :
 - Tératogènes $\Rightarrow$ Contraception orale
 - **Ibrutinib** : Majore le risque hémorragique des anti-agrégants plaquettaires,
 - **Idélalisib** : surveiller le risque d'infection à CMV et *Pneumocystis jirovecii*

EFFETS INDÉSIRABLES IBRUTINIB ET IDELALISIB

- Risque infectieux
- Myélotoxicité (neutropénie, anémie, thrombopénie)
- Toxicité cutanée (rash, syndrome de Lyell)
- Fièvre
- Troubles gastro-intestinaux
- Troubles hémorragiques (ibrutinib)

VENETOCLAX

(VENCLYXTO®)

- Inhibiteur de bcl-2, protéine anti-apoptotique
- Administré en monothérapie par voie orale $\Rightarrow$ apoptose des lymphocytes
- **Effets indésirables** :
 - Syndrome de lyse tumorale
 - Neutropénie

DOSSIER 3

Monsieur U., 57 ans, consulte son médecin traitant en raison de polyadénopathie d'apparition progressive depuis 6 mois

Hémogramme

Globules rouges (T/L)	4,99
Hémoglobine (g/L)	144
Hématocrite (%)	42,9
VGM (fL)	86,0
TCMH (pg)	28,9
CCMH (g/100mL)	33,6
Plaquettes (G/L)	204
Leucocytes (G/L)	6,8
Polynucléaires neutrophiles (%)	44,7
Polynucléaires éosinophiles (%)	9,5
Polynucléaires basophiles (%)	0,9
Lymphocytes (%)	34,2
Monocytes (%)	10,7

Biochimie sang

		V.U
Na (mmol/L)	138	
K (mmol/L)	4,5	
Cl (mmol/L)	101	
Urée (mmol/L)	7,8	
Créatinine (μmol/L)	82	
LDH (UI/L)	329	240-480
β-2 microglobuline (mg/L)	3,99	0.80-2.20

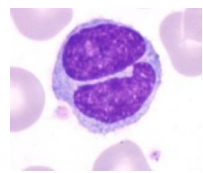
Monsieur U., 57 ans

- Scanner : multiples adénopathies sus- et sous-diaphragmatiques, splénomégalie.
- Pet-scan met en évidence des sites de fixation osseux et des adénopathies multiples (les plus grosses font 6 et 9 cm).
- Biopsie d'une adénopathie cervicale ; : « prolifération tumorale, aspects immuno-morphologiques d'un lymphome B CD20+, CD10+, Bcl2+, à index de prolifération élevé, d'architecture nodulaire, de grade 1-2 selon la classification de l'OMS 2008 ».

Quel diagnostic pouvez-vous évoquer ?

- Syndrome lymphoprolifératif
- Augmentation de la B2-microglobuline

- La biopsie d'une adénopathie cervicale montre une prolifération de petits lymphocytes clivés, CD20+, CD10+, Bcl2. Quel diagnostic pouvez-vous évoquer ?
- Un immunophénotypage des lymphocytes sanguins montre les résultats suivants:



	%	/μL	Références /μL
Lymphocytes totaux		2326	
Lymphocytes T			
CD3+	77%	1791	900-1900
CD3+/CD4+ (T4)	32%	744	500-1600
CD3+/CD8+ (T8)	43%	1000	400-800
Rapport T4/T8	0,74		
Lymphocytes NK			
CD3-/CD56+	19%	442	70-400
Lymphocytes B			
CD19+	3%	70	100-500
CD20+	3%	70	100-500
slg+ Kappa	47% des CD19+		60-70 %
slg+ Lambda	53% des CD19+		30-40%

Très discrètes anomalies:

- Augmentation Ly T CD8+et NK sans spécificité,

- la plus significative étant l'augmentation modérée des

Ly B lambda + par rapport aux lymphocytes B totaux

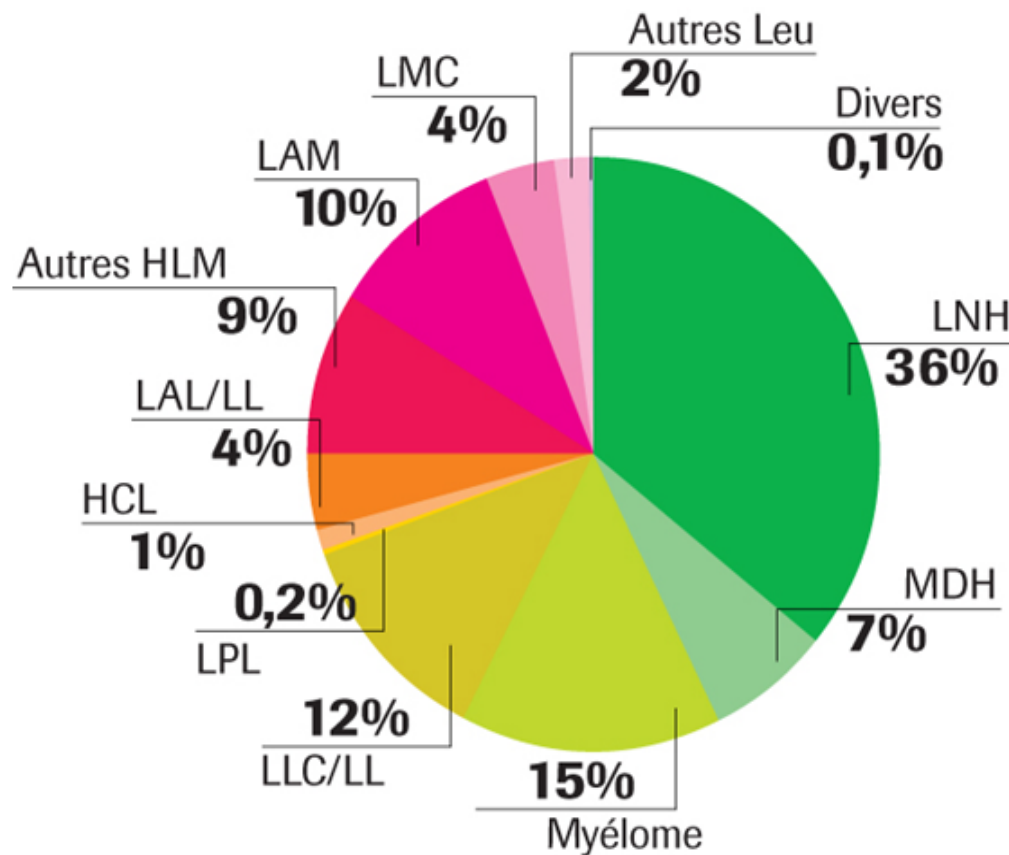
⇒ Petit contingent monoclonal

Tableau I *Lymphomes malins de type B*

Précurseurs B	Leucémie aiguë /lymphome lymphoblastique B
Cellules B matures	Leucémie lymphoïde chronique B /lymphome à petits lymphocytes
	Leucémie prolymphocytaire B
	Lymphome lymphoplasmocytaire
	Lymphome B du manteau
	Lymphome folliculaire
	Lymphome extraganglionnaire B des zones marginales des tissus lymphoïdes annexés aux muqueuses (MALT)
	Lymphome splénique B des zones marginales
	Lymphome B ganglionnaire des zones marginales ($\pm$ monocytoïde)
	Leucémie à tricholeucocytes
	Lymphomes diffus à grandes cellules B
	variantes morphologiques
	centroblastique
	immunoblastique
	immunoblastique exprimant ALK-1
	plasmoblastique
	riche en T/riche en histiocytes
	grandes cellules anaplasiques B
	variantes cliniques
	à grandes cellules B du médiastin
	des effusions
	à grandes cellules B intravasculaires
	granulomatose lymphomatoïde grade 3
	Lymphome de Burkitt/variantes : Burkitt atypique/leucémie
	Plasmocytome
	Myélome plasmocytaire

Les lymphomes les plus fréquents sont présentés en caractères gras.

FREQUENCE / HEMOPATHIES MALIGNES



- LNH = Lymphomes Non Hodgkiniens
- MDH = Maladie de Hodgkin
- Myélome
- LLC/LL = Leucémie Lymphoïde Chronique/LNH
- Lymphocytaire
- LPL = Leucémie Pro-Lymphocytaire
- HCL = Leucémie à Tricholeucocytes (Hairy Cell Leukemia)
- LAL/LL = Leucémie Aiguë Lymphoblastique/LNH Lymphoblastique
- Autres HLM = Autres Hémopathies Lymphoïdes Malignes
- LAM = Leucémies Aiguës Myéloblastiques
- LMC = Leucémie Myéloïde Chronique
- Autres Leu = Autres Leucémies
- Divers

Tableau I – Estimation 2005 des hémopathies malignes en France et rang de classement (R) parmi les cancers.

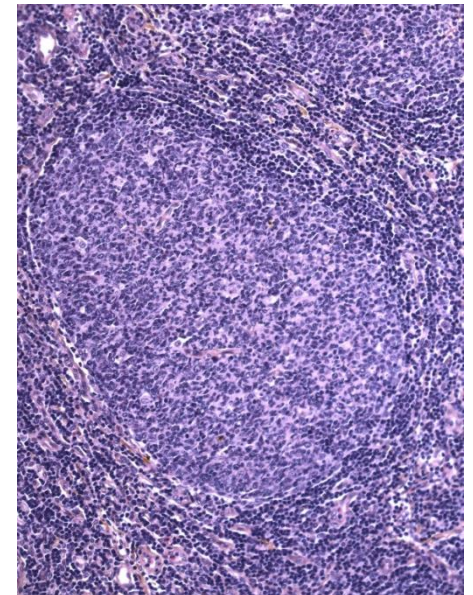
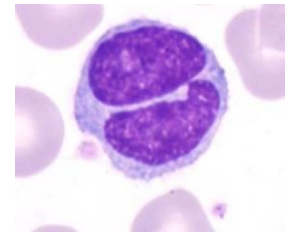
	Homme (n)	R	Femme (n)	R
Lymphomes malins non hodgkiniens	5 523	6	4 701	7
Myélome multiple et maladies immunoprolifératives	2 445	16	2 071	16
Leucémies aiguës	1 657	17	1 425	14
Leucémie lymphoïde chronique	1 856	19	1 368	20
Maladie de Hodgkin	787	20	757	17

n : nombre de cas incidents estimés en 2005 en France.

R : rang de classement parmi les 21 cancers les plus fréquents chez l'homme ou les 23 cancers les plus fréquents chez la femme.

LYMPHOMES FOLLICULAIRES

- 80 % des cas de lymphome de bas grade
- Follicule homogénéisé, non polarisé
mélange de centrocytes (petites cell. clivées) et de centroblastes (grandes cellules non clivées)
- Le plus souvent, centrocytes majoritaires, formes mixtes ou à grande cellules plus rares
- Manteau atrophique
- **t(14;18)** dans 85% des cas $\Rightarrow$ **réarrangement de bcl-2 (anti-apoptotique)**
 $\Rightarrow$ accumulation cellulaire
- Atteinte étendue le plus souvent au moment du diagnostic
- Evolution le plus souvent indolente, mais **non curable**
- Pronostic corrélé avec la richesse en grandes cellules (péjoratif)



• Profil d'expression dans les pathologies lymphoprolifératives d'origine B

Marqueurs	LLC	LPL	SLVL	HCL	LF	LM	LLP
CD19	+	+	+	+	+	+	+
Igs	faible	++	+ / ++	+ / ++	++	++	++
CD5	+	- / +	-	-	-	+	+
CD23	+	-	-	-	+ / -	-	-
CD22	faible	++	+	+	+	+	+ / -
CD79b	-	+	+	+	+	+	+
FMC7	-	+	+	+	+	+	-
CD10	-	-	-	-	+ / -	-	-
CD25	+ / -	+ / -	-	++	+	-	+ / -
CD11c	- / +	+ / -	++	++	- / +	-	-
CD103	-	-	+ / -	+	-	-	-
CD43	+	+	+	-	+	+	+
CD38	- / +	-		- / +	- / +	-	+

LLC: leucémie lymphoïde chronique

LPL: leucémie à prolymphocytes

SLVL: lymphome splénique à lymphocytes villeux

HCL: leucémie à tricholeucocytes

LF: lymphome folliculaire

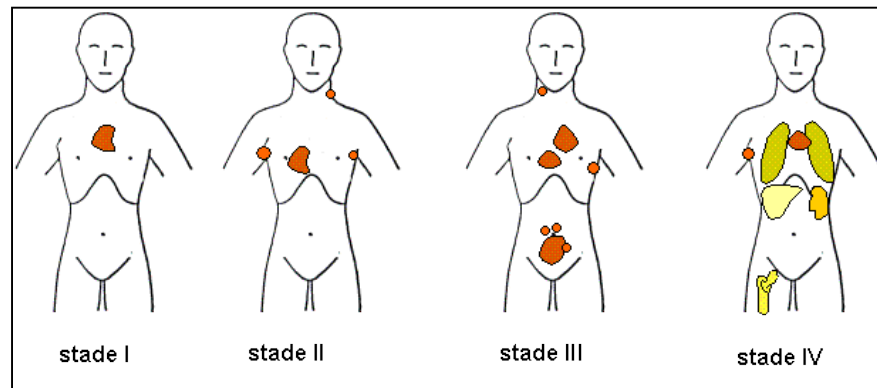
LM: lymphome à cellules du manteau

LLP: lymphome lymphoplasmocytaire

2) Quel est le pronostic du patient ? Quelle attitude thérapeutique peut être proposée ?

FLIPI (Lymphomes folliculaires)

- L'âge (moins de 60 ans / plus de 60 ans) 0
- Le taux de LDH (normal / élevé) 0
- Le taux d'hémoglobine (> 12 / < 12) 0
- Le stade (I-II / III-IV) 1
- Le nombre de ganglions atteints (4 ou moins / plus de 4) 1



Groupes de risque de l'Index pronostique international des lymphomes agressifs

Groupe de risque	Nombre de facteurs	Rémission complète	Survie à 5 ans
Faible	0 ou 1	87 %	73 %
Faible intermédiaire	2	67 %	51 %
Fort intermédiaire	3	55 %	43 %
Fort	4 ou 5	44 %	26 %

Traitements

- **Bas grade:**
 - abstention et surveillance
 - radiothérapie si localisé
 - monochimiothérapie: chlorambucil ou cyclophosphamide
 - polychimiothérapie:
 - **R-CHOP:** Rituximab
Cyclophosphamide (Endoxan®)
Hydroxyadriamycine (Adriblastine®)
Oncovin® (vincristine)
Prednisone
 - **ACVBP**
Adriblastine® (doxorubicine)
Cyclophosphamide (Endoxan®)
Vinblastine (Velbé®)
Bléomycine® (Bléomycine)
Prednisone (Solupred®)

DOSSIER 4

Monsieur K, âgé de 63 ans consulte pour exploration d'une anémie qui s'est progressivement aggravée et des infections bronchiques à répétition. L'examen clinique ne retrouve ni adénopathies superficielles ni splénomégalie. L'échographie abdominale confirme l'absence d'adénopathies abdominales et de splénomégalie. Le bilan biologique réalisé à l'entrée donne les résultats suivants:

❖ NFS :

- Hb : 100 g/L, VGM 78fl, CCMH 30%,
- Leucocytes: 5 G/L, formule normale,
- Plaquettes: 230 G/L

❖ Protides totaux : 65 g/L

❖ Dosage pondéral des immunoglobulines :

- IgG : 7,2 g/L;
- IgA : 4 g/L;
- IgM : 2 g/L

❖ Electrophorèse des protéines: présence d'un petit pic en β difficilement intégrable.

1 - Interpréter les résultats du bilan biologique. Quelles sont les examens nécessaires permettant de détecter, identifier et de quantifier un constituant monoclonal ? Quels en sont les principes ?

2 - Quel est le diagnostic le plus probable à évoquer ? Quels examens complémentaires permettraient d'en apporter la preuve ?

3 - Quelles sont les caractéristiques et la fréquence de cette pathologie ?

4 - Quelles sont les circonstances habituelles de découverte de cette pathologie ?

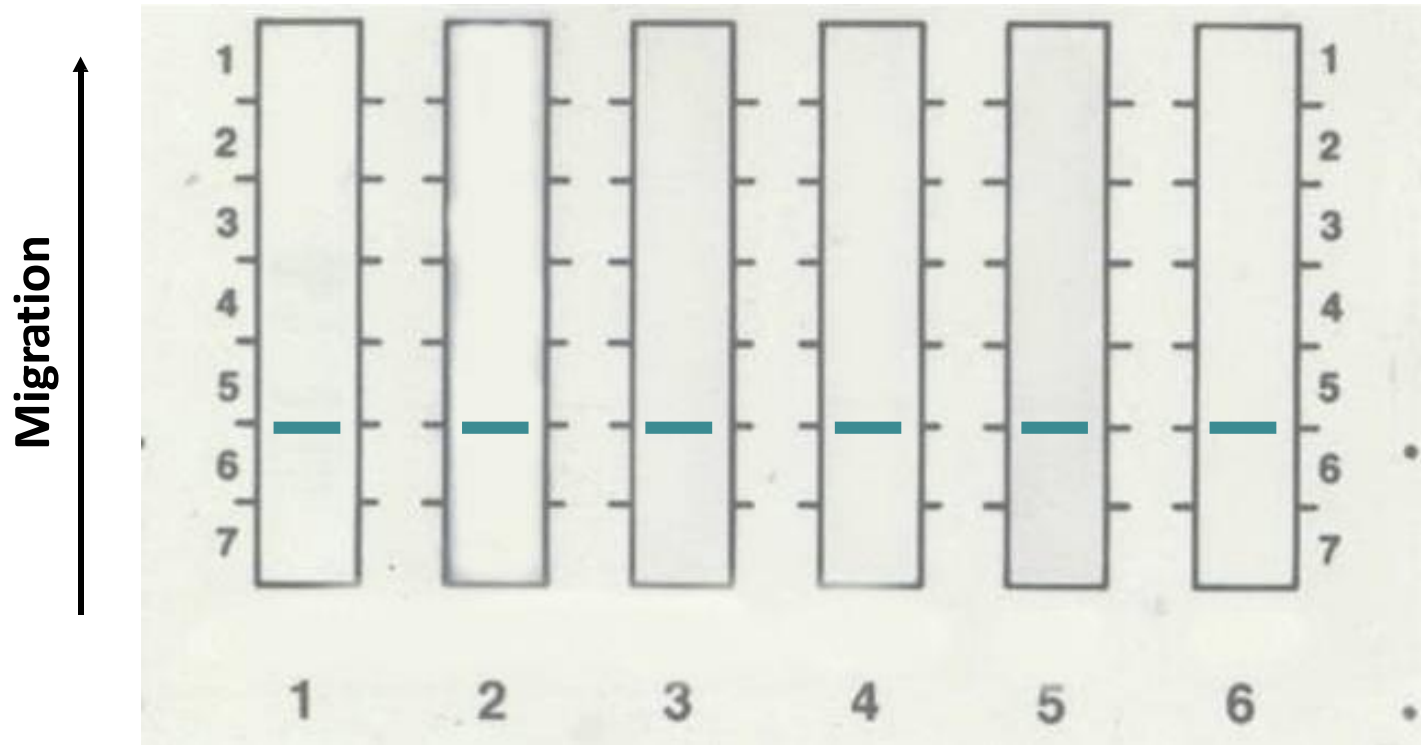
5 - Quelle en est l'évolution possible ? Quels sont les facteurs de risque d'évolution ?

Interpréter les résultats du bilan biologique:

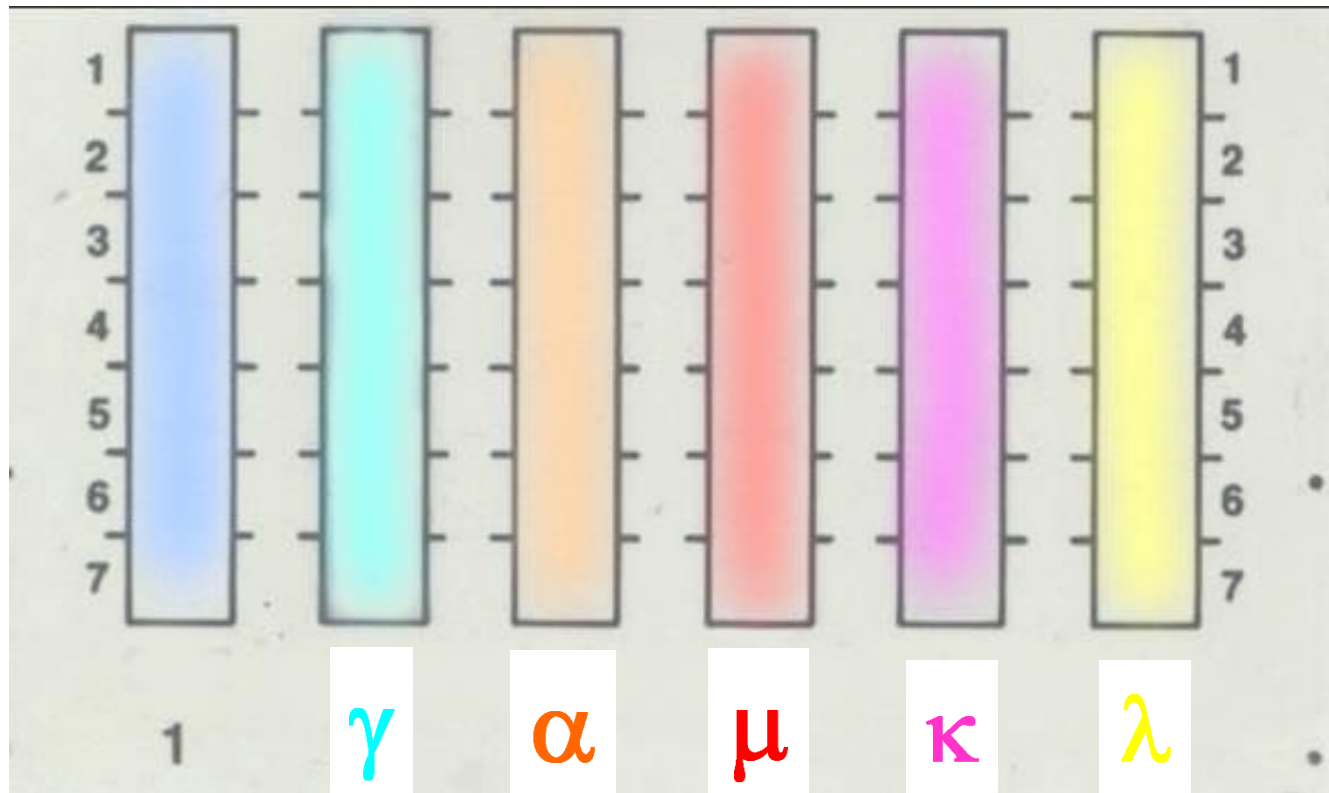
- Hb : **100** g/L, **anémie**
- VGM 78fl, **discrètement microcytaire**
- CCMH 30%, **normochrome**
- Leucocytes 5G/L, formule normale,
- Plaquettes 230 G/L
- Protides totaux : 65 g/L
- Dosage pondéral des immunoglobulines : IgG : 7,2 g/L; IgA : 4 g/L; IgM : 2 g/L
- Electrophorèse des protéines: présence d'un **petit pic** en β difficilement intégrable $\Rightarrow$ **M-GUS** (Monoclonal gammopathy of undetermined significance) ou **GMSI** : gammapathie monoclonale de signification indéterminée

Quels examens complémentaires permettraient d'en apporter la preuve ?

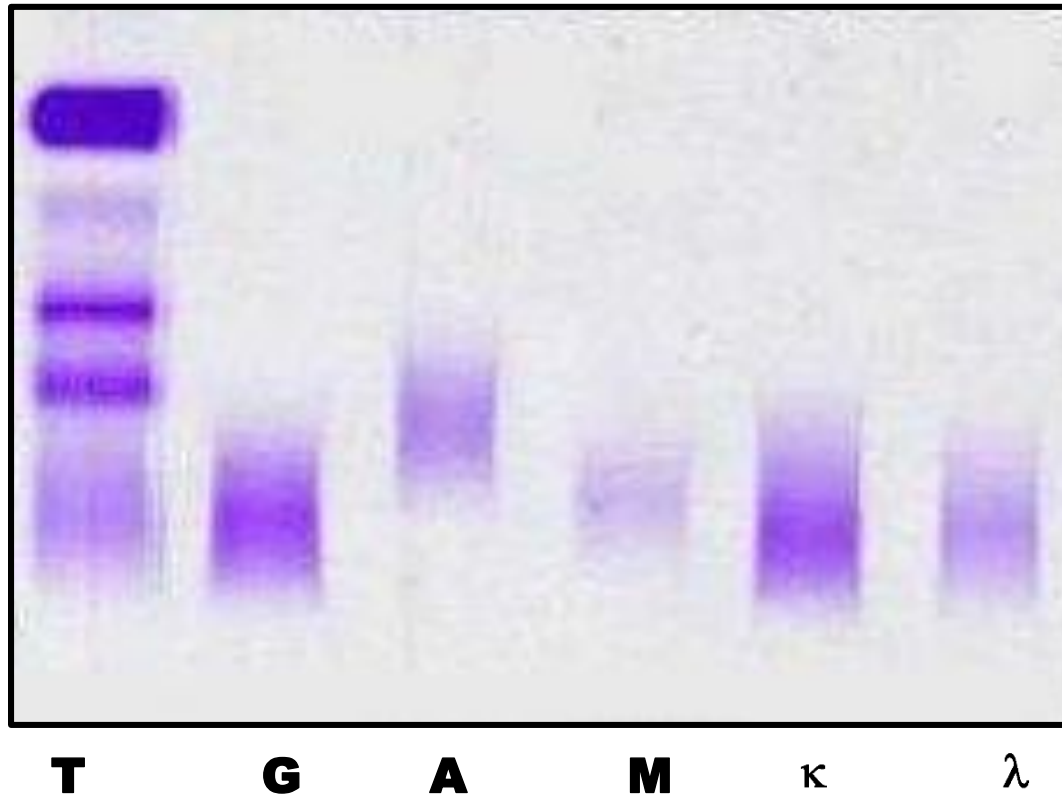
- Immunofixation
- Myélogramme (*à discuter*)



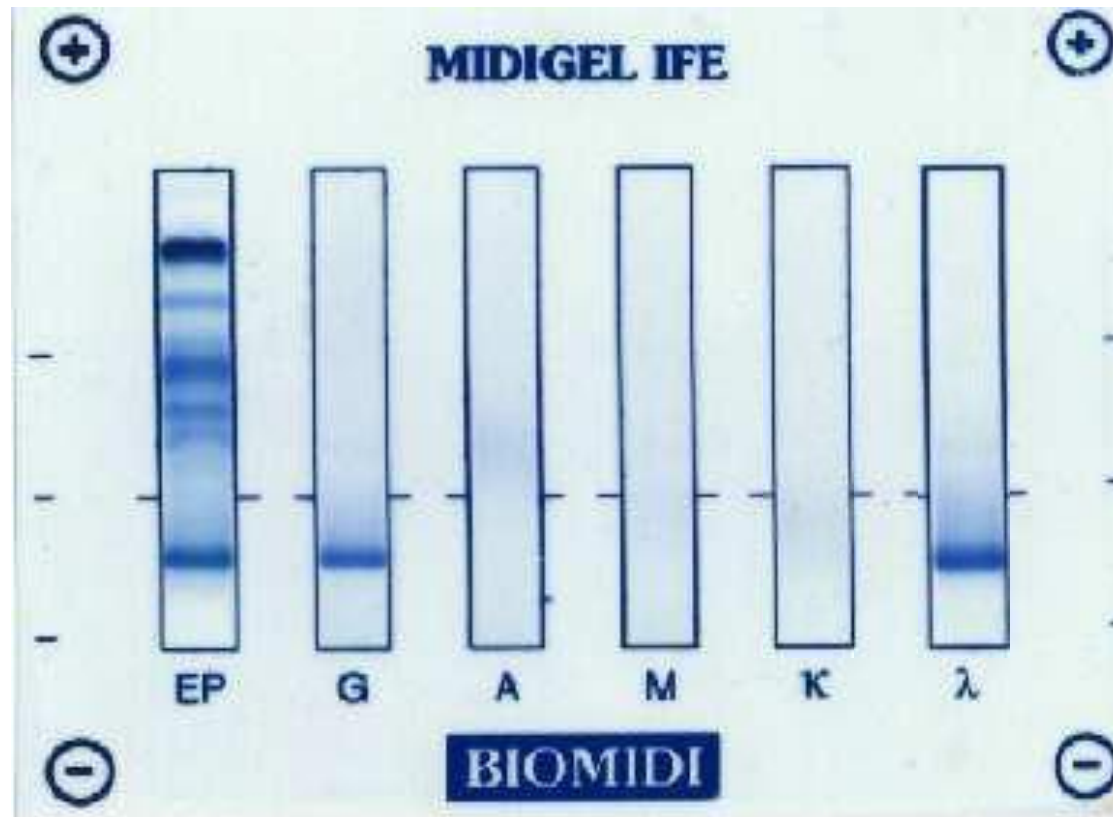
**Électrophorèse des protéines sériques sur 6 pistes
d'un gel d'agarose**



Incubation avec les anticorps



**Séchage du gel et coloration des
complexes immuns précipités dans le gel
(profil normal)**



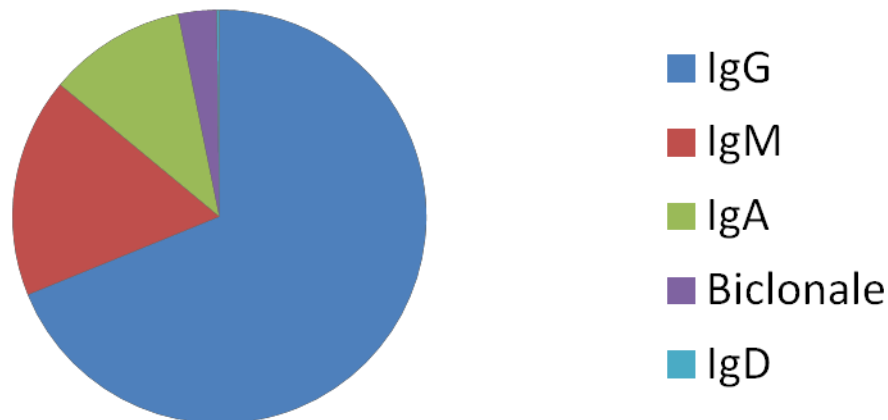
IMMUNOFIXATION SUR SERUM DE Mr K

MGUS

Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance

- Découverte fortuite +++
- Contextes : infections virales (EBV, CMV, VIH, VHC..), MAI, infections bactériennes (tuberculose, endocardites, *H. pylori*), parasitaires (leishmaniose, paludisme, transplantation (30%), cancers épithéliaux

Répartition des Isotypes des MGUS



MGUS

Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance

- MGUS = Ig monoclonale=secrétée par un clone de LB=tumeur bénigne (parfois « pré-malin »)
- Evolution:
 - Disparition spontanée : 2%
 - 1% par an évolue en hémopathie (~10% au total): Myélome++, lymphome, LLC, Waldenstrom..
 - Facteur de risque :
 - Taux (>15 g/L)
 - Isotypes A et M
 - Ratio κ/λ anormal
 - Plasmocytose > 5%
 - Plasmocytes circulants ou anormaux
- Surveillance annuelle recommandée

Critères et classification des MGUS (1/3)

MGUS non-IgM:

- Protéine monoclonale < **30 g/L**
- Plasmocytose médullaire < **10% ***
- **Pas** de dommage d'organes en lien avec la dyscrasie plasmocytaire (CRAB ou amylose)

* Moelle osseuse: son analyse peut être reportée chez les patients de faible risque :
Ig de type IgG
protéine monoclonale < 15 g/L
ratio CLL Freelite normal

Risque de progression 1% par an

IMWG 2014

Critères et classification des MGUS (2/3)

MGUS -IgM :

- Protéine monoclonale < **30 g/L**
- Lymphoplasmocytose médullaire < **10%**
- **Pas** de dommage d'organes en lien avec la dyscrasie lymphoplasmocytaire (anémie, hyperviscosité, lymphadénopathie, hépatosplénomégalie, ...)

Risque de progression 1 à 5% par an

Critères et classification des MGUS (3/3)

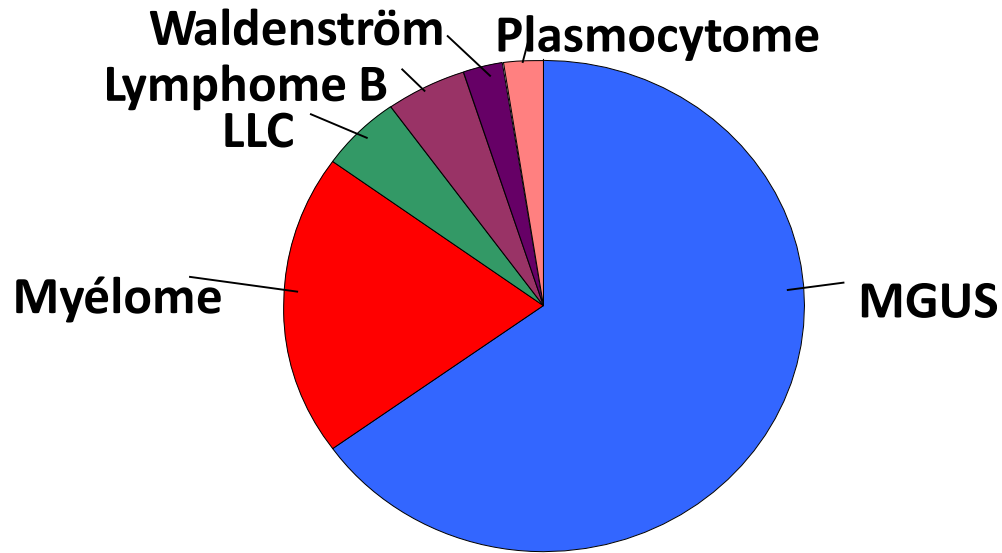
LC-MGUS :

- Ratio CLL anormal < 0.26 ou > 1.65
- CLL impliquée élevée (κ élevées avec ratio > 1.65 ou λ élevées avec ratio < 0.26)
- Pas d'Ig monoclonale entière en IFE
- **Pas** de dommage d'organes en lien avec le désordre plasmocytaire (CRAB ou amylose)
- Plasmocytose médullaire $< 10\%$
- Protéine monoclonale urinaire < 500 mg/24h

Risque de progression 0 à 3% par an

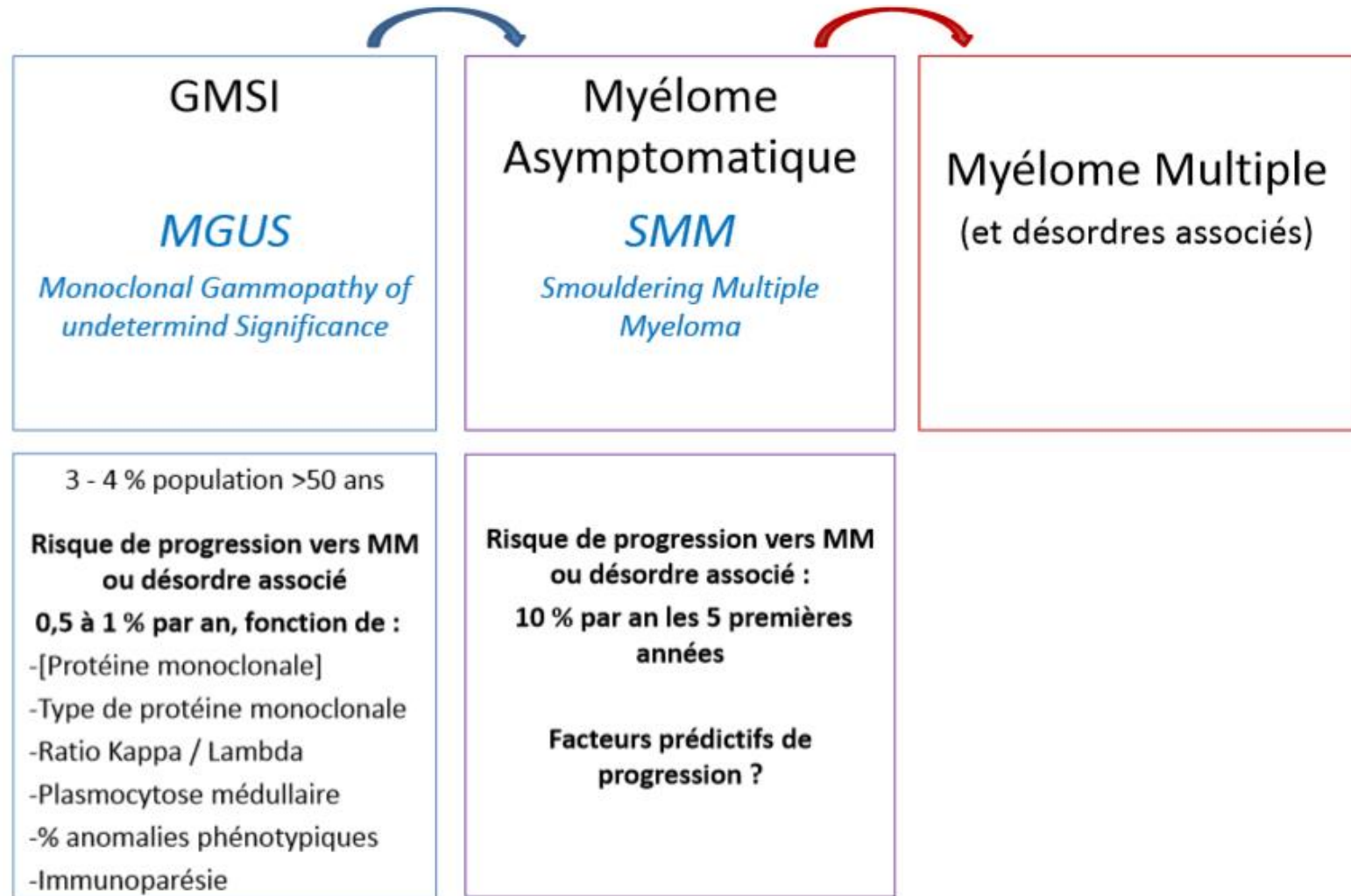
MGUS

Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance

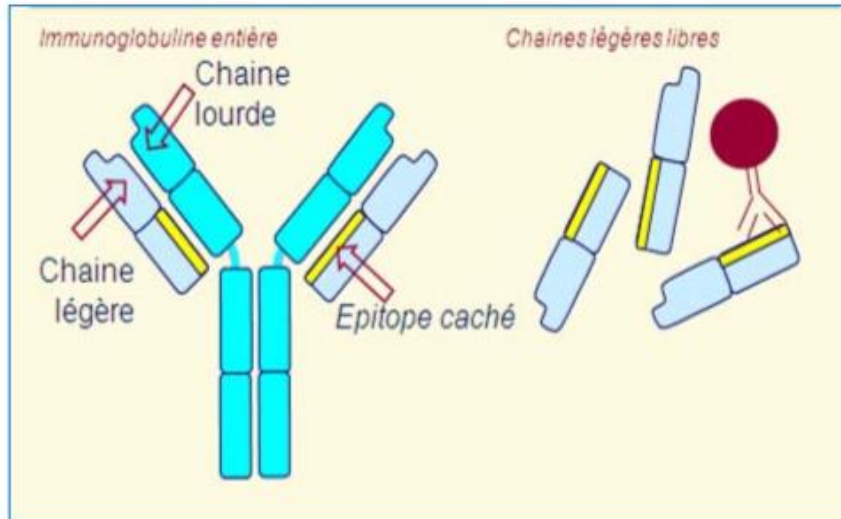


- MGUS = grande majorité des gammopathies monoclonales
- Légère prédominance masculine
- Incidence augmente avec l'âge
- 5% de la population > 70 ans

HISTOIRE NATURELLE DU MYELOME



LES CHAINES LEGERES



Dosage : sérique

Technique : néphélémétrie ou turbidimétrie

Sensibilité : quelques mg/L

Ratio κ/λ : témoin de monoclonalité

	Intervalle de référence
Kappa libre	3.3-19.4 mg/L
Lambda libre	5.7-26.3 mg/L
Ratio κ/λ	$0.26 < \kappa/\lambda < 1.65$
Insuffisant rénal	$0.37 < \kappa/\lambda < 3,1$

CLLi : chaîne légère libre impliquée
= chaîne légère libre monoclonale

CLLni : chaîne légère libre non impliquée

ratio CLLi/CLLni (iFLC/uFLC)

Dossier 5

Un jeune homme de 20 ans, 70 kg, vient consulter pour l'apparition depuis 24 h d'une douleur de gorge aggravée par la déglutition. Le matin, il avait une température à 38,5°C. Il est rentré il y a 4 jours d'Ukraine où il a séjourné 3 mois dans le cadre d'un stage. Il se plaint d'une asthénie depuis déjà plusieurs jours.

L'examen clinique montre : pâleur, fièvre à 39°C, des amygdales volumineuses, un purpura pétéchial sur le voile du palais, des adénopathies occipitales, sous-digastriques et axillaires bilatérales, une splénomégalie palpable en inspiration profonde.

Un hémogramme réalisé en urgence montre les résultats suivants:

- Leucocytes = 18,3 G/L

(PNN : 33 %, PNE 1%, PNB 1%, lymphocytes 44% , Monocytes 12% ,

Grandes cellules à cytoplasme hyperbasophiles : 9 % Hémoglobine = 132 g/L

- VGM = 88 fL;

- CCMH = 33%

- Plaquettes = 45 G/L .

ALAT : 75 UI/L

ASAT : 25 UI/L

Bilirubine : 24 µM

1 - Quelles sont les anomalies du bilan biologique ?

2 – Étant donné l'âge du patient, et les anomalies cliniques et biologiques, quel diagnostic vous semble le plus probable ?

3- Quels examens effectuer pour confirmer votre hypothèse ?

4 – Quel diagnostic différentiel évoquez-vous ?

5 - Quel serait l'examen à effectuer pour éliminer ce diagnostic ?

6 - Quel(s) traitement(s) envisagez-vous ? Quel traitement doit impérativement être évité
Quel est le risque ?

7 – En combien de temps devraient se corriger les anomalies biologiques ?

1 - Quelles sont les anomalies du bilan biologique ?

Thrombopénie modérée

Hyperlymphocytose et hypermonocytose

Cellules atypiques sur la FS (lymphocytes activés car pas de notion d'immaturité)

ASAT augmentées

Bili subnormale

2 – Étant donné l'âge du patient, et les anomalies cliniques et biologiques, quel diagnostic vous semble le plus probable ?

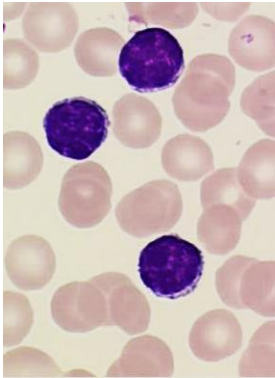
Augmentation des lymphocytes, monocytes et la présence de grandes cellules hyperbasophiles évoquent un syndrome mononucléosique (SMN)

Les infections virales donnant un syndrome mononucléosiques sont essentiellement le virus d'Epstein-Barr (EBV) et le cytomégalovirus (CMV)

La toxoplasmose peut entraîner également un syndrome mononucléosique

Le CMV se voit de préférence chez les immunodéprimés (pas de notion chez ce patient jeune).

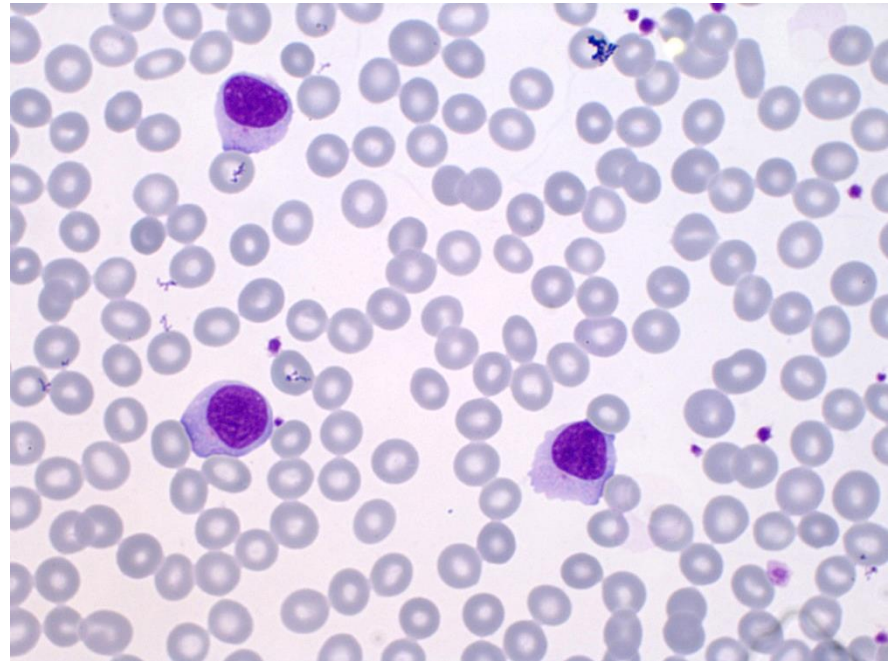
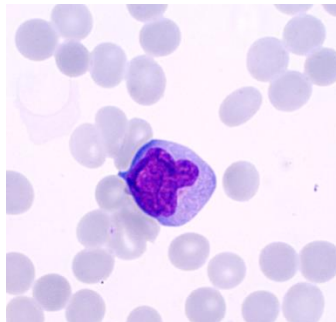
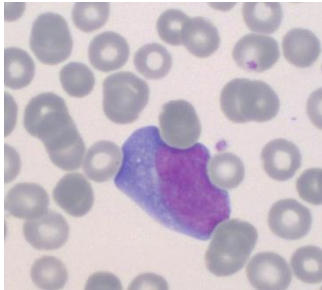
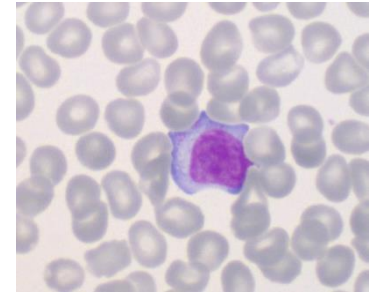
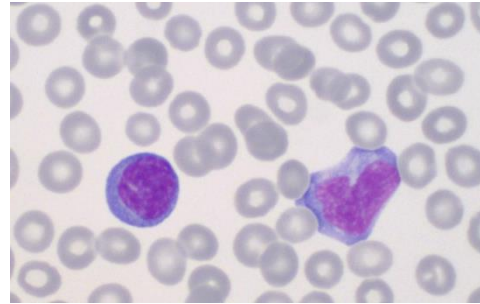
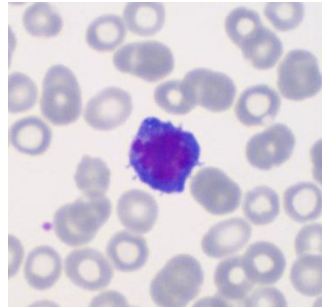
En revanche, l'infection à EBV peut donner un tableau de ce type (angine) et est fréquente chez le sujet jeune (maladie du baiser...), avec une thrombopénie, une discrète cytolyse hépatique



Lymphocytes
« normaux »



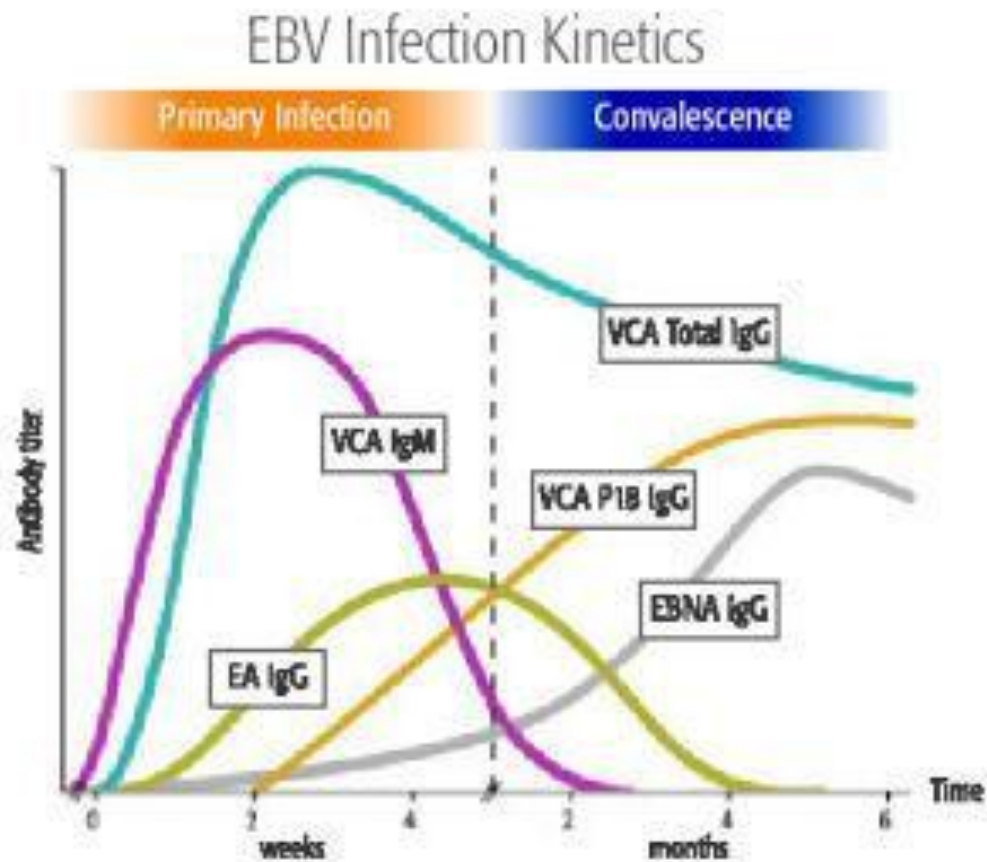
Monocyte
« normal »



Syndrome mononucléosique

2 – Quels examens effectuer pour confirmer votre hypothèse ?

Sérologies spécifiques EBV (VCA-IgM notamment) ou PCR sur le sang



3 – Quel diagnostic différentiel évoquez-vous ?

Leucémie aiguë (présence de cellules à cytoplasme basophile) mais le tableau biologique est souvent celui d'une insuffisance médullaire

4- Quel serait l'examen à effectuer pour éliminer ce diagnostic ?

Myélogramme

5– Quel(s) traitement(s) envisagez-vous ? Quel traitement doit impérativement être évité ? Quel est le risque ?

Abstention thérapeutique ou symptomatique (contre l'asthénie, les douleurs)

Pas d'ampicilline (rash cutané)

6– En combien de temps devraient se corriger les anomalies biologiques ?

2 – 3 semaines maximum