

RÉPUBLIQUE DE CÔTE D'IVOIRE

UNION-DISCIPLINE TRAVAIL

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 1991-1992

N°

THESE

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE
(DIPLOME D'ETAT)

**CONTRIBUTION A L'ETUDE IMMUNOLOGIQUE
DES IMMUNOGLOBULINES MONOCLONALES
A ABIDJAN :
A PROPOS DE 60 CAS COLLIGES SUR 6 ANS**

Présentée et soutenue publiquement le 29 Juin 1992

par

DASSE SERY ROMUALD

né le 12 Mars 1963 à ZADIAHIO S/P de GUIBEROUA (RCD)

Interne des Hôpitaux d'Abidjan

COMPOSITION DU JURY :

Président : Monsieur le Professeur EFEDA YAO Bernard
Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Agrégé SOMBO MAMBO François
Assesseurs : Monsieur le Professeur Agrégé TEA DAIGNEKPO Norbert
Monsieur le Professeur Agrégé BISSAGNE Emmanuel

DOYEN : DJEDJE ANDRE THEODORE

ASSESEURS : SANGARE AMADOU
DAGO AKRIBI AUGUSTIN
WELFFENS-EKRA CHRISTIANE

- PROFESSEURS TITULAIRES

1	ASSI	ADOU JEROME	PEDIATRIE
2	ATTIA	YAO ROGER	HEPAT GASTRO ENTERO.
3	AYE	HIPPOLYTE	MALADIES INFECTIEUSES.
4	BEDA	YAO BERNARD	MEDECINE INTERNE
5	BOHOUSSOU	KOUADIO	GYNECO.OBSTETRIQUE
6	BONDURAND	ALAIN	ANESTHESIE-REANIMATION
7	COULIBALY	NAGBELE	PNEUMO.PHYSIOLOGIE
8	COULIBALY	OUZZIN ANDRE	CHIRURGIE THORACIQUE CARDIO
9	COWPPLI-BONY	KWASSY PHILIPPE	ANATOMIE-CHIRURGIE GENERALE
10	DAGO	AKRIBI AUGUSTIN	ANATOMIE-PATHOLOGIE
11	DJEDJE	ANDRE THEODORE (DOYEN)	RADIOLOGIE
12	DJIBO	WILLIAM	TRAUMATOLOGIE ET ORTHOPEDIE
13	GADEGBEKU	ANANI SAMUEL	STOMATO. CHIR. MAXILO-FACIAL
14	GUESSENND	KOUADIO GEORGES	MEDECINE SOCIALE ET SANTE P.
15	KADIO	AUGUSTE	MALADIES INFECT.
16	KEBE	MEMEL JEAN-BAPTISTE	ANATOMIE-UROLOGIE
17	KETEKOU	SIE FERDINAND	BIOCHIMIE
18	KONE	NOUHOU	GYNECO.OBSTETRIQUE
19	KOUASSI	MANASSE	STOMATOLOGIE CHIR. GEN.
20	ODI	ASSANOI MARC	CARDIOLOGIE
21	ROUX	CONSTANT	CHIRURGIE INFANTILE
22	SANTINI	JEAN JACQUES	ANATOMIE HISTO-EMBRY
23	YAO-DJE	CHRISTOPHE	UROLOGIE

- PROFESSEURS ASSOCIE

1 GIORDANO CHRISTIAN NEUROLOGIE

III - MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

1	ABBY	BLAQUET CLEMENT	RADIOLOGIE
2	AGUEHOUNDE	COSME	CHIRURGIE INFANTILE
3	ANDOH	JOSEPH	PEDIATRIE
4	ASSA	ALLOU	STOMATOLOGIE
5	BA	ZEZE VINCENT	NEURO-CHIRURGIE
6	BAMBA	MEMA	O.R.L
7	BISSAGNENE	EMMANUEL	MALADIES INFECTIEUSES
8	BOA	YAPO FELIX	NEUROLOGIE
9	BOGUI	PASCAL	PHYSIOLOGIE
10	BOUTROS-TONI	FERNAND	BIOSTATIST. INFORMATIQUE
11	CAMARA	BENOIT MATHIEU	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
12	COFFI	DICK SYLVAIN	ANESTHESIE-REANIMATION
13	DELAFOSSÉ	ROGER CHARLES	PSYCHIATRIE
14	DIALLO	AMADOU DEMBA	NEPHROLOGIE
15	DJEDJE	MADY ALPHONSE	UROLOGIE
16	DJEHA	DJOKOUEHI	DERMATOLOGIE
17	DOSSO-BRETIN	MIREILLE	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
18	ECHIMANE	KOUASSI ANTOINE	CANCEROLOGIE
19	EHOUMAN	ARMAND	HISTO. CYTOGENETIQUE-EMBR
20	EHOUE	FLORENT	O.R.L.
21	EHUA	SOMIAN FRANCIS	CHIRURGIE GENERALE
22	EKRA	ALAIN (MINISTRE)	CARDIOLOGIE
23	FADIGA	DOUGOUTIKI	PNEUMO-PHYSIOLOGIE
24	FANY	ADAMA	OPHTALMOLOGIE
25	GNAGNE	YADOU MAURICE	ANATOMIE
26	GNIONSABE	DAZE APPOLINAIRE	NEPHROLOGIE
27	HONDE	MICHEL	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
28	HOUENOU-AGBO	YVELINE	PEDIATRIE NEONATALE
29	KAKOU	GUIKAHUE MAURICE	CARDIOLOGIE
30	KANGA	DIEKOUADIO	PEDIATRIE
31	KANGA	JEAN MARIE	DERMATO.VENEROLOGIE
32	KANGA	MIESSAN	CHIRURGIE GENERALE
33	KEITA	CHEICK	OPHTALMOLOGIE
34	KEITA	KADER	RADIOLOGIE
35	KONE	DRISSA	PSYCHIATRIE
36	KONE	MAMOUROU	GYNECO.OBSTETRIQUE
37	KONE	SAFEDE	OPHTALMOLOGIE
38	KOUAKOU	N'ZUE MARCEL	RHUMATOLOGIE
39	KOUAME	KONAN JOSEPH	PEDIATRIE
40	KOUASSI	BEUGRE	NEUROLOGIE
41	KOUASSI	JEAN CLAUDE	CHIRURGIE GENERALE
42	KOUASSI	KANGAH	CHIRURGIE CARDIAQUE
43	KOUASSI	KONAN BERTIN	O.R.L
44	LAMBIN	YVES	TRAUMATOLOGIE ET ORTHOPEDI
45	LOKROU	LOHOURIGNON ADRIEN	ENDOCRINOLOGIE
46	MANLAN	KASSI LEOPOLD ELOI	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
47	MANZAN	KONAN	UROLOGIE
48	MIGNONSIN	DAVID	ANESTHESIE-REANIMATION
49	NOBIOT	MANDOU LEONARD	CHIRURGIE INFANTILE
50	N'DORI	RAYMOND FRANCOIS	CARDIOLOGIE
51	N'DRI	KOFFI DOMINIQUE	ANESTHESIE-REANIMATION
52	N'GUESSAN	HENRI ALEXANDRE	CHIRURGIE GENERALE

II/

HISTORIQUE

Pour comprendre l'histoire naturelle des gammopathies monoclonales, il convient de rendre hommage à tous les pionniers de la biochimie des protéides, en particulier à ceux qui ont individualisé le myélome multiple (46).

Ainsi, nous pouvons citer BENGE JONES, Mac INTYRE, RUSTITSKY et KAHLER... qui, au siècle dernier, ont décrit la maladie de KAHLER dont le diagnostic actuel exige à côté des signes cliniques, une confirmation cytologique, radiologique, biochimique et immunologique.

- En 1899 :

ELLINER attire l'attention sur l'hyperprotidémie chez les malades porteurs de gammopathie monoclonale.

- En 1900 :

MAGNUS LEVY précise les propriétés de l'albuminurie observée par BENGE JONES notamment la Thermosolubilité.

- Vers 1930 :

MAGNUS tente d'analyser les perturbations plasmatiques chez les malades porteurs de la gammopathie monoclonale.

De nouvelles techniques viendront compléter les connaissances acquises :

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT
DE LA FACULTE DE MEDECINE
1991 - 1992

PAGE

53	N'GUESSAN	KONAN GABRIEL	ANATOMIE-UROLOGIE
54	NIAMKEY	EZANI KODJO EMMANUEL	MEDECINE INTERNE
55	ODEHOURI	KOUDOU PAUL	MALADIES INFECTIEUSES
56	CUEGNIN	GEORGES ARMAND	UROLOGIE
57	OULAI	SOUMAHORO	PEDIATRIE
58	SANGARE	AMADOU	HEMATOLOGIE
59	SANGARE	IBRAHIMA SEGA	UROLOGIE
60	SEKA	ASSI REMI	RADIOLOGIE
61	SOMBO	MAMBO FRANCOIS	IMMUNOLOGIE
62	TAGLIANTE SARACINO	CHAPMAN JANINE	SANTE PUBLIQUE
63	TEA	DAIGNEKPO NORBERT	IMMUNO ET HEMATOLOGIE
64	TIMITE-KONAN	ADJOUA MARGUERITE	PEDIATRIE
65	TOURE-COULIBALY	KARIDIATA	GYNECO.OBSTETRIQUE
66	TOURE	STANISLAS ANDRE	CHIR.ORTHOP.ET TRAUMATOLOGIE
67	TOUTOU	TOUSSAINT	MEDECINE INTERNE
68	TURQUIN	TRAORE HENRI	CHIRURGIE GENERALE
69	VARANGO	GUY GASTON	CHIRURGIE GENERALE
70	WAOTA	COULIBALY ALEXANDRE	TRAUMATOLOGIE ET ORTHOPEDIE
71	WELFFENS-EKRA	CHRISTIANE	GYNECO.OBSTETRIQUE
72	YAPI	ACHY	PNEUMO.PHYSIOLOGIE

IV - MAITRES DE CONFERENCES, PRATICIENS HOSPITALIER

1	MONTFORT	MARIE FRANCE	BIOCHIMIE
---	----------	--------------	-----------

V - MAITRES ASSISTANTS - CHEFS DE TRAVAUX

1	ABISSE	AGBA	IMMUNO ET HEMATOLOGIE
2	ASSOUNOU	AKA	PARASITOLOGIE
3	BASSIMBIE-DANHO	JEANNETTE	IMMUNO ET HEMATOLOGIE
4	DIOMANDE	MOHENOU ISIDORE	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
5	EDOH	VINCENT	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
6	KASSANYE	SALANI	ANATOMIE-CHIRURGIE GENERALE
7	KPLE	FAGET-PAUL	IMMUNO ET HEMATOLOGIE
8	OUHON	JEAN	PARASITOLOGIE
9	SANOGO	IBRAHIMA	IMMUNO ET HEMATOLOGIE
10	SESS	ESSAGNE DANIEL	BIOCHIMIE
11	YAO	TOUTOUKPO	HEMATOLOGIE

VI - MAITRES ASSISTANTS - NONO - APPARTENANTS

1	BOSSO	YOLANDE	PHYSIOLOGIE EXPLORATION FONCTIONNELLE
---	-------	---------	---------------------------------------

----- 0 -----

VII - ASSISTANTS DE FACULTE - CHEFS DE CLINIQUE DES HOPITAUX

1	ADINGRÁ	GROGA BADA NICOLE	MEDECINE INTERNE
2	ADJOBI	ELLO RENE	GYNECO.OBSTETRIQUE
3	ADJORLOLO-SANOGO	ADJOUA CHRISTIANE	OPHTALMOLOGIE
4	ADJOUA	RITH PASCAL	O.R.L
5	ADOH	ADOH	CARDIOLOGIE
6	ADOM	AHOUSI HILAIRE	MEDECINE
7	AGOH	SERGE ANTOINE B.Y.	CHIRURGIE
8	AHNOUX	AHNSANOU ANTOINE	CHIRURGIE
9	AKA	BOUSSOU ROMAIN	DERMATOLOGIE
10	AKA	KROO FLORENT PIERRE	PEDIATRIE
11	AKANI	AYE FRANCOIS	NEUROLOGIE
12	AKE	EVELYNE LEONORE	CARDIOLOGIE PEDIATRIQUE
13	AMANI	NGORAN	PSYCHIATRIE
14	AMON	TANOH FLORE	PEDIATRIE
15	AMONKOU	AKPO ANTOINE	ANESTHESIE-REANIMATION
16	ANOMA	ANO MATHIEU	GYNECO.OBSTETRIQUE
17	ANONGBA	DANHO SIMPLICE	GYNECO.OBSTETRIQUE
18	AOUSSI	EBA FRANCOIS BLAISE	MALADIES INFECT.
19	ASSE	N'DRI HENRI	TRAUMATOLOGIE ET ORTHOPEDIE
20	BAMBA	INZA	CHIRURGIE
21	BANA	ABDOULAYE	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
22	BANKOLF-SANNI	ROUMANATOU	CHIRURGIE PEDIATRIQUE
23	BASSIT	ASSAD	CHIRURGIE
24	BENIE	THA MICHEL	GYNECO.OBSTETRIQUE
25	BINLIN-DADIE	AYAKAN RENEE H.	ANESTHESIE-REANIMATION
26	BOGUIFO	JOSEPH EVARISTE D.	O.R.L
27	BONI	EHOUMAN SERGE A.	GYNECO.OBSTETRIQUE
28	BONNY	JEAN SYLVAIN	MEDECINE DU TRAVAIL
29	BROUH	YAPO	ANESTHESIE-REANIMATION
30	COULIBALY	ADAMA	URGENCES CHIRURGICALES
31	COULIBALY	GAOUSSOU	PNEUMO.PHYSIOLOGIE
32	COULIBALY	MAKAN	MALADIES INFECTIEUSES
33	COULIBALY-CAMARA	RAMATA	PEDIATRIE
34	CREZOIT	GREBERET EMMANUEL	STOMATOLOGIE
35	DA SILVA-ANOMA	SYLVIA HELENA	CHIRURGIE INFANTILE
36	DANGUY-AKA	VANGAH ELISABETH	PNEUMO-PHYSIOLOGIE
37	DECHAMBENOIT	GILBERT MARCEL	NEUROLOGIE
38	DICK	KOBINAN RUFIN	CHIRURGIE GENERALE
39	DIOMANDE	ABDOULAYE	STOMATOLOGIE
40	DJANHAN	YAO	GYNECO.OBSTETRIQUE
41	DJE	KOFFI	CHIRURGIE
42	DO REGO	ANICET FRUCTUEUX H.	PEDIATRIE
43	DREESEN	ALICE JULIENNE	ANESTHESIE-REANIMATION
44	EHUA-AMANGOJA	EVELYNE SYLVIA	PEDIATRIE
45	ELOIFLIN	BANGA	ANESTHESIE-REANIMATION
46	ETI	EDMOND	RHUMATOLOGIE
47	ETTE-AKRE	EVELYNE ELIE	O.R.L
48	FAL	ARAME	CHIRURGIE GENERALE
49	FERRON-BOGUI	ANNE	CARDIOLOGIE MEDICALE
50	GBAZI	GOGOUA CASIMIR	RADIOLOGIE
51	GBERY	ILDEVERT PATRICE	DERMATO.VENEROLOGIE
52	GNEBEI	OYAO ROGER BENJAMIN	GYNECO.OBSTETRIQUE

----- 0 -----

107 YOFFOU-LAMBIN LILIANE OPHTALMOLOGIE

VIII - ASSISTANTS DE FACULTE - CHEFS DE BIOCLINIQUE DES HOPITAUX

1	ACHY	OSSEY BERTIN	BIOPHYSIQUE RADIOLOGIE
2	ADO-ADO-MENSAH	MARIE ISABELLE	HISTOLOGIE
3	AKOUA-KOFFI	GNANKOU	BACTERIOLOGIE
4	AMBOFO-PLANCHE	YANDA C.	HEMATOLOGIE
5	D'HORPOCK	AHOUA	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
6	DAH	CYRILLE SERGES	PHYSIOLOGIE
7	DIE	KACOU HENRI MAXIME	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
8	DJESSOU	SOSSE PROSPER	BIOCHIMIE
9	ETTE-DIENG	ELISABETH	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
10	FAYE-KETTE ACHI	YAOBLA HORTENSE	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
11	KACOU	ADELE	BACTERIOLOGIE
12	MEITE	MORI	IMMUNO ET HEMATOLOGIE
13	OUATTARA	SOUHALIHO	PHYSIOLOGIE
14	SAKHO	SIDI SAMBA	HISTOLOGIE-ENERGIELOGIE-CYTOSE
15	SEKA	SEKA JOSEPH	IMMUNO ET HEMATOLOGIE
16	SYLLA-KOKO	FATOUmata DJIM	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
17	TUO	NALOURGO	PHYSIOLOGIE
18	USHER-MALEOMBHO	MELANIE	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
19	YAPO-ETTE	HELENE ABOUHEU	MEDECINE LEGALE
20	YAVO	JEAN CLAUDE	PHARCOLOGIE

IX - ASSISTANTS MONO - APPARTENANTS

1	N'KO	MARCEL	BIOCHIMIE
---	------	--------	-----------

X - CHARGES DE COURS

1	BOGUI	VINCENT	PHYSIQUE
2	KOFFI	PHILIPPE	CHIMIE
3	RANCUREL	RENE	MATHEMATIQUES

/-) N O S M A I T R E S E T J U G E S

- A MA MERE

Je te dédie particulièrement cette thèse. Tu remarqueras cette coïncidence du thème gammopathie monoclonale avec ton nom GAMMAH.

Femme courageuse, respectueuse, humble, tu es pour nous une bonne conseillère.

Je sais que tu es une mère comblée aujourd'hui, car tu avais commencé à te demander si tu assisterais un jour à cette soutenance.

Ce modeste travail est pour toi, en témoignage de mon amour filial, et de mon immense gratitude pour tous les efforts consentis pour nous assurer une bonne éducation.

- A MON PERE

ATTEA ! Comme nous avons tous l'habitude de t'appeler. Les mots sont souvent mal placés pour exprimer un sentiment. Un regard, un geste suffisant.

Je te dédie cette thèse, signe d'un profond amour filial.

IN MEMORIUM

A MON GRAND FRERE DASSE DIKRIHI BRUNO

Tu nous as beaucoup appris en si peu de temps que nous avons passé ensemble.

L'enseignement reçu de toi est un bel héritage, et je t'en suis infiniment reconnaissant. J'aurais tant voulu que tu sois à nos côtés ce jour. Mais le Seigneur en a décidé autrement en te rappelant à lui.

Tu nous as ainsi quitté trop tôt. 15 ans se sont écoulés, mais ton image reste encore assez vivace dans mon esprit. Tu demeures pour moi l'exemple type d'éducateur et je prie le Tout Puissant pour que ton exemple de droiture et ton sens de responsabilité nous servent de leçon toute la vie.

Veuille toujours sur nous.

Repos éternel.

- A MON GRAND FRERE THEODORE DASSE - "THEO DASS"

J'ai eu toujours cette chance de t'avoir à mes côtés. Je suis fier de toi. Et particulièrement de ton courage. Tu demeuras pour moi un soutien et une véritable source d'inspiration.

- A MES FRERES ET SOEURS

DASSE : Basile
Chrystophe
Clément
Boniface
Claude
Michel
Elisabeth
Madeleine
Béatrice
Généviève
Jocelyne
Marie
Léa
Agath
Patricia.

Malgré les péripéties de la vie qui par moment nous éloignent les uns des autres, nous avons su rester et demeurons unis. Telle est ma conviction. Et sachez simplement que la vraie richesse d'une famille réside dans son union.

Trouvez dans ce travail l'expression de ma détermination à renforcer notre unité.

- A MES NEVEUX ET NIECES

DASSE : Andrée Rachèle
Francine Orphée
Guillaume Ruffin
Patrick Désiré
Yves landry
Franck Aubin
Guy Serge Alain
Jean Louis et Jean Marck
Cyrille et Patricia
Ruffin Mark
Gilles et Ines Mirabelle
Mickael

En témoignage pour mon affection pour vous.

- A MES COUSINS

Jacques
Aimé
Léopold
La famille DAILLY
La famille MADOU
Pauline.

Nous avons toujours vécu en frère ; je vous dédie cette thèse en témoignage de ma profonde affection.

- A MA COUSINE Mme DIALLO

Dès le début de ce travail, tu m'as accueilli et je n'ai cessé de bénéficier de tes encouragements malgré quelques péripéthies.

Puisse cette thèse renforcer notre unité.

IN MEMORIUM

A MA GRANDE SOEUR ROSALIE

C'est vrai que tu es une grande absente aujourd'hui. Mais rassurons nous car ton esprit demeure parmi nous toujours.

Tu as tout temps été aimable avec moi, et j'entends toujours ce Djatti comme si tu m'appelais encore.

Tu serais tellement heureuse aujourd'hui, mais la volonté du Seigneur s'est accomplie et il t'a rappelée à lui. Nous ressentons encore la douleur comme si les 14 ans étaient hier.

Repose en paix.

A MON EPOUSE MONIQUE DASSE

Nous voilà arrivés à une plaque tournante de notre vie qui n'a pas toujours été facile. Mais tu as su surmonter ces difficultés grâce à ton courage, ta détermination, ta persévérance et surtout grâce à ton éducation.

Je te dois beaucoup dans la réalisation de ce travail qui est le nôtre. J'en suis très touché et je te promets un futur meilleur.

Rassure toi de mon amour profond et sincère.

A MON FILS PIERRE STEPHAN KEVYN GAMMAH DASSE

Grâce à toi nous connaissons la joie d'être parents. Que le Tout Puissant; guide tes pas et nous garde longtemps ensemble.

Mais saches simplement que la tricherie n'a pas sa place ici dans l'univers des hommes.

- A MESDAMES DASSE ISABELLE / MADELEINE / GNAHORE EMILIENNE

En témoignage de l'attention particulière que vous avez toujours eue à mon égard.

- A MADAME GROGUHE MONIQUE

Pour ta contribution si importante sans laquelle ce travail ne verrait certainement pas le jour.

Trouve ici ma profonde reconnaissance.

A TOUT LE PERSONNEL DU SERVICE D'IMMUNOLOGIE ET D'HEMATOLOGIE
DU C.H.U DE COCODY

Madame DAINGUY (Notre mère)

Dr PADJA

Dr KANGA

Dr ANZI

Dr AKE

Mlle YAPO CHIAYE

Mr BAANE M.P.

Mr DAKOURY

Mr EUGENE (Zophi)

Mr AHO PIERRE (Major)

Mr TOUKA JULES

Mr BACCUAN PIERRE

Mr SILUE SIAKA de Karakoro

Mlle N'GUESSAN ELISABETH

Mlle FATOU

Mme TRACRE YVONNE.

Merci. Avec votre contribution, je suis arrivé au terme de ce long travail depuis 1989. Vous m'avez aidé, compris, protégé.

Toute ma reconnaissance.

- A MA BELLE FAMILLE

En particulier

A Madame DALLY LAURENCE

Femme généreuse, disponible. Merci de m'avoir adopté sans aucune réticence. L'affection et la confiance que tu m'avais témoignées ont été d'une grande aide dans l'accomplissement de ce travail. Tu es pour moi une deuxième mère.

Trouve ici l'expression de ma profonde gratitude.

A Monsieur DALLY

Sincères remerciements pour tes sages conseils.

A la famille KORE

Profonde gratitude.

Aux Familles LAGO

LOROUGNON GUEDE

GROGUHE

Merci pour votre attention particulière à mon égard.

- A TOUS LES AMIS

Du M3 - M4 en particulier SANGARE ABOU et toute la promotion
BEDA Yao Bernard, et de la Faculté.

En souvenir de ces longues années d'études passées ensemble.

IN MEMORIUM

- A NÔTRE AMI ZONKO YOUSOUF

Promu à un bel avenir certain, tu nous as vite quitté.

Trouve ici cher ami, l'expression de notre profond regret.

- A SOMBO ANATOLE

Tu serais aujourd'hui avec nous pour fêter ce travail que nous avons commencé. Mais le Seigneur en a décidé autrement.

Cher "Tolio" repose en paix.

- A CEROU "T.P."

En souvenir de tout ce temps que nous avons passé ensemble pendant les vacances des années 80. Tu nous as quitté brusquement. Le vide que tu laisses parmi nous ne peut être comblé.

Au nom de tous tes amis et coéquipiers du village reçois ici l'expression de notre profond regret.

Repose en paix.

- A TOUS LES AMIS

Du village de ZADIAHO et BASSEHOA.

En souvenir de nos moments passés ensemble.

A TOUS MES AMIS

KOFFI KOUAKOU
YAO GNANGORAN
TROH Emile
PEPIN Charles Adama
GBALOU Bertin
Roger SERY BAYER
TAPE André (dit Djè Bai)
GNAKO Marcellin
ZEZE Zéli Pascal
Mme ROCHIER Monique
BROU N'ga Honoré
ZOHORE Claude et KONAN Marie Danielle
Henry GOUZOU

Tous ceux que je ne peux nommer, mais qui, j'en suis sûr
sauront se reconnaître.

Pour les moments de joie et de "galère".

Profonde reconnaissance.

Docteur Méité MORY
Docteur ABISSEY

Pour votre contribution à ma formation, recevez ici
l'expression de ma profonde reconnaissance.

Philippe BOUABRE

Je te dédie cette thèse pour t'exprimer tout mon soutien
moral.

Courage !

- A MES AINES

- Docteur SEKA Joseph.

Je te dois beaucoup dans ma formation.
En effet, tu as été celui qui m'a appris à tenir la pipette
Pasteur, je m'en souviendrai toujours.

Encore, j'aurais eu beaucoup de problèmes dans ce travail, si
tu n'avais pas été là.

Tes leçons d'organisation et de rigueur dans le travail me
serviront toujours de source d'inspiration.

Mon cher aîné, trouve ici l'expression de ma profonde
reconnaissance.

- Docteur DIOMANDE Isidore

A qui je dois ma réussite au concours d'Internat.

Profonde gratitude.

- Docteur KPLE FAGEF Paul

Pour la sympathie que tu manifestes à mon égard. Tes sages
conseils me seront toujours utiles.

Tu demeures pour moi un grand frère exemplaire.

Que le Tout Puissant guide tes pas.

/-) N O S M A I T R E S E T J U G E S

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY

Monsieur Le Professeur BEDA YAO Bernard

- Titulaire de la chaire de Médecine Interne à la Faculté de Médecine d'Abidjan.
- Chef du Service de Médecine Interne du C H U de Treichville.
- Responsable national de la Recherche Médicale sur la bilharziose et le goître endémique.
- Officier de l'Ordre National de Côte d'Ivoire.
- Commandeur de l'Ordre du Lion du Sénégal.
- Officier des Palmes Académiques Françaises.
- Vice-Président du Conseil Economique et Social de Côte d'Ivoire.
- Maire de la Commune d'Afféry.

Nous ne cesserons de vous admirer toujours pour vos qualités humaines, votre sens de la responsabilité et votre grande disponibilité.

Externe dans votre Service, nous avons été impressionné par votre grande culture et aussi le sentiment de paternalisme qui font de vous le Maître incontesté.

En acceptant spontanément de présider notre Jury de Thèse malgré vos multiples préoccupations, vous nous honorez et nous en sommes très fiers.

Veillez trouver ici l'expression de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

Monsieur Le Professeur Agrégé SOMBO MAMBO François

- Agrégé d'immunologie
- Chef de Service d'Immunologie et d'Hématologie du C H U de Cocody.

Nous nous rappelons encore lors de notre premier passage dans votre Service alors que nous ne faisons que fonction d'interne.

Par votre enseignement, vous nous avez donné l'amour de l'immunologie.

Interne titulaire aujourd'hui, nous continuons de bénéficier de votre soutien. Au cours de ce travail que vous nous avez confié, vous avez montré combien de fois le travail bien fait vous tenait à coeur. Pardonnez nous de ne pouvoir transmettre ici, avec fidélité vos concepts.

Veillez trouver ici cher Maître, l'expression de notre profond respect et sincère attachement.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur Le Professeur Agrégé BISSAGRENE Emmanuel

- Maître de Conférence
- Agrégé de Maladies Infectieuses et Tropicales.

Vos qualités remarquables d'enseignant nous serviront toujours d'exemple.

Ancien Interne des hôpitaux, vous incarnez le dynamisme qui fait de la jeune génération la fierté des Maîtres.

Vous avez accepté sans hésitation de juger notre travail ; nous en sommes très reconnaissant.

Veillez trouver ici, l'expression de notre profond respect et sincères remerciements.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur Le Professeur Agrégé TEA DAIGNEKPO Norbert

- Agrégé d'Hématologie.
- Chef de Service du Laboratoire Central du C H U de Treichville.

Nous avons toujours admiré vos qualités humaines et d'enseignant : le sens d'organisation, la grande disponibilité qui marquent vos rapports avec les étudiants qui vous connaissent.

En acceptant de juger ce travail avec spontanéité, vous confirmez une fois de plus combien vous tenez à la formation de vos élèves.

Veillez trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance et notre attachement.

S O M M A I R E

	<u>PAGES</u>
PREMIERE PARTIE	1
I - <u>INTRODUCTION - GENERALITE</u>	2
II - <u>HISTORIQUE</u>	5
III <u>DESCRIPTION DE L'IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE</u>	9
A) STRUCTURE GENERALE DE L'IMMUNOGLOBULINE	9
B) CARACTERISTIQUES DES IMMUNOGLOBULINES	13
a) L'immunoglobuline G (IgG)	13
b) L'immunoglobuline A (IgA)	14
c) L'immunoglobuline M (IgM)	15
d) L'immunoglobuline D (IgD)	15
e) L'immunoglobuline E (IgE)	16
C) L'IMMUNOCLOBULINE MONOCLONALE	17
D) LA SYNTHESE DE L'IMMUNOGLOBULINE MONOCLO- NALE	18
IV - <u>CLINIQUE</u>	20
A) CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE	20
B) DIAGNOSTIC POSITIF	21

C) DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE	22
a) Le myélome multiple	23
b) La maladie de Waldenström	24
c) La leucémie lymphoïde chronique	25
d) Les lymphomes malins non Hodgkiniens	25
e) Les formes bénignes	26
V - <u>LES METHODES D'ETUDE</u>	28
A) L'ELECTROPHORESE	28
B) L'IMMUNOELECTROPHORESE	30
C) LES METHODES DE DOSAGE	33
a) L'immuno diffusion radiale de MANCINI	34
b) Précipitation en milieu liquide	38
<u>DEUXIEME PARTIE</u>	41
I - <u>CADRE DE L'ETUDE</u>	42
A) INTRODUCTION	42
B) OBJECTIFS	43

II - <u>MATERIEL ET METHODES</u>	44
A) MATERIEL	44
a) Appareillage et réactifs	44
b) Répartition des sujets étudiés	47
B) METHODES	48
a) Etude retrospective	48
b) Etude prospective et transversale	50
III - <u>RESULTATS</u>	51
IV - <u>COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS</u>	64
V - <u>CONCLUSION</u>	92
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	97
<u>ANNEXES</u>	105

P R E M I E R E P A R T I E

I/

I N T R O D U C T I O N - G E N E R A L I T E S

Les gammopathies constituent un terme impropre qui désigne une production anarchique et exagérée d'immunoglobulines dont la spécificité est le plus souvent inconnue.

Il existe deux types de proliférations :

* Les proliférations polyclonales résultant d'une stimulation du système immunitaire par des agents infectieux, comme c'est le cas dans le SIDA.

* Les immunoglobulines monoclonales résultant de la prolifération d'un clone lymphocytaire B à des stades de différenciation très diverses. Cela survient soit au cours de certaines tumeurs où les lymphocytes B synthétisent de très grandes quantités de ces immunoglobulines, soit dans des affections bénignes, mais également chez des sujets apparemment normaux, qu'il convient de surveiller.

La mise en évidence de l'immunoglobuline monoclonale repose :

* sur l'électrophorèse des protéines sériques ;

* mais surtout l'immunoélectrophorèse des protéides sériques et/ou urinaires qui permet de définir la classe d'immunoglobuline monoclonale concernée (IgG, IgA, IgM, IgD, IgE), sous la forme d'un arc plus prononcé, déformé en bateau.

en faux, en coup d'ongle, ou dédoublé par rapport à l'immunoglobuline normale.

Le type d'immunoglobuline est déterminé par l'utilisation d'antisérums spécifiques anti-chaînes légères kappa et lambda.

Enfin les techniques de dosage quantitatif permettent d'apprécier la cinétique de l'immunoglobuline monoclonale.

L'étude biochimique par isofocalisation a permis de savoir que toutes les molécules d'immunoglobulines monoclonales sont identiques au plan structural.

C'est l'étude de ces immunoglobulines qui a permis de déterminer la structure précise des anticorps, et les séquences des chaînes lourdes et des chaînes légères. (24)

Depuis 1975, grâce aux travaux de KÖHLER et MILSTEIN, on peut produire au laboratoire des anticorps monoclonaux à spécificité prédéterminée, par la technique des hybridomes.

De tels anticorps sont maintenant utilisés couramment comme réactifs de diagnostic au laboratoire. En thérapeutique, ils sont utilisés pour la surveillance de l'évolution de certaines affections, et bientôt pour le traitement des tumeurs, couplés à des substances toxiques telles que la ricine ou les radio-isotopes.

Si en Europe et aux USA, de nombreux travaux font état sur les aspects immunologiques des gammopathies monoclonales, en Afrique, et en particulier en Côte d'Ivoire, peu d'études ont porté sur cette anomalie, recherchée quelque fois seulement dans la maladie de KARLER.

Le but de notre étude est d'apporter une contribution à la connaissance des gammopathies monoclonales au plan immunologique, à savoir :

- Déterminer la classe d'immunoglobuline le plus souvent impliquée ainsi que la chaîne légère concernée.
- Rechercher les affections concernées et les troubles immunologiques qui les accompagnent.
- Mettre en évidence les marqueurs viraux éventuellement associés, pouvant être des facteurs étiologiques ou favorisants.

II/

HISTORIQUE

Pour comprendre l'histoire naturelle des gammopathies monoclonales, il convient de rendre hommage à tous les pionniers de la biochimie des protéides, en particulier à ceux qui ont individualisé le myélome multiple (46).

Ainsi, nous pouvons citer BENCE JONES, Mac INTYRE, RUSTITSKY et KAHLER... qui, au siècle dernier, ont décrit la maladie de KAHLER dont le diagnostic actuel exige à côté des signes cliniques, une confirmation cytologique, radiologique, biochimique et immunologique.

- En 1899 :

ELLINER attire l'attention sur l'hyperprotidémie chez les malades porteurs de gammopathie monoclonale.

- En 1900 :

MAGNUS LEVY précise les propriétés de l'albuminurie observée par BENCE JONES notamment la Thermosolubilité.

- Vers 1930 :

MAGNUS tente d'analyser les perturbations plasmatiques chez les malades porteurs de la gammopathie monoclonale.

De nouvelles techniques viendront compléter les connaissances acquises :

- Ainsi En 1937 :

TISELIEUS réalise un appareil qui permet une application pratique des principes de l'électrophorèse.

On ne parlera plus alors seulement d'une hyperprotidémie globale, mais d'une hypergammaglobulinémie anormale, homogène, variable selon les cas, puis de paraprotéine.

- En 1940 :

APITZ définit cette paraprotéine comme étant caractérisée par un pic pointu à base étroite, sur la courbe électrophorétique.

Elle correspond à une fraction protidique absente chez le sujet normal (40) d'où le terme de paraprotéine.

Par la suite, la conception purement descriptive de la paraprotéinémie est complétée par l'ultracentrifugation appliquée, par Mac FARLANE en 1935, et par PEDERSEN en 1938. celle-ci permettra d'évaluer en unités Svedberg (S), la constante de sédimentation, et de mesurer le poids moléculaire des globulines normales et des paraprotéines (46)

- En 1944 :

WALDENSTRÖM rapporte deux observations de ces hypergammaglobulinémies qui portent son nom depuis 1948 (46).

Rapidement on a su expliquer le caractère si spécial de l'hyperglobulinémie dont les constantes de sédimentation sont énormes. Cela a été possible grâce à la mise en évidence

de la fonction sécrétoire des plasmocytes (45bis) responsables de la synthèse et de l'excrétion des gammaglobulines.

Le terme de paraprotéine sera donc abandonné au profit d'immunoglobuline monoclonale caractéristique, à l'origine de la maladie de KAHLER et de la macroglobulinémie de WALDENSTRÖM. (46).

Elle est actuellement retrouvée dans de nombreuses affections telles que la leucémie lymphoïde chronique, certaines maladies auto-immunes et parfois d'étiologie indéterminée.

Au plan structural, elle a été longtemps considérée comme anormale, à partir de certaines études comparant une population d'immunoglobulines homogènes, et une autre d'immunoglobulines hétérogènes. Ces études ont situé ainsi les différences chimiques entre immunoglobulines monoclonales et immunoglobulines polyclonales.

En 1975 :

KÖHLER et MILSTEIN (19) mettent au point un système de production des anticorps monoclonaux à spécificité prédéterminée par la technique des hybridomes (27) (28) (29) (30).

Ce fut l'une des révolutions de l'immunologie car ces anticorps monoclonaux ont un champ d'application vaste, allant de la recherche à la production de réactifs de laboratoire. Ils

ouvrent des perspectives nouvelles, notamment en thérapeutique avec l'utilisation de sérum antilymphocytaire au cours de la transplantation rénale...

III/

DESCRIPTION DE L'IMMUNO -
GLOBULINE MONOCLONALE

A) STRUCTURE GENERALE DE L'IMMUNOGLOBULINE

Anciennement appelées gammaglobulines, les immunoglobulines ont une spécificité anticorps, c'est-à-dire qu'ils ont la capacité de reconnaître l'antigène inducteur. Il en existe cinq classes connues : IgG, IgA, IgM, IgE, IgD.

Ce sont des glycoprotéines dont la molécule de base est formée de quatre chaînes identiques deux à deux : deux chaînes légères et deux chaînes lourdes. (fig. 1)

Il existe deux types de chaînes légères :

La chaîne Kappa et la chaîne lambda, communes à toutes les classes d'immunoglobulines.

Les chaînes Kappa sont plus représentées que les chaînes lambda dans les proportions généralement, de 2/3 pour 1/3 mais pouvant varier.

Les chaînes lourdes sont au nombre de cinq. Elles permettent de différencier les cinq classes d'immunoglobulines. Ce sont les chaînes gamma pour l'IgG, alpha pour l'IgA, mu pour l'IgM, delta pour l'IgD, epsilon pour l'IgE.

Dans une molécule d'immunoglobuline, les chaînes légères et les chaînes lourdes sont unies par des ponts dissul-

fures intercaténaïres. Chaque chaîne comprend une partie variable et une partie constante.

* La chaîne légère est formée de 218 acides aminés, comportant deux parties :

- Une partie variable (VL) du côté de l'extrémité NH terminale. Cette partie comporte trois parties hypervariables. Ces parties hypervariables entrent dans la composition du site anticorps.
- Une partie constante (CL)

* La chaîne lourde est formée de deux parties inégales :

- Une partie variable (VH) d'environ 110 acides aminés.
- Une partie constante (CH) comportant trois zones ou domaines CH1, CH2, CH3.

Les parties variables comportent trois zones hypervariables qui s'associent aux zones hypervariables de la chaîne légère pour former le site anticorps.

Les deux derniers domaines (CH2 - CH3) des deux chaînes lourdes, unis par les ponts dissulfures intercaténaïres constituent le Fragment cristallisable, individualisable lors de la digestion par la papaïne. Cette partie est responsable des propriétés biologiques de la molécule d'immunoglobuline.

La molécule d'immunoglobuline comporte trois niveaux d'hétérogénéité : l'isotypie, l'allotypie, l'idiotypie.

* L'isotypie :

Elle définit l'identité moléculaire d'un individu à l'autre, au niveau de la même espèce.

Exemple : les classes et les sous classes d'immunoglobuline constituent les isotypes. L'Isotypie est indépendante de l'activité anticorps.

* L'allotypie :

Elle traduit les différences immunochimiques dans la structure primaire des immunoglobulines chez certains groupes d'individus. Elle est indépendante aussi de l'activité anticorps. Elle est due à la position de certains acides aminés dans la séquence de la molécule. Ce sont des spécificités antigéniques qui sont transmises héréditairement.

* L'idiotypie :

Elle constitue la spécificité individuelle de chaque molécule d'immunoglobuline. Les régions variables expriment des déterminants antigéniques propres et distincts des Isotypes et des allotypes. Chaque déterminant est appelé Idiotope . La somme des Idiotoques d'une partie variable constitue l'Idiotype.

11

B) CARACTERISTIQUES PROPRES A CHAQUE CLASSE
D'IMMUNOGLOBULINE

a) L'immunoglobuline G. (IgG)

Elle représente 85 % (47) des immunoglobulines du sérum. Elle a été longtemps appelée gammaglobuline 7 S en raison de sa mobilité électrophorétique, de son coefficient de sédimentation 7 S en ultracentrifugation.

Son poids moléculaire est de 150 000 Daltons. Sa concentration moyenne dans le sérum est de 12,5 g/l chez l'Européen , 14,73 g/l \pm 1,5 chez le Noir Africain. (45)

Sa structure a été précisée grâce aux travaux de PORTER et EDELMAN (Prix Nobel 1972). La molécule d'IgG est formée de classes dues au nombre et à la disposition des ponts dissulfures ; ce sont l'IgG1, l'IgG2, l'IgG3, l'IgG4.

Elle reste le type de description générale des immunoglobulines. Sa valence est égale à deux.

La majorité des anticorps circulants appartient à cette classe : ces anticorps sont opsonisants, fixent le complément, neutralisent les toxines bactériennes et les virus à des degrés variables. Cette molécule d'immunoglobuline G est formée de deux chaînes lourdes et deux chaînes légères unies par des ponts dissulfures.

TABLEAU I

CARACTERISTIQUES DES DIFFERENTES SOUS CLASSES DE L'IgG

PROPRIETES	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Pourcentage sérique	66 %	23 %	7 %	4 %
Traversée placentaire	+ + +	+	+	+
Fixation au C', Monocyte	+ + +	+	+ +	-
Réaction: spécifiques avec facteur rhumatoïde	+ + +	+ +	+	+
Combinaison à la Protéine A du staphylocoque	+ + +	+ +	+	+
Fixation à la peau	+ +	-	+	-
Combat les micro-organismes et leur toxine dans le secteur extra-vasculaire				
Valence	2	2	2	2

b) L'immunoglobuline A (IgA)

Elle constitue 10 à 15 % des immunoglobulines (14).

Le monomère d'IgA a un poids moléculaire égal à 160 000 Daltons.

C'est une immunoglobuline de sécrétion.

L'IgA se présente sous deux aspects dimériques.

L'IgA sérique et l'IgA sécrétoire.

Le taux moyen sérique chez l'adulte est de 2,47 g/l \pm 0,80 chez le sujet Noir Africain (45) et 2,10 g/l chez le Blanc.

L'IgA sécrétoire possède une pièce sécrétoire qui a la propriété de résister à l'action des enzymes protéolytiques.

Cette immunoglobuline ne se fixe ni aux cellules, ni au complément.

Elle combat les infections localisées des régions séromuqueuses (oropharynx, voie bronchopulmonaire, digestives et

c) L'immunoglobuline M (IgM)

C'est un pentamère d'IgG. Toutes les sous unités qui la composent, possèdent toutes un domaine supplémentaire CH4.

Il existe en plus la chaîne J ou pièce de transport de l'IgM dans tous les tissus.

Cette molécule d'immunoglobuline possède dix sites anticorps. Mais cinq seulement sont fonctionnels du fait de l'encombrement stérique, donnant à la molécule une valence égale à cinq.

Elle est très agglutinante. C'est la première immunoglobuline produite quand un antigène pénètre dans l'organisme.

Son poids moléculaire est de 900 000 Daltons, avec un taux moyen sérique à 1,5 g/l chez le Blanc et 2,34 g/l \pm 0,75 chez le Noir Africain (45), chez l'adulte.

Son taux s'élève dans certaines parasitoses telles que la toxoplasmose dont elle permet le diagnostic d'infection en évolution.

L'IgM fixe très bien le complément.

d) L'immunoglobuline D (IgD)

Elle est présente à la surface des lymphocytes, où elle joue le rôle de récepteur de surface des lymphocytes B.

Elle ne possède pas de sites fonctionnels bien connus à l'heure actuelle.

e) L'immunoglobuline E (IgE)

C'est une immunoglobuline de 185 000 Daltons. Elle possède un domaine supplémentaire CR4. Elle se fixe sur les mastocytes, les polynucléaires basophiles pour provoquer la dégranulation de ces cellules, responsables des manifestations cliniques d'allergies et des phénomènes d'anaphylaxie.

Sa concentration dans le sérum est inférieure à 200 UI/ml chez l'adulte (16).

Ce taux augmente dans les infestations parasitaires et dans les phénomènes d'allergie et d'hypersensibilité de type I.

C) L'IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

L'immunoglobuline monoclonale est le produit de synthèse d'un seul clône cellulaire B qui prolifère relevant, le plus souvent d'une maladie maligne des cellules lymphoïdes.

Ce caractère monoclonal est mis en évidence par l'électrophorèse et surtout l'immuno-électrophorèse des protéides sériques.

Ce dernier examen qui est la clé du diagnostic va révéler le type de chaîne lourde, et donc l'immunoglobuline qui peut être une IgG le plus souvent. Mais elle peut être aussi, soit une IgM soit une IgA, et plus rarement une IgD ou une IgE. L'IgM est caractéristique de la maladie de WALDENSTRÖM tandis que les autres, L'IgG en particulier peuvent être responsables de la maladie de KAHLER.

Cet examen permet aussi de mettre en évidence la chaîne légère en cause.

Toutes les molécules portent les mêmes marqueurs allotypiques. Ces marqueurs correspondent aux déterminants codés par un seul chromosome. Ces molécules ont toutes la même séquence d'acides aminés.

Elles présentent également les mêmes idiotypes et par conséquent la même spécificité comme cela est prouvé avec les immunoglobulines à spécificité prédéterminée de KÖHLER et MILSTEIN. Elles ont les mêmes allotypes et la même isotypie.

D) LA SYNTHÈSE DE L'IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

Elle se fait par des plasmocytes issus d'un seul clone de lymphocyte B. Les plasmocytes sont des cellules terminales (en fin de lignée) qui vont vivre 2 à 3 jours, puis mourir. Un plasmocyte ne peut synthétiser qu'un seul type d'immunoglobuline, à l'exception, d'une part de certaines cellules qui peuvent produire deux types d'anticorps de spécificité différente, d'autre part, de cellule en cours de commutation ("SWITCH").

Dans le cas des immunoglobulines monoclonales, tous les plasmocytes issus du même clone lymphocytaire B sécrètent la même immunoglobuline.

Le réticulum endoplasmique granuleux est le lieu de la synthèse. Celle-ci se fait selon le schéma général de la synthèse protéique. Elle est maximum à la phase G1 et en début de la phase S.

Les chaînes légères sont formées par les polyribosomes lourds de 6 à 8 ribosomes. Quant aux chaînes lourdes, elles sont formées par des polyribosomes de 16 à 20 ribosomes. L'assemblage des chaînes se fait de deux manières, au moyen de ponts dissulfures. La polymérisation des macromolécules (IgM, IgA dimère) s'effectue lors du passage à travers la membrane cytoplasmique pendant l'excrétion. Elle se fait par adjonction de cystéine. L'excrétion se fait par exocytose.

Dans la majorité des cas de syndrômes immunoprolifératifs, les cellules qui prolifèrent chez un malade donné, appartiennent toutes au même clône. Le caractère clonal de cette prolifération est mis en évidence par des moyens enzymatiques, cytogénétiques et immunologiques. Pour la lignée lymphocytaire B, des études cellulaires permettent de classer les proliférations en fonction de la nature des cellules proliférantes, et l'existence ou non d'un arrêt de maturation cellulaire :

- Prolifération monoclonale de lymphocytes B avec arrêt de la maturation.
- Prolifération monoclonale de lymphocytes B avec persistance de maturation vers le plasmocyte.
- Prolifération monoclonale plasmocytaire.

Il est actuellement difficile de préciser l'origine exacte de la prolifération monoclonale. Le rôle des facteurs génétiques n'est pas démontré dans la maladie humaine, contrairement à l'animal chez lequel on peut induire un myélome multiple.

Chez la souris, la maladie survient spontanément dans certaines souches (CH3) alors que dans d'autres (Balb/c), elle est inductible par introduction intrapéritonéale d'huile minérale ou de disques de plastiques (11).

IV/

C L I N I Q U E

A) CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

L'immunoglobuline monoclonale est découverte :

a) *Le plus souvent, de façon fortuite au cours d'un bilan :*

- * *d'altération de l'état général ;*
- * *d'hyperprotidémie ;*
- * *d'une augmentation de la vitesse de sédimentation (circonstance très fréquente).*

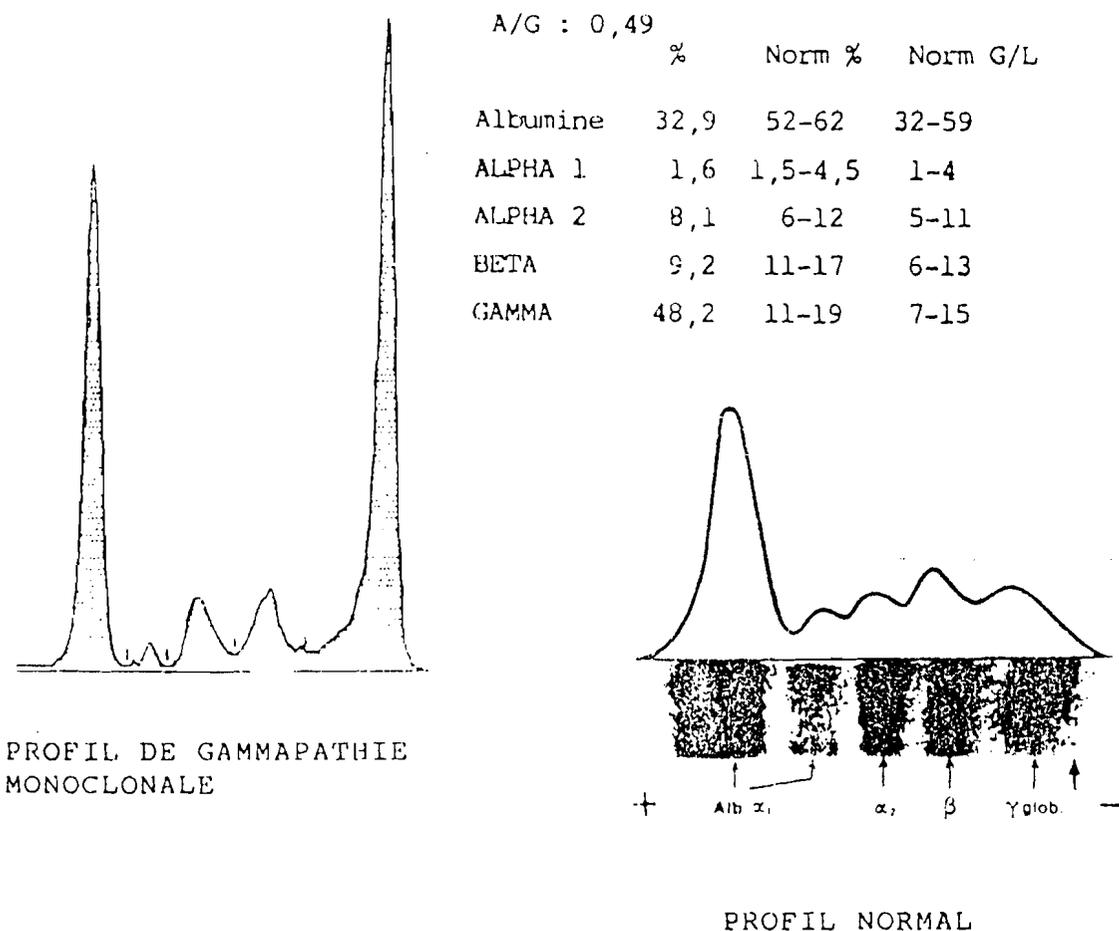
b) *Parfois au cours d'une affection connue (hémopathie maligne, maladie bénigne) ou devant des signes évocateurs d'une hémopathie maligne, ou de complications évolutives :*

- * *Douleurs osseuses*
- * *Fractures spontanées*
- * *Infection*
- * *Anémie*
- * *Protéinurie*
- * *Insuffisance rénale*
- * *Hypercalcémie*
- * *Complications hémorragiques*
- * *Troubles neurosensoriels.*

B) DIAGNOSTIC POSITIF

Le caractère monoclonal des immunoglobulines est évoqué à l'électrophorèse des protéines, devant un pic à base étroite, situé dans la zone des gamma ou bêta globulines donnant une image en miroir avec l'albumine. cf Figure 2 .
Ce pic traduit l'homogénéité structurale des molécules et l'identité de leur charge électrique.

FIGURE 2 : COURBES DE L'ELECTROPHORES DES PROTIDES.



Cet examen permet une quantification approximative.

b) Mais l'immuno électrophorèse constitue la clé du diagnostic : il permet de confirmer le caractère monoclonal de l'immunoglobuline, en montrant :

- * Le type de chaîne lourde en cause ;
- * La présence d'un seul type de chaîne légère (généralement plus de chaîne kappa que de lambda).

Cet examen permet ainsi de typer cette immunoglobuline monoclonale qui peut être : soit une IgG le plus souvent, soit une IgA ou une IgM en fonction de la maladie en cause, et plus rarement une IgD ou un IgE de type kappa ou lambda.

C) DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

Actuellement, il faut distinguer deux grands groupes d'affections dans les gammopathies monoclonales (31) :

- Les formes malignes
- Les formes bénignes selon la classification de Kyle (26).

Dans les formes malignes on cite :

- le myélome multiple ou maladie de KAHLER
- la macroglobulinémie de WALDENSTRÖM

- la leucémie lymphoïde chronique
- les lymphomes malins non Hodgkiniens.

a) Le myélome multiple ou Maladie de KAHLER

La plus fréquente des étiologies des gammopathies monoclonales, représente 42,2 % (47).

Son diagnostic est posé devant l'association chez un sujet de plus de 50 ans.

- D'une altération de l'état général
 - D'une accélération de la vitesse de sédimentation.
 - Des signes osseux cliniques et radiologiques à type de :
 - Douleurs
 - Lacunes d'ostéolyse.
 - D'une anémie normochrome normocytaire arégénérative.
- D'une immunoglobuline (Ig) monoclonale de type IgG ou IgA exceptionnellement IgD et IgE.
- D'une protéinurie faite de chaîne légère semblable à celle de l'immunoglobuline sérique (Protéinurie de BENICE JONES) recherchée par une électrophorèse des urines concentrées, complétée par une immunoélectrophorèse.

- tous ces signes s'accompagnent d'une diminution des immunoglobulines polyclonales avec une plasmocytose médullaire importante supérieure à 10 % et des anomalies cytologiques au myélogramme.

b) Maladie de WALDENSTRÖM

Cette affection qui existe bien en Europe n'est jusqu'à présent pas signalée en Afrique Noire. Néanmoins, elle constitue une étiologie des gammopathies monoclonales à IgM. Son diagnostic repose sur l'association d'adénopathies superficielles et une hépato splénomégalie.

A ces signes s'ajoutent :

- Un syndrome hématologique avec :
 - * des troubles de la coagulation
 - * une anémie avec des hématies en rouleaux à l'hémogramme.
- Une immunoglobuline monoclonale de type IgM ;
- Parfois une cryoglobulinémie avec protéinurie de BENCE JONES modérée (47) ;
- Une prolifération lymphoïde polymorphe (lymphocytes, plasmocytes, lympho plasmocytes).

c) La leucémie lymphoïde chronique

Elle est plus rarement responsable de gammopathie monoclonale. Elle vient en 3e position des étiologies malignes selon S. COTTIN (12).

Son diagnostic associe :

- Une poly-adénopathie
- Une hépato-splénomégalie
- Une hyper-lymphocytose sanguine supérieure à 5.000 éléments par millimètre cube à l'hémogramme
- Une hyperlymphocytose médullaire avec absence de plasmocytose ou inférieure à 5 %
- Une immunoglobuline monoclonale de type IgM et rarement IgG. Exceptionnellement c'est une IgA.

Cette immunoglobuline monoclonale est souvent mise en évidence plus au niveau des cellules qu'au niveau des sérums, par immunofluorescence des plasmocytes.

d) Les lymphomes malins non Hodgkiniens (L M N H)

Ils sont exceptionnellement responsables d'une sécrétion d'immunoglobulines monoclonales. Cependant certaines études en ont signalés.

Ainsi FALLAN et COLL ont soulevés par les

affirmations de J. DIEBOLD et COLL. (1) selon lesquelles les lymphomes malins lymphoplasmocytaires (selon la classification de LENNERT) sécrètent une immunoglobuline monoclonale de type IgM kappa le plus souvent.

Le même résultat a été rapporté par SOMBO et COLL(44) à propos d'une étude portant sur les aspects hématologiques et immunologiques des lymphomes malins non Hodgkiniens en Côte d'Ivoire.

Quant à CONRI et COLL (9), ils notent un cas de L M N H chez deux frères avec une gammopathie monoclonale de type IgM kappa.

Tous ces travaux situent bien la place des L M N H parmi les étiologies des gammopathies monoclonales.

e) Les formes bénignes

Elles regroupent d'une part les formes asymptomatiques ou idiopathiques et d'autre part des formes associées à des maladies bénignes (23).

- Les premières c'est-à-dire : idiopathiques surviennent généralement sur terrain senile et représentent la grande majorité des formes dans lesquelles la malignité ne peut être établie (31).

En ce qui concerne les formes associées (11), GRISCELLI et COLL. (23) rapportent les critères pour affirmer leur benignité :

- * le pic monoclonal inférieur à 10 g/l à l'électrophorèse.

* Le taux des chaînes légères inférieur à 1 g/l dans le sérum.

* L'absence de prolifération lympho-plasmocytaire sanguine et médullaire.

PEDINIELLI et COLL (47) ajoutent :

* L'absence de la protéinurie de BENCE JONES.

* L'absence de lésions osseuses à la radiographie.

* Le taux de plasmocytes au myélogramme inférieur à 7 %.

- Les affections bénignes auxquelles peut s'associer une immunoglobuline monoclonale sont les suivantes :

1/ La Cirrhose hépatique

C'est le plus souvent une IgA monoclonale de type kappa (54).

2/ L'Angiose (35)

3/ Les affections virales notamment :

- L'Hépatite virale B ou non B (5bis)

- La mononucléose infectieuse (6)

- Le SIDA (13)

4/ Les Neuropathies (13), (40), (23), (16), (5), (4E).

5/ Les Maladies auto immunes,

en particulier le lupus érythémateux

(15), (14), (15).

V)

M E T H O D E S D ' E T U D E

Elles sont constituées de trois groupes d'examens qui sont :

- L'électrophorèse : qui permet d'évoquer le diagnostic
- L'immuno électrophorèse : qui est la clé du diagnostic
- Le dosage pondéral des immunoglobulines (pour la turbidimétrie, la néphélémétrie, l'immuno diffusion radiale de MANCINI).

A) L'ELECTROPHORESE DES PROTIDES

a) Principe

Sous l'effet du champ électrique, les protéines du liquide biologique se séparent selon leur mobilité électrophorétique, leur poids moléculaire et sous l'influence des forces d'électroendosmose.

b) Réalisation pratique

Le papier et le gel de cellulose doit être trempé d'abord pendant 15 minutes dans la solution tampon barbital a pH 8,8.

- Il faut ensuite distribuer à l'aide de la micro-pipette, 4 microlitres de chaque échantillon de sérum, dans les puits de la plaque de distribution.

- Et avec l'applicateur, il faut faire des dépôts des sérums, sur la plaque d'acétate de cellulose, qu'on a pris d'abord le soin de retirer du tampon et de bien éponger entre deux feuillets de papier buvard.

- Cette plaque est soumise à un champ électrique à 180 volts, pendant 15 minutes, dans une cuve à électrophorèse branchée sur le générateur. Ceci permet aux différents dépôts de sérum de migrer.

- Au terme des 15 minutes, la plaque est retirée. Elle est colorée au rouge Ponceau, puis décolorée dans trois bains successifs d'acide acétique à 5 %, à raison de 5 minutes par bain. Puis elle est déshydratée par passage successif à travers deux bains de méthanol, à raison de 5 minutes par bain. Enfin, elle est clarifiée dans la solution de Clear Aid, pendant 5 minutes, séchée à l'étuve à 60°C pendant 10 minutes avant d'être étiquetée.

c) Lecture

A la fin de la réalisation pratique, le résultat est visible sur la plaque d'acétate de cellulose.

Cette plaque est lue à l'intégrateur Autoscan qui trace dans le même temps la courbe électrophorétique dont le profil est matérialisé sur la figure 2 . Cette figure montre un pic à base étroite situé dans la zone des gammaglobulines, mais parfois des bêtaglobulines, donnant une image en miroir avec l'albumine.

B) L'IMMUNO ELECTROPHORESE DES PROTIDES

Elle a été inventée en 1953 à l'Institut Pasteur par GRABAR et WILLIAMS .

Destinée à l'analyse fine de mélanges antigéniques complexes, elle est la clé du diagnostic des gammopathies monoclonales.

a) Principe

Dérivée de la méthode d'OUTCHTERLONY, elle combine successivement deux techniques :

L'électrophorese et l'immunodiffusion double en gélose. Leur association réalise une "potentialisation".

1) L'électrophorèse

Elle s'effectue dans la gélose. Le sérum humain est fractionné en 5 à 6 constituants principaux, se répartissant de part et d'autre du réservoir de départ. Ceci est dû au courant d'électro-endo-osmose qui a tendance à mobiliser la totalité de la solution vers la cathode.

Ainsi à la fin de l'électrophorèse, les substances comme les gamma globulines dont la charge se rapproche de la neutralité, voir chargées positivement seront du côté de la cathode.

2) L'immunodiffusion en gel

Elle consiste à laisser diffuser l'un vers l'autre, dans la gelose une solution d'antigènes à étudier et l'antisérum spécifique contenant les anticorps précipitants. Au bout de vingt quatre heures de migration, il apparaît des arcs de précipitation, au point d'équivalence entre les taux d'antigène et d'anticorps.

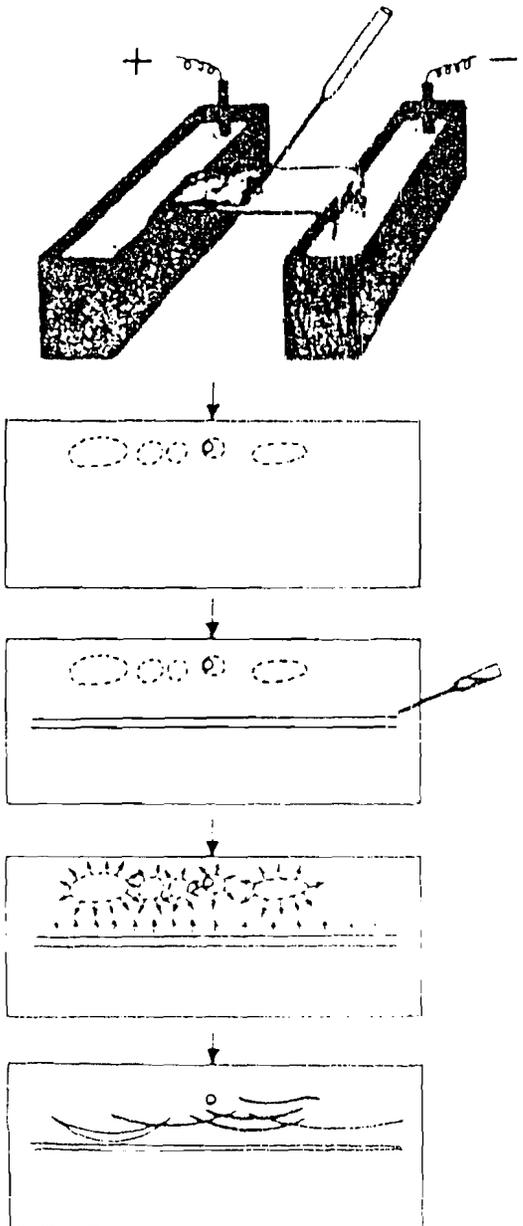
c) Réalisation pratique

Elle consiste à réaliser d'abord une électrophorèse en gel. Pour cela il faut déposer avec un microdispenser, 4 μ l de sérum à étudier et de sérum témoin, tous deux dilués au demi sur une plaque de gelose vierge dans les puits confectionnés à cet effet.

La plaque est ensuite soumise à l'action d'un champ électrique afin de faire migrer les protéines. à 180 volts pendant 45 minutes.

Au terme de la migration, les antisérums sont déposés dans les rigoles creusées dans la gelose, à raison de 75 à 100 μ l par rigole.

FIGURE 3 : TECHNIQUE ET RESULTAT DE L'IMMUNOELECTROPHORESE.



a Une lame de verre ordinaire de microscope, soigneusement lavée et séchée est recouverte d'une couche de gélose à 1 % dans le tampon véronal (pH 8,2, force ionique 0,05).

Dans un petit puits cylindrique creusé dans ce gel, on dépose le sérum (ou un autre liquide biologique) à étudier. On fait passer le courant électrique pendant environ une heure sous un voltage convenable (7 à 8 volts/cm).

b Le sérum est fractionné en 5 zones principales : albumine, α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , γ globulines. En fait ces taches restent invisibles, mais pourraient être fixées et colorées si on désirait s'arrêter à cette étape de l'expérience.

c On dispose dans une gouttière longitudinale de 1 à 2 mm de largeur creusée dans le gel 0,05 à 0,1 ml d'un antisérum convenable. Dans la figure ci-contre, il s'agit d'un antisérum polyvalent obtenu par immunisations répétées d'animaux (cheval, chèvre, lapin) par un mélange de plusieurs sérums humains normaux.

d On laisse s'opérer l'étape d'immuno-diffusion dans une boîte humide à la température du laboratoire pendant 24 heures environ.

e A ce moment de nombreux arcs de précipitation antigène-anticorps se sont développés. Ils se présentent sous forme de lignes plus ou moins arquées, blanches, bien visibles, surtout si on dispose d'un éclairage tangentiel, sur fond noir.

Ainsi la deuxième phase commence: C'est l'immuno diffusion. La plaque refermée est laissée dans une chambre humide, à la température du laboratoire pendant 18 à 24 heures.

d) Lecture

Elle est faite au bout du délai de migration et s'effectue en deux temps : une lecture directe et une lecture après coloration par l'amidoschwartz.

L'immunoglobuline monoclonale est mise en évidence par une augmentation de l'arc de précipitation correspondant : soit IgG, IgA, IgM, IgE, IgD, sous forme d'images variables : une déformation en forme de "bateau ou en dos de cuillère", ou dédoublement de l'arc, avec une diminution des autres immunoglobulines. L'une des chaînes légères (lambda ou kappa) est aussi augmentée de façon caractéristique au profit de l'autre.

C) LE DOSAGE QUANTITATIF DES IMMUNOGLOBULINES

Le dosage des protéines, et en particulier des immunoglobulines, est réalisé par méthodes immunochimiques grâce à l'utilisation d'anticorps spécifiques :

en milieu gelifié (le type est l'immuno diffusion radiale)

- en milieu liquide (c'est l'immunoturbidimétrie et l'immunonéphélémétrie).

Toutes ces réactions obéissent à la même loi représentée par la courbe d'HEIDELBERGER KENDALL.(47)(figure 5

Les méthodes en milieu gélifié utilisent la zone d'équivalence. Leur principal inconvénient est d'avoir un temps de réponse long. C'est le cas de l'immunodiffusion radiale.

a) L'immunodiffusion radiale de MANCINI

1) Principe

C'est une diffusion simple, passive, bidimensionnelle, en milieu gélosé.

2) Réalisation pratique

Elle passe par la préparation des plaques de gélose. Pour cela, on dispose de boîtes de pétri dans lesquelles on coule une quantité précise (en général 8 ml) de gélose fondue par la chaleur. Une solution d'antigène est incorporée à cette gélose à 50%. on la laisse se solidifier, et à l'aide d'emporte-pièce, on confectionne des puits de façon radiaire.(figure 4).

Pour notre part, nous avons utilisé des plaques d'immuno diffusion déjà prêtes à l'emploi. Ce sont les plaques NOR. PARTIGEN[®] des laboratoires BERHING. pour IgG, IgA, IgM.

Les sérums doivent être utilisés frais ou congelés. Pour le dosage des IgG, compte tenu de sa concentration élevée dans le sérum normal (voir page 13), il faut toujours procéder à des dilutions du sérum au 1/11 et parfois au 1/22 avant l'ensemencement. Et ensuite ce dernier se fait de la façon suivante :

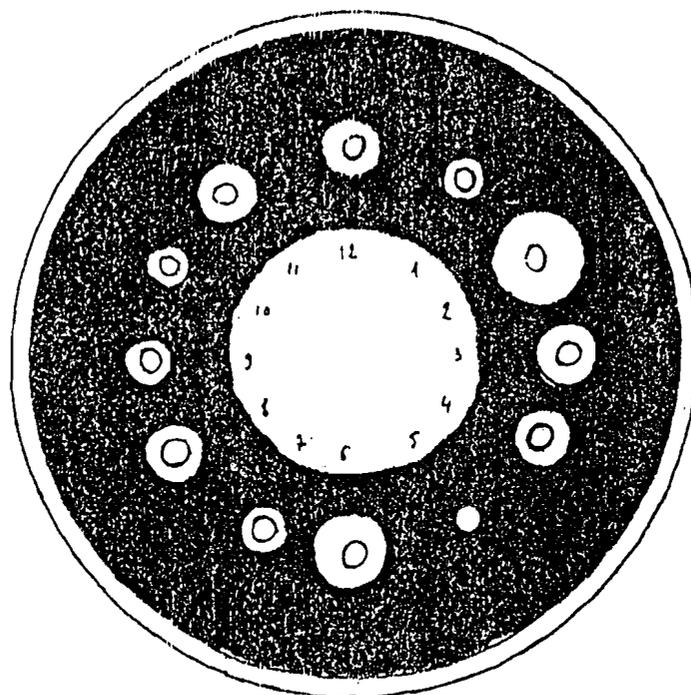
* A l'aide d'un microdispenser, il faut déposer dans le premier puit de chaque plaque, le sérum témoin (contrôle). Ceci permet de vérifier l'exactitude des résultats. A partir du deuxième puit jusqu'au dernier (le douzième dans notre cas), on dépose 5 μ l de sérum de chaque malade.

* Les plaques sont refermées et laissées à la température du laboratoire pendant quarante huit heures, pour diffusion. Les immunoglobulines du sérum à étudier vont migrer de façon radiaire dans la gélose contenant l'anticorps. Il se forme un anneau de précipitation proportionnelle au taux d'immunoglobulines sériques.

3) Lecture

Au terme de ce délais, la lecture se fait par la mesure du diamètre de l'anneau en mm qui correspond à la concentration d'Ig. Une table de valeurs fournie pour le fabricant permet de déterminer le taux d'Ig en g/l.

FIGURE 4 : DOSAGE QUANTITATIF DES IMMUNOGLOBULINES PAR IMMUNO-DIFFUSION RADIALE DE MANCINI.



Bezugswerte-Tabelle für NOR-Partigen-IgG-MC/
 Table of Calibration Values for NOR-Partigen IgG-MC/
 Tableau des valeurs de référence pour NOR-Partigen-IgG-MC/
 Tabla de valores de referencia para NOR-Partigen-IgG-MC

D	Probenverdünnung: Samples dilution: Dilution des échantillons: Dilución de las muestras 1 : 10			Probenverdünnung: Samples dilution: Dilution des échantillons: Dilución de las muestras 1 : 10	
	mm	Prozent der Norm Percent of normal % de la normalie % de normal	IU/ml	g/l	IU/ml
4.0	20	28.8	2.50	2.61	0.227
4.1	23	33.4	2.91	3.04	0.264
4.2	27	38.2	3.32	3.47	0.302
4.3	30	43.1	3.75	3.92	0.340
4.4	33	48.1	4.18	4.37	0.380
4.5	37	53.2	4.63	4.84	0.420
4.6	41	58.4	5.08	5.31	0.462
4.7	44	63.8	5.55	5.80	0.504
4.8	48	69.2	6.02	6.29	0.547
4.9	52	74.9	6.51	6.80	0.591
5.0	56	80.5	7.00	7.32	0.636
5.1	60	86.3	7.51	7.85	0.682
5.2	64	92.2	8.02	8.39	0.729
5.3	68	98.3	8.55	8.93	0.777
5.4	73	104	9.08	9.49	0.825
5.5	77	111	9.63	10.1	0.875
5.6	81	117	10.2	10.6	0.925
5.7	86	124	10.7	11.2	0.977
5.8	91	130	11.3	11.8	1.03
5.9	95	137	11.9	12.4	1.08
6.0	100	144	12.5	13.1	1.14
6.1	105	151	13.1	13.7	1.19
6.2	110	158	13.7	14.3	1.25
6.3	115	165	14.3	15.0	1.30
6.4	120	172	15.0	15.7	1.36
6.5	125	180	15.6	16.3	1.42
6.6	130	187	16.3	17.0	1.48
6.7	136	195	16.9	17.7	1.54
6.8	141	202	17.6	18.4	1.60
6.9	146	211	18.3	19.1	1.66
7.0	152	219	19.0	19.9	1.73
7.1	158	227	19.7	20.6	1.79
7.2	163	235	20.4	21.4	1.86
7.3	169	243	21.1	22.1	1.92
7.4	175	252	21.9	22.9	1.99
7.5	181	260	22.6	23.7	2.06
7.6	187	269	23.4	24.4	2.13
7.7	192	278	24.1	25.2	2.20
7.8	199	287	24.9	26	2.27
7.9	206	296	25.7	26.9	2.34
8.0	212	305	26.5	27.7	2.41
8.1	219	314	27.3	28.6	2.48
8.2	226	323	28.1	29.4	2.56
8.3	233	333	28.9	30.3	2.63
8.4	239	343	29.8	31.1	2.71
8.5	247	353	30.6	32	2.78
8.6	254	363	31.5	32.9	2.86
8.7	259	373	32.3	33.8	2.94
8.8	269	383	33.2	34.7	3.02
8.9	275	393	34.1	35.6	3.1
9.0	281	403	35	36.5	3.18
9.1	287	413	35.9	37.5	3.26
9.2	294	423	36.8	38.4	3.35
9.3	302	434	37.7	39.3	3.43

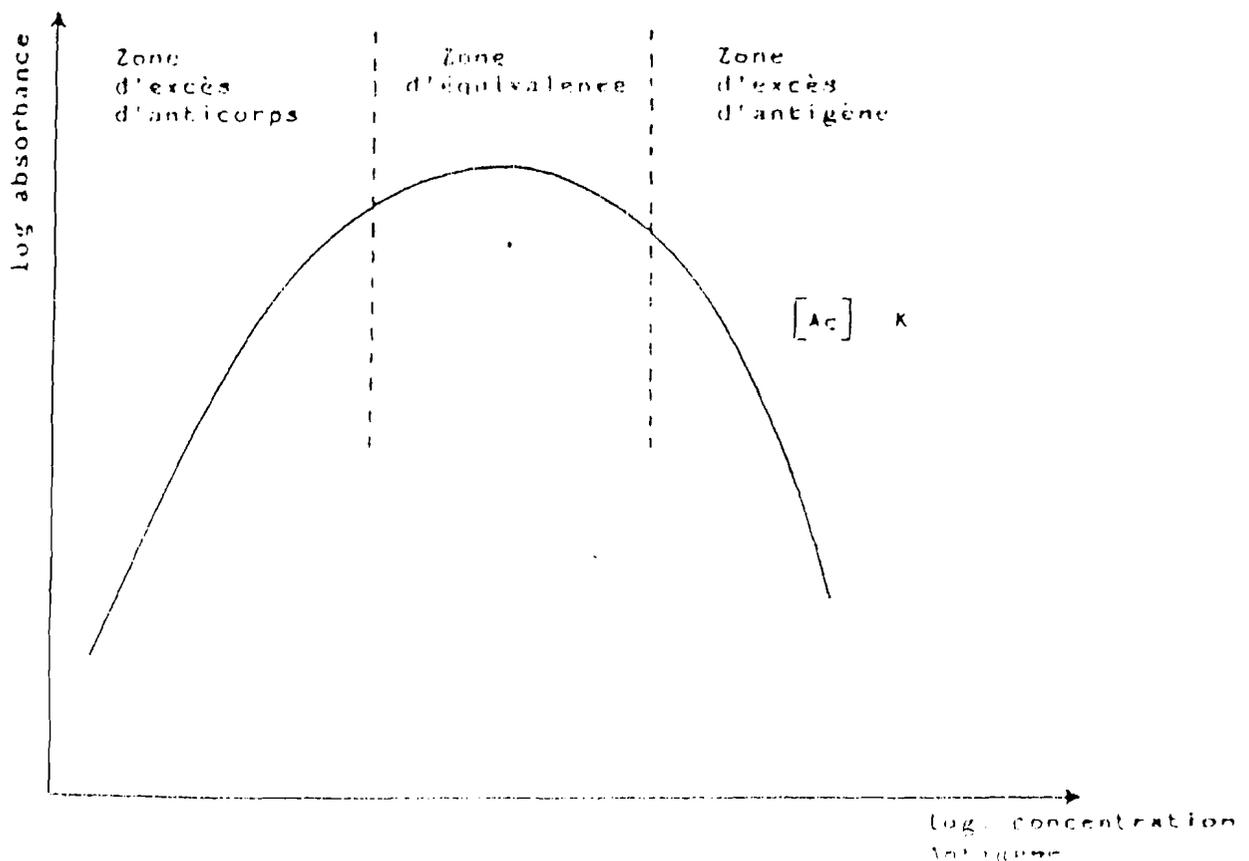
Pour montrer l'exactitude des résultats, il faut que le diamètre de l'anneau de précipitation du sérum de contrôle soit situé à l'intérieur du domaine de confiance ($D = \pm 0,3$ mm). Ce diamètre varie selon le lot et il est indiqué sur la table des valeurs cibles.

b) Précipitation en milieu liquide

Les méthodes en milieu liquide utilisent la partie ascendante de la courbe de précipitation où l'intensité du précipité (Antigène - Anticorps) est directement proportionnelle à la concentration en Antigène.

FIGURE 5

COURBE HEIDELBERGER-KENDALL TYPE LAPIN



Cette intensité est généralement mesurée par un instrument. Le signal lumineux obtenu est reporté sur une courbe standard, établie dans les mêmes conditions pour déduire la concentration en protéine donnée, dans le milieu biologique exploré. Ces méthodes ont l'avantage de rendre les résultats dans le même temps.

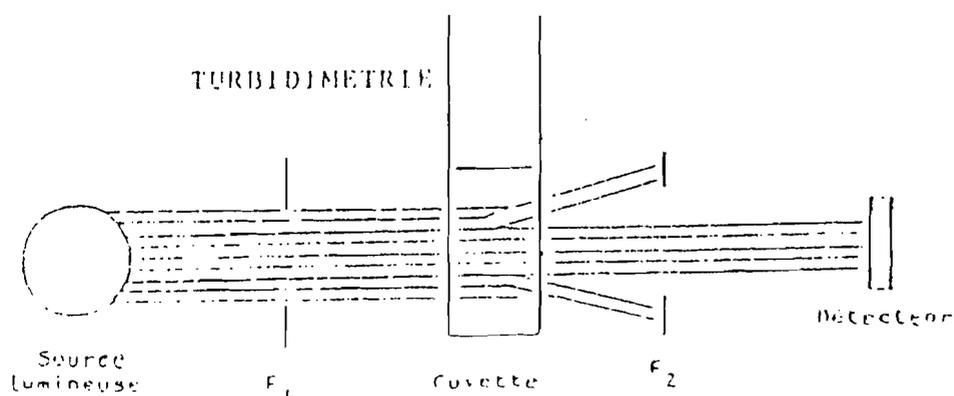
Les principes des deux techniques sont :

(1) L'immunoturbidimétrie

Elle mesure l'extinction du signal lumineux après passage à travers la cuve réactionnelle.

FIGURE 6

PRINCIPE DE L'IMMUNO TURBIDIMETRIE

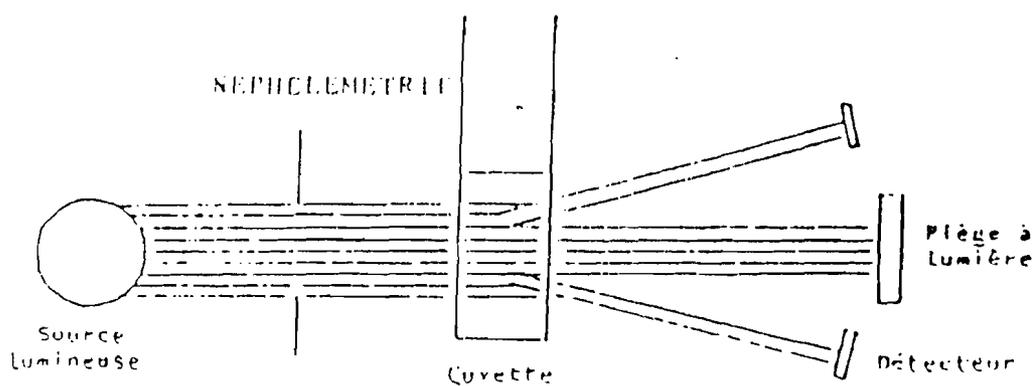


2) L'immunonéphélométrie

Elle mesure la dispersion du signal lumineux dans un angle spécifique après passage à travers la cuve réactionnelle.

FIGURE 7

PRINCIPE DE L'IMMUNO NEPHELEMETRIE



En résumé :

Trois méthodes permettent de poser le diagnostic d'Ig monoclonale et de la caractériser : l'électrophorèse, l'immuno électrophorèse et les techniques de dosages.

DEUXIEME PARTIE

TRAVAUX PERSONNELS

I/

C A D R E D E L ' E T U D E

A) I N T R O D U C T I O N

Les gammopathies monoclonales constituent un cadre nosologique difficile à étudier. Cependant elles font aujourd'hui l'objet de nombreux sujets de recherche.

Ainsi, certains auteurs relèvent la prédominance d'une étiologie maligne telle que la maladie de *KAHLER* à IgG de type kappa (31) (42), la macroglobulinémie de *WALDENSTRÖM* à IgM. D'autres par contre situent en première ligne, l'étiologie "asymptomatique" dite dysglobulinémie monoclonale asymptomatique (DMA) (36). Ces mêmes auteurs rapportent de nombreux cas d'affections associées à une immunoglobuline monoclonale, depuis les deux pathologies malignes précitées, jusqu'aux récents et rares cas d'associations avec des affections bénignes :

- * Affections auto immunes et immunoglobulines monoclonales (36) (47).
- * Affections cutanées et immunoglobulines monoclonales (52) (53).
- * Affections neurologiques et immunoglobulines monoclonales (16) (25) (51).

Ainsi on note un caractère assez évolutif de l'immuno chimie au sujet des gammopathies monoclonales. Cela nous amène

souvent à déterminer la situation de l'Afrique et en particulier, celle de la Côte d'Ivoire en matière de recherche sur ce sujet.

B) O B J E C T I F S

Ce travail a pour but d'apporter notre contribution à la connaissance des gammopathies monoclonales en Afrique et en particulier en Côte d'Ivoire.

Il s'agit pour nous, en partant d'études immunologiques de :

- * situer la place occupée par le caractère monoclonal parmi les gammopathies à Abidjan ;
- * mettre en évidence les étiologies dominantes dans ces gammopathies monoclonales, et les différentes immunoglobulines fréquemment en cause ;
- * suivre l'évolution de certaines de ces gammopathies.

* Les réactifs sont composés de

- Sérums à étudier
- Tampon tribarbital sodium barbital à pH 8,8
- Acide acétique à 5 %
- Méthanol
- Rouge Ponceau
- Clear Aid.

2) Pour l'immuno électrophorèse

Aux réactifs, il faut ajouter :

- * La verrerie usuelle (cf électrophorèse)
- * Le générateur
- * La centrifugeuse
- * Les aiguilles à prélèvement.
- * Le Microdispenser : Micropipette réglable.

* Les réactifs sont composés de :

- Sérums à étudier
- Sérum humain témoin normal
- Tampon véronal à pH 8,6

Colorant : I amidoshwartz

Anti sérums de Berhing :
Il s'agit d'antisérums :

- # Monospécifiques anti IgG, anti IgA, anti IgM, anti kappa, anti lambda.
- # Polyvalents : anti IgG, anti IgA, anti IgM, anti kappa, anti lambda.

- Plaques d'immuno électrophorèse type
TITAN III.

En dehors de ces deux examens capitaux, d'autres ont été effectués, ayant nécessité le matériel et les réactifs suivants :

3) Le dosage quantitatif des immunoglobulines

(Par immunodiffusion radiale de MANCINI) :

- * Des plaques NOR-PARTIGEN[®] Berhing, pour dosage des IgG, IgA, IgM.

4) Le dosage des protéines totales

Nous avons utilisé deux méthodes :

La méthode automatique a utilisé le KEM.O. MAT (R) 2/Phase 2.

La méthode manuelle a utilisé :

- * Un spectrophotomètre type Beckman C avec tubes de lecture.
- * Le réactif cuprotartrique de Gornall.
- * Une solution de chlorure de sodium 0,15 M
- * Une solution de sérum témoin.
- * De l'eau distillée.

5) La recherche des auto anticorps par le test de Coombs indirect

- * Du sérum physiologique

- * Des hématies du groupe O Rhésus Positif lavées et remises en suspension à 2 %
- * Un sérum anti D dilué au 1/5
- * Un Miroir de KAHN.

6) La Proténurie de BENICE JONES

a été recherchée dans les urines des malades grâce à :

- * Un thermomètre
- * Un bain marie thermostaté à 100°C.

b) Répartition des sujets étudiés

Nous avons colligé 60 cas de gammopathies monoclonales de Janvier 1986 à Janvier 1992, donc sur une période de 6 ans. Ces sujets sont des deux sexes et âgés de 14 à 75 ans.

L'étude a été menée de trois façons :

1) Etude rétrospective

Elle porte sur 28 cas, partant de Janvier 1986 à Juin 1989.

2) Etude transversale

Elle porte sur 32 cas de Juin 1989 à Janvier 1992.

3) Etude prospective

Elle porte sur quelques cas des 32 gammopathies monoclonales. Ces malades ont été suivis régulièrement de Juin 1989 à Janvier 1992.

B) M E T H O D E S

a) Etude rétrospective

Nous avons analysé les dossiers de 28 malades des services de Médecine des Centres Hospitalo Universitaires (C.H.U) de Cocody et de Treichville. Ils ont été repérés au préalable à partir des registres du service d'immunologie et d'hématologie du C.H.U de Cocody, ayant effectué des examens du diagnostic immunologique et hématologique.

Les différents paramètres recherchés dans ces dossiers ont été définis dans le protocole d'étude.

Ce protocole est le suivant :

1) Identité

- * Le nom, le prénom, l'âge, le sexe.
- * L'adresse (nous ne l'avons pas très souvent retrouvée).

2) Renseignements cliniques

- * Le motif de consultation
- * Les signes cliniques associés
- * Radiographie du squelette.

3) Bilan biologique

Et enfin nous avons noté le bilan paraclinique comportant :

3.1 Examens du diagnostic

* Présomption :

- La numération formule sanguine et la vitesse de sédimentation

- L'électrophorèse des protides sériques
- Le taux des protides totaux

* Diagnostic positif

- L'immuno électrophorèse des protides sériques et urinaires
- Le myélogramme
- La protéinurie de BENCE JONES

Au terme de toute cette recherche, nous avons retenu le diagnostic posé dans le service d'accueil.

3.2- L'appréciation de la masse tumorale et surveillance de l'évolution:

- Le dosage quantitatif des immunoglobulines

3.3- Complications :

- Un bilan biologique hépatique et rénal.
- Une éventuelle recherche d'auto anticorps
- Même de marqueurs viraux : Anticorps anti HTLV1 ; anticytomégalovirus ; anti Epstein Barr virus ; anti HBc ; anti VIH ; Antigène HBs.

3.4 Recherche d'une étiologie virale ou d'une éventuelle association.

b) Etudes prospective et transversale

Dans la période de Juin 1989 à Janvier 92, sur un total de 216 électrophorèses des protides effectuées (pour bilan inflammatoire, bilan systématique d'hospitalisation, pour signes d'appel de myélome ou d'autres d'hémopathies) nous avons observé 32 sérums de malades présentant un pic monoclonal dans la zone des gammaglobulines (soit environ 15 %).

Nous avons suivi le même protocole d'étude pour ces malades.

L'immuno électrophorèse, le dosage quantitatif des immunoglobulines interprété en fonction du taux des protides totaux (fait au paravent), ont été effectués.

Secondairement, nous avons recherché les auto-anticorps, la protéinurie de BENCE JONES sur les urines de 24 heures ; et chez les sujets positifs, nous avons mis en évidence la chaîne légère excrétée.

Mais parallèlement, l'étude des dossiers de ces malades nous a donné les résultats de la numération formule sanguine, de la vitesse de sédimentation, du myélogramme, de la radiographie du squelette, et du bilan hépatique et rénal. Une partie du sérum qui a été conservé a servi à la recherche de marqueurs viraux cités ci-dessus.

Certains des malades ont pu bénéficié d'une surveillance régulière aussi clinique que paraclinique.

I I I R E S U L T A T S

A) RESULTATS GLOBAUX

a) Les résultats de l'étude figurent au Tableau n° II qui met en évidence tous les examens effectués chez les 60 malades.

Ils permettent de noter :

- le sexe ratio : 41 hommes pour 19 femmes (2/1)
- protidémie élevée : supérieures ou égale à 80g/l
- les immunoglobulines rencontrées sont à majorité des IgG de type Kappa (71,3 %), suivi des IgA (15 %) et des IgM (13,7 %) ;
- la plasmocytose varie entre 45 % et 6 % ;
- la recherche de marqueurs viraux a révélé la présence d'anticorps anti cytomégalovirus.

Les autres examens se sont révélés négatifs.

b) Etude retrospective

Le tableau III contient les résultats.

La recherche des marqueurs viraux a concerné essentiellement l'hépatite B. Un seul malade sur 28 a présenté des anticorps anti HBc.

c) L'étude prospective (Tableau IV)

Dans cette étude plusieurs marqueurs viraux ont été recherchés et des anticorps anti cytomégalovirus sont retrouvés chez 14 patients sur les 32 (53,12 %).

Tableau II

TABLEAU RECAPITULATIF DES GAMMAPATHIES MONOCLONALES

NALA	AGE	SEX	P.T.	CHL	CHI	IgG	IgA	IgM	PBJ	Plasma.	HTLV ₁	HIV	CMV	AgHbs	Comba
1	60	F	108	gamma	kappa	37,7	Traces	1,52	Négatif	32 S	Négatif	Négatif	Positif	Négatif	Négatif
2	43	M	99	"	"	26,5	2,63	2,08	Négatif	6 S	Négatif	Négatif	Positif	Négatif	Négatif
3	70	M	102	"	"	37,7	Trace	1,92	Négatif	29 S	Négatif	Négatif	positif	Négatif	Négatif
4	45	M	97	"	"	35,5	"	0,37	Négatif	26 S	Négatif	Négatif	Positif	Négatif	Négatif
5	47	M	95	"	"	35,5	0,55	3,29	Positif	22 S	Négatif	Négatif	Positif	Négatif	Négatif
6	60	M	116	"	"	37,5	"	2,52	Négatif	28 S	Négatif	Négatif	Positif	Négatif	Négatif
7	51	F	98	alpha	"	12,5	5	2	Négatif	23 S	Négatif	Négatif	Positif	Négatif	Négatif
8	48	M	99	gamma	"	26,5	Trace	0,42	Positif	25 S	Négatif	Négatif	Positif	Négatif	Négatif
9	63	M	95	"	"	29,8	4,32	2,71	Négatif	19 S	Négatif	Négatif	Positif	Négatif	Négatif
10	75	M	99	"	"	24,9	1,71	1,52	Positif	26 S	Négatif	Négatif	Positif	Négatif	Négatif
11	56	M	86	alpha	"	16,5	4,10	1,09	Négatif	18 S	Négatif	Négatif	Positif	Négatif	Négatif
12	51	M	99	gamma	kappa	21,9	2	1,30	Négatif	22 S	Négatif	Négatif	Positif	Négatif	Négatif
13	65	M	98	"	"	35,5	2,52	1,92	Positif	28 S	Négatif	Négatif	Positif	Négatif	Négatif
14	50	M	101	"	lambda	24,1	3,55	2,34	Positif	31 S	Négatif	Négatif	Positif	Négatif	Négatif
15	25	M	92	"	kappa	24,9	Trace	2	Négatif	17 S	"	Négatif	"	"	"
16	43	F	88	"	"	19,7	2,96	2,40	Négatif	11 S	"	"	"	"	Positif
17	28	M	84	su	kappa	14,3	3,19	2,99	Négatif	19 S	"	Négatif	"	"	Négatif
18	35	M	81	gamma	"	24,1	Trace	Trace	Négatif	18 S	"	"	"	"	"
19	53	F	96	"	"	23,1	Trace	1,16	Négatif	25 S	"	Négatif	"	Négatif	Négatif
20	70	M	99	"	"	24,1	Trace	1,30	Négatif	35 S	"	Négatif	"	Négatif	Négatif
21	60	M	93	alpha	kappa	14,3	5	0,42	Négatif	24 S	"	"	"	"	"
22	32	F	95	gamma	kappa	26,5	Trace	0,37	"	13 S	"	"	"	"	"
23	58	M	101	"	"	29,8	2,52	1,52	Négatif	16 S	"	"	"	"	"
24	14	M	88	su	kappa	14,3	2,6	3,25	Négatif	6 S	"	"	"	"	"
25	55	F	99	gamma	lambda	34,2	0,105	0,472	Négatif	14 S	"	"	"	"	"
26	56	M	99	"	"	34,8	3,55	Trace	Négatif	21 S	"	"	"	"	"
27	63	F	98	"	kappa	37,5	Trace	1,52	Négatif	17 S	"	"	"	"	"
28	48	F	88	alpha	kappa	14,3	5	2	Négatif	10 S	"	"	"	"	"
29	38	M	86	gamma	kappa	19,7	2	1,68	Négatif	11 S	"	"	"	"	"
30	42	F	99	alpha	lambda	12,5	4,45	Trace	Négatif	16 S	"	"	"	"	"

Tabelle 11 (suite)

NALA.	AGE	SEXE	P.T.	CHL	CHI	IgG	IgA	IgM	PBJ	Plasma.	HTLV ₁	HIV	DRY	Achse	Coombs
31	74	M	80	alpha	kappe	14,3	5	Trace	Negatif	8 %	*	*	*	*	*
32	57	M	89	su	kappe	16,5	2,60	3,29	Negatif	10 %	*	Negatif	*	Negatif	*
33	26	M	88	-	lambda	14,3	Trace	2,9	Negatif	8 %	*	Negatif	*	Negatif	Negatif
34	32	F	82	-	kappe	12	0,55	3,29	Negatif	7 %	*	*	*	*	*
35	40	F	89	su	kappe	16,2	2,20	3,2	Negatif	10 %	*	*	*	Negatif	Negatif
36	60	F	84	gamma	kappe	37,5	0,16	1,30	Negatif	18 %	*	*	*	*	*
37	25	F	87	-	lambda	20,4	2,6	2,5	Negatif	7 %	*	Negatif	*	Negatif	Negatif
38	26	M	88	-	kappe	19	0,16	1,30	Negatif	4 %	*	Negatif	*	Negatif	*
39	-	F	86	-	kappe	19	Trace	1,30	Negatif	11 %	*	Negatif	*	*	*
40	32	M	85	-	kappe	18,3	1,07	1,68	Negatif	5 %	*	*	*	*	*
41	71	M	88	alpha	kappe	16,5	4,45	1,08	Negatif	34 %	*	*	*	*	*
42	63	F	90	gamma	kappe	29,8	Trace	3,29	Negatif	24 %	*	*	*	*	*
43	49	M	89	alpha	kappe	12,5	5	2,5	Negatif	26 %	*	*	*	*	*
44	70	M	88	gamma	KAPPE	29,8	Trace	0,42	Negatif	19 %	*	*	*	*	*
45	40	F	82	su	kappe	19	2,31	3,29	Negatif	10 %	*	Negatif	Negatif	*	Negatif
46	50	M	85	gamma	kappe	26,5	Trace	2	Negatif	17 %	*	*	*	*	*
47	51	M	49	-	KAPPE	24,1	2,20	1,52	Negatif	24 %	*	*	*	*	*
48	58	M	82	su	kappe	12,5	2	2,39	Negatif	4 %	*	Negatif	*	Negatif	Negatif
49	45	M	-	gamma	lambda	18,3	2,6	2,5	Negatif	5 %	*	Negatif	*	Negatif	Negatif
50	45	F	86	-	kappe	24,9	Trace	0,42	Negatif	34 %	*	Negatif	*	*	*
51	54	M	81	-	-	24,1	2,10	1,68	Negatif	17 %	*	*	*	*	*
52	54	M	84	alpha	kappe	18,3	2,2	2	Negatif	16 %	*	*	*	*	*
53	48	F	88	gamma	kappe	24,9	Trace	1,84	Negatif	17 %	*	*	*	*	*
54	56	F	90	-	kappe	24,9	Trace	0,37	Negatif	29 %	*	*	*	*	*
55	42	M	88	-	-	26,5	Trace	2	Negatif	30 %	*	*	*	*	Negatif
56	50	M	86	-	-	36,5	Trace	1,30	Negatif	25 %	*	*	*	*	*
57	53	M	82	-	-	19,7	2,6	Trace	Negatif	7 %	*	*	*	*	*
58	30	M	84	su	kappe	13,1	1,75	2,30	Negatif	8 %	*	Negatif	*	Negatif	Negatif
59	40	M	84	gamma	lambda	24,9	2	1,165	Negatif	10 %	*	Negatif	*	ACH3c	*
60	51	M	86	-	kappe	23,4	2	1,93	Positif	31 %	*	*	*	*	*

Tableau III

REPARTITION DES PATIENTS DE L'ETUDE RETROSPECTIVE

MALADE	AGE	SEXE	P.T.	ODG	CHI	IgG	IgA	IgM	Coombs	Marqueurs de Virus	Plasma.	PBJ
14	35	M	14	gamm	kappa	21,1	Traces	Traces	*	*	18 s	Négatif
21	60	M	14	alpha	"	14,3	5	0,42	*	*	24 s	Négatif
27	"	M	100	gamm	"	24,8	2,52	1,52	*	*	16 s	Négatif
28	31	M	18	"	"	14,3	2,6	3,29	*	*	6 s	Négatif
28	"	F	14	gamm	lambda	39,8	0,16	0,47	*	*	14 s	Négatif
26	56	M	14	"	"	14,8	0,55	Trace	*	*	21 s	Négatif
27	60	F	14	"	kappa	37,5	Traces	1,52	*	*	17 s	Négatif
28	14	M	76	"	"	14,7	2	1,68	*	*	11 s	Négatif
"	"	"	14	gamma	lambda	12,5	3,45	Trace	*	*	16 s	Négatif
"	31	M	14	"	kappa	14,5	5	Trace	*	*	8 s	Négatif
31	26	F	14	"	lambda	14,3	Traces	2,4	Négatif	Négatif	8 s	Négatif
31	42	"	10	"	kappa	17	0,57	3,29	*	*	7 s	Négatif
39	60	F	14	gamma	"	37,5	0,16	1,30	*	*	18 s	Négatif
37	26	F	47	"	lambda	20,4	2,6	2,5	Négatif	Négatif	7 s	Négatif
34	26	M	32	"	kappa	19	0,16	1,30	*	Négatif	4 s	Négatif
40	32	M	35	"	"	14,3	1,07	1,68	*	*	5 s	"
41	31	M	28	alpha	"	16,5	3,45	1,08	*	*	34 s	Négatif
42	64	F	36	gamma	"	29,4	Traces	3,29	*	*	24 s	Négatif
41	43	M	36	alpha	"	12,5	5	2,5	*	*	26 s	Négatif
44	"	M	22	gamma	"	29,8	Trace	0,42	*	*	19 s	Négatif
45	40	F	47	"	lambda	14	2,31	3,29	Négatif	Négatif	10 s	Négatif
46	50	M	28	gamma	"	26,5	Traces	2	*	*	17 s	Négatif
50	45	F	36	"	"	29,9	Traces	0,42	*	*	14 s	Négatif
42	44	M	40	alpha	"	14,3	2,2	2	*	*	16 s	Négatif
54	56	F	40	gamma	"	24,9	Traces	0,37	*	*	29 s	Négatif
56	40	M	36	"	"	16,5	Traces	1,30	*	*	25 s	Négatif
57	41	M	50	"	"	14,7	2,6	Traces	*	*	7 s	Négatif
58	"	M	44	"	"	12,1	1,75	2,40	Négatif	Négatif	8 s	Négatif
59	41	"	40	gamma	lambda	29,3	"	1,16	*	Néon	10 s	"

Tableau IV

REPARTITION DES PATIENTS DE L'ETUDE PROSPECTIVE

NALADR	AGE	SEXE	P.T.	CHL	CH1	IgG	IgA	IgM	Coombs	Marqueurs de virus	Plasma	PBJ
1	60	F	110	gamma	jaune	17,7	Trace	1,52	Négatif	C.M.V	32 S	Négatif
2	60	M	110	"	"	26,5	2,63	2,03	Négatif	C.M.V	6 S	Négatif
3	71	M	120	"	"	37	Trace	1,78	Négatif	C.M.V	29 S	Négatif
4	48	M	110	"	"	17,7	Trace	3,37	Négatif	C.M.V	26 S	Négatif
5	47	M	110	"	"	31,7	3,27	1,29	Négatif	C.M.V	22 S	Positif
6	50	M	116	"	"	32,5	2,52	2,52	Négatif	C.M.V	28 S	Négatif
7	41	F	110	alpha	"	14,5	5	2	Négatif	C.M.V	23 S	Négatif
8	45	M	110	gamma	"	29,1	Trace	0,42	Négatif	C.M.V	25 S	Positif
9	54	M	110	"	"	24,9	Trace	1,11	Négatif	C.M.V	19 S	Négatif
10	76	M	110	"	"	23,9	1,71	1,54	Négatif	C.M.V	26 S	Positif
11	54	M	110	alpha	"	19,1	1,10	1,09	Négatif	C.M.V	18 S	Négatif
12	60	M	110	gamma	"	21,9	2	1,30	Négatif	C.M.V	22 S	Négatif
13	50	M	110	"	"	19,1	2,52	1,92	Négatif	C.M.V	28 S	Positif
14	51	M	110	"	jaune	24,1	3,44	2,34	Négatif	C.M.V	14 S	Positif
15	47	M	110	"	jaune	24,9	Trace	2	"	"	17 S	Négatif
16	44	F	110	"	"	19,7	2,76	2,40	Positif	"	11 S	Négatif
17	50	M	110	"	"	19,7	1,19	1,44	Négatif	"	17 S	Négatif
18	51	M	110	gamma	"	21,7	Trace	1,45	Négatif	Négatif	25 S	Négatif
19	51	M	110	"	"	24,1	Trace	1,30	Négatif	Négatif	15 S	Négatif
20	51	M	110	"	"	26,5	Trace	0,37	"	"	18 S	"
21	52	F	110	"	"	26,5	Trace	0,37	"	"	10 S	Négatif
22	42	F	110	alpha	"	14,3	5	2	Positif	"	10 S	Négatif
23	48	F	110	alpha	"	16,5	2,60	3,29	"	Négatif	10 S	Négatif
24	51	M	110	"	"	16,2	2,20	3,2	Négatif	"	10 S	Négatif
25	40	F	110	"	"	16,2	2,20	3,2	Négatif	"	10 S	Négatif
26	40	F	110	gamma	"	19	Trace	1,30	"	"	11 S	Négatif
27	41	F	110	"	"	24,1	2,20	1,52	"	"	24 S	Négatif
28	53	M	110	"	"	12,5	2	Négatif	Négatif	Négatif	4 S	Négatif
29	45	M	110	gamma	jaune	18,3	2,6	2,5	Négatif	Négatif	5 S	Négatif
30	54	M	110	"	jaune	24,9	2,10	1,68	"	"	17 S	Négatif
31	48	M	110	"	"	24,9	Trace	1,84	"	"	17 S	Négatif
32	42	M	110	"	"	26,5	Trace	2	"	"	30 S	Négatif
33	51	M	110	"	"	23,4	2	1,93	"	"	31 S	Positif

B) RESULTATS EN FONCTION DE LA PATHOLOGIE

Les sujets ont été repartis en deux grands groupes :

- ceux qui présentent une affection maligne ;
- ceux qui présentent une affection non tumorale.

a) Les affections malignes : elles sont représentées par la maladie de KAHLER et la Leucémie lymphoïde Chronique (Tableau V).

Sur 41 malades repertoriés seulement deux ont une leucémie lymphoïde chronique, les autres étant des myélomes multiples (95,12 %).

b) Les pathologies non tumorales

Elles concernent 19 sujets. Il s'agit d'affections diverses associées à l'Immunoglobuline monoclonale (Tableau VI).

Isolaire V

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES GAMMAPATHIES MONOCLONALES MALIGNES

MALADE	AGE	SEXE	P.T.	IG	IGG	IGM	IGL	DIAGNOSTIC	Recherche de virus	Plasmo.	PSJ	
1	50	F	108	gamma	Kappa	37,7	Trace	1,52	Myelome	C.M.V	32 %	Négatif
3	70	M	132	"	"	37,7	Trace	1,92	"	C.M.V	29 %	Négatif
4	45	M	97	"	"	35,3	Trace	0,37	"	C.M.V	26 %	Négatif
5	47	M	35	"	"	35,7	0,55	1,79	"	C.M.V	22 %	Positif
6	60	M	116	"	"	37,5	2,52	2,52	"	C.M.V	28 %	Négatif
7	51	F	98	alpha	"	12,5	5	2	"	C.M.V	23 %	Négatif
8	48	M	99	gamma	"	26,5	Trace	0,42	"	C.M.V	25 %	Positif
9	63	M	96	"	"	29,8	1,37	2,71	"	C.M.V	19 %	Négatif
10	74	M	79	"	"	24,9	1,71	1,71	"	C.M.V	26 %	Positif
11	59	M	56	alpha	"	16,3	4,18	1,09	"	C.M.V	18 %	Négatif
12	61	M	77	gamma	"	21,9	2	1,30	"	C.M.V	22 %	Négatif
13	44	M	48	"	"	35,5	2,52	1,97	"	C.M.V	28 %	Positif
14	50	M	101	"	Lambda	24,1	3,55	2,34	"	C.M.V	31 %	Positif
15	25	M	32	"	Kappa	24,9	Trace	2	"	"	17 %	Négatif
17	58	M	88	"	"	26,3	Trace	0,99	"	"	17 %	Négatif
18	35	M	38	"	"	24,1	Trace	Trace	"	"	18 %	Négatif
19	43	F	36	"	"	23,4	"	1,16	"	Négatif	25 %	Négatif
20	38	M	34	"	"	24,1	"	1,30	"	Négatif	45 %	Négatif
22	2	F	35	"	"	26,5	"	0,37	"	"	18 %	"
23	3	M	36	"	"	13	"	1,30	"	"	16 %	Négatif
24	41	M	29	"	"	24,1	2,20	1,52	"	"	24 %	Négatif
51	54	M	76	"	"	23,4	2	1,93	"	"	31 %	Positif
52	54	M	89	alpha	"	18,3	3,2	2	"	"	16 %	Négatif
53	48	F	58	gamma	"	24,9	Trace	1,84	"	"	17 %	Négatif
54	56	F	30	"	"	24,9	"	0,37	"	"	29 %	Négatif
56	50	M	36	"	"	36,5	"	1,30	"	"	25 %	Négatif
11	42	F	71	alpha	Lambda	12,5	3,43	Trace	"	"	16 %	Négatif
27	61	F	35	gamma	Kappa	37,5	Trace	1,52	"	"	17 %	Négatif
28	36	M	99	"	Lambda	34,8	0,55	Trace	"	"	21 %	Négatif
22	58	M	131	"	Kappa	29,8	2,52	1,52	"	"	16 %	Négatif
21	60	M	98	alpha	"	14,3	5	0,42	"	"	24 %	Négatif
39	50	F	92	gamma	"	37,5	3,16	1,30	"	"	18 %	Négatif
41	71	M	38	alpha	"	16,5	4,45	1,08	"	"	34 %	Négatif
42	63	F	36	gamma	"	29,8	Trace	3,24	"	"	24 %	Négatif
43	49	M	30	alpha	"	12,5	5	2,3	"	"	26 %	Négatif
44	70	M	38	gamma	"	29,8	Trace	0,42	"	"	19 %	Négatif
46	40	M	28	"	"	26,5	"	2	"	"	17 %	Négatif
44	42	M	24	"	"	26,5	"	2	"	"	30 %	Négatif
42	57	M	89	"	"	16,5	2,50	3,24	L2C	Négatif	10 %	Négatif
15	42	F	80	"	"	16,2	2,2	3,2	L2C	Négatif	10 %	Négatif

Liquori V.I.

REPARTITION DES GAMMAPATHIES MONOCLONALES ASYMPTOMATIQUES.
 OLILOGIE NON DÉTERMINÉE ET ASSOCIÉES À UNE PATHOLOGIE BÉNIGNE

PALADE	AGE	SEXE	P. T.	CHL	CHI	IgG1	IgA	IgM	Coombe	Marqueur de virus	Plasma.	DIAGNOSTI
16	43	F	88	gamma	kappa	19,7	2,96	2,80	Positif	*	11 %	L.E.C.
28	48	F	88	alpha	*	14,3	4,25	2	Positif	*	10 %	-
48	58	M	62	nu	*	12,5	2	2,99	Négatif	Négatif	4 %	Cirrhose
49	45	M	88	gamma	lambda	18,3	2,6	2,5	Négatif	Négatif	5 %	-
24	14	M	38	nu	kappa	14,3	2,6	3,29	*	*	6 %	Hép. chro-
34	32	F	82	*	*	12	0,55	3,29	*	*	7 %	-
56	40	M	88	gamma	lambda	24,9	2	1,16	*	AcHbc	10 %	MTA-TC
31	74	M	89	alpha	kappa	14,3	5	Trace	*	*	8 %	Diabète
40	32	M	85	gamma	*	18,3	1,07	1,58	*	*	5 %	N.D.
20	38	M	86	*	*	19,7	2	1,68	*	*	11 %	-
54	53	M	92	*	*	19,7	2,6	Trace	*	*	7 %	-
50	44	F	75	*	*	29,9	0,42	*	*	*	14 %	-
38	24	M	34	*	*	19	0,16	1,30	*	Négatif	4 %	-
58	30	M	88	nu	*	13,1	1,75	2,90	Négatif	Négatif	8 %	-
45	40	F	82	*	*	19	2,31	3,29	Négatif	Négatif	10 %	-
33	26	M	88	*	lambda	14,3	Trace	2,9	Négatif	négatif	8 %	-
17	25	F	47	gamma	*	20,4	2,6	2,5	Négatif	Négatif	7 %	-
25	55	F	44	*	*	34,8	0,16	0,47	*	*	14 %	-
2	43	M	34	*	*	26,5	2,63	2,03	Négatif	C.M.V	6 %	Asymptoma

c) Répartition des Immunoglobulines monoclonales
et les chaînes légères en fonction des pathologies

Tableau VII

REPARTITION DES IMMUNOGLOBULINES MONOCLONALES
ET CHAINES LEGERES EN FONCTION DES PATHOLOGIES

DIAGNOSTIC	Nombre Patients	IgG	IgA	IgM	KAPPA	LAMBDA
Myelome multiple	9 (15,5 %)	12 (53,3 %)	7 (11,55 %)	0	30 (60 %)	3 (4,95 %)
Leucémie lymphoïde chronique	3 (3,3 %)	0	0	2 (3,3 %)	2 (3,3 %)	0
Collagenose (LED)	2 (3,3 %)	1 (1,65 %)	1 (1,65 %)	0	2 (3,3 %)	0
Hépatopathies chroniques	4 (6,6 %)	1 (1,65 %)	0	3 (4,95 %)	3 (4,95 %)	1 (1,65 %)
Autres (HTA - IRC)	1 (3,3 %)	1 (1,65 %)	1 (1,65 %)	0	1 (1,65 %)	1 (1,65 %)
Diagnostic non déterminé (défaut de bilan)	10 (16,5 %)	7 (11,55 %)	0	3 (4,95 %)	7 (11,55 %)	3 (4,95 %)
Gammopathie monoclonale asymptomatique	1 (1,65 %)	1 (1,65 %)	0		1 (1,65 %)	0
T O T A L	60 (100 %)	43 (71,6 %)	9 (14,85 %)	8 (13,4 %)	52 (86,6 %)	8 (13,4 %)

Plus de 35 % des malades sont représentés par la maladie de KAHLER.

Les Immunoglobulines monoclonales se répartissent ainsi :

- IgG = 71,6 %
- IgA = 14,75 %
- IgM = 13,4 %

Les chaînes légères se répartissent de la manière suivante :

- Kappa = 86,6 %
- Lambda = 13,4 %

d) Répartition des hépatopathies chroniques en fonction des immunoglobulines monoclonales.

Tableau VIII

REPARTITION DES HEPATOPATHIES CHRONIQUES
EN FONCTION DES IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALES

MALADE	AGE	SEXE	DIAGNOSTIC	CHAINE LOURDE	Dosage des Ig Monoclonales en g/l	CHAINE LEGERE	Plasmocytes
49	45	M	Cirrhose	IgG	19.3	lambda	5 %
48	58	M	Cirrhose	IgM	2.99	kappa	4 %
24	14	M	Hépatite chronique	IgM	2.29	kappa	6 %
34	32	F	Hépatite chronique	IgM	2.24	kappa	7 %

- * La plasmocytose médullaire est inférieure à 8 %
- * La chaîne lourde mu est beaucoup plus en cause (3 fois sur 4).
- * Les taux des immunoglobulines monoclonales sont faibles :
 - IgM : < 3 g/l (Normal 2,34 g/l + 0,75 selon SOMBO et COLL.) (45).
 - IgG : < 20 g/l (Normal = 14,73 g/l + 1,5 selon SOMBO et COLL.)
- * La moyenne d'âge des malades est de 47 ans.

e) Répartition des collagenoses en fonction des
immunoglobulines monoclonales en cause.

Tableau 13

REPARTITION DES COLLAGENOSSES EN FONCTION

DES IMMUNOGLOBULINES MONOCLONALES EN CAUSE

MALADE	AGE	SEXE	DIAGNOSTIC	CHAINE LOURDE	Dosage des Ig Monoclonales en g/l	CHAINE LEGERE	Plasmocytes
16	43	F	L E D	IgG	19,7	kappa	9 %
28	48	F	L E D	IgA	3,25	kappa	10 %

- * La plasmocytose médullaire n'exède pas 10 %.
- * Il s'agit essentiellement de gammopathies monoclonales à IgG de type kappa avec un taux d'IgG égale à 19,7 g/l, et à IgA de type kappa avec le taux d'IgA égale à 3,25 g/l (la normale selon SOMBO et COLL. 2,47 g/l \pm 0,8).
- * La moyenne d'âge des malades est de 45 ans.

f) Répartition des autres pathologies en fonction des immunoglobulines monoclonales.

Tableau X

REPARTITION DES AUTRES PATHOLOGIES EN FONCTION
DES IMMUNOGLOBULINES MONOCLONALES

MALADE	AGE	SEXES	DIAGNOSTIC	CHAINE LOURDE	Dosage des Ig Monoclonales	CHAINE LIGERE	plasmocyte:
59	40	M	HTA - IRC	IgG	20.19 g/l	lambda	10 %
31	71	M	Diabète	IgA	5 g/l	kappa	8 %

- * La plasmocytose médullaire ne dépasse pas 10 %.
- * Nous avons autant d'IgG monoclonale que d'IgA avec les différents taux répartis comme suit :
 - IgG = 20,19 g/l ;
 - IgA = 5 g/l.
- * Les chaînes légères sont réparties de façon égale.

IV - COMMENTAIRES - DISCUSSIONS

Les 60 malades présentent pour la plupart une hyperprotidémie variant de 80 à 116 g/l.

Cette hyperprotidémie est associée à une gammopathie monoclonale, avec à l'électrophorèse des protides sériques, un pic monoclonal dans la zone des gammaglobulines.

L'échantillon circonscrit ainsi aux gammopathies monoclonales, la suite du travail a eu pour objectifs principaux :

- de rechercher d'une part, les pathologies concernées, d'autre part, d'apprécier le type d'immunoglobuline en cause.

Les sujets étudiés se répartissent en deux groupes :

- Groupe 1 : ce sont les malades ayant fait l'objet d'une étude rétrospective.
- Groupe 2 : les malades ayant fait l'objet d'une étude prospective.

A) G R O U P E I

Ce groupe est constitué de 28 malades, soit 45 % de l'échantillon étudié. La consultation des dossiers de ces patients a permis de les classer en fonction de la pathologie. Comme le montre le tableau XI.

Tableau XI

REPARTITION DES MALADES (En rétrospective)
EN FONCTION DES PATHOLOGIES

PATHOLOGIES	NOMBRE	POURCENTAGE
Myélome multiple (Maladie de Kahler)	14	50 %
Gammopathie monoclonale et Diabète	1	3,57 %
Gammopathie monoclonale et HTA - Insuffisance rénale	1	3,57 %
Gammopathie monoclonale et Hépatite virale chronique B	2	7,14 %
Gammopathie monoclonale d'étiologie non déterminée	10	35,72 %
T O T A L	28	100 %

1) Le myélome multiple

L'immuno électrophorèse effectuée sur les 14 cas a permis de déterminer la chaîne lourde et la chaîne légère en cause. Les résultats sont résumés dans le tableau XII :

Tableau XII

REPARTITION DES CHAINES LOURDES ET CHAINES LEGERES
CHEZ LES MYELOMATEUX (En rétrospection)

Chaîne Lourde	Nb de cas	Chaîne kappa	Chaîne lambda
Gamma	9 (64,29 %)	8 (57,14 %)	1 (7,145 %)
Alpha	5 (35,71 %)	4 (28,57 %)	1 (7,145 %)
Delta	0	0	0
T O T A L	14 (100 %)	12 (85,71 %)	2 (14,29 %)

Ces résultats sont comparables à ceux de la littérature Européenne, en particulier Française : En effet, FINE et COLL. (31) retrouvent 59,5 % de myélome à IgG et 32 % à IgA. La chaîne légère kappa représente 68 % alors que la chaîne lambda représente 32 %/.

Dans les deux cas, la classe d'immunoglobuline G et la chaîne légère kappa prédominent.

Aucun dossier ne fait mention de la sécrétion de chaîne légère dans les urines.

2) Etiologie non déterminée

Pour 10 des malades, la consultation des dossiers n'a pas permis de déterminer une pathologie associée. Nous avons regroupé tous ces malades sous le terme de gammopathies monoclonales "indéterminées".

Ce terme "indéterminé" n'est pas utilisé volontier, au sens employé par Kyle dans sa classification (26), pour une raison : En effet après analyse des dossiers de ces malades, on peut relever des signes cliniques que nous résumons dans le tableau suivant :

Tableau XIII

REPARTITION DES MALADES (dont l'étiologie n'est pas déterminée)

EN FONCTION DES SIGNES CLINIQUESET DU TAUX DES PLASMOCYTES MEDULLAIRES

Malade	Adressé pour	Signes physiques	Myélome Plasm.
45	Asthénie + Ictère	Hépatosplénomégalie	10 %
58	H T A	TA = 18/10 Protéinurie	8 %
25	Hyperthermie au long cours	Hépatosplénomégalie - Altération de l'état général (AEG)	14 %
29	Lymphocytose et hyperéosinophilie	L'examen sans particularité	11 %
33	Recherche d'un déficit immunit.	Sans particularité	8 %
37	Douleur lombaire et céphalée	Examen sans particularité	7 %
38	Anémie hémolytique	Gingivorrhagie conjonctivite pales, splénomégalie	4 %
40	Asthénie - Anorexie polyarthralgies	Fébricule au long cours	5 %
50	Asthénie hyperthermie	Hépatomégalie Oedèmes des membres inférieurs	14 %
57	Pneumopathie droite	A E G	7 %

Cependant, tous ces symptômes ne nous permettent pas de rattacher les malades à une pathologie particulière.

Chez 8 d'entre eux, la gammopathie est apparue au cours de l'hospitalisation.

La recherche étiologique chez ces malades, s'est limitée au myélogramme qui n'a montré aucun taux de plasmocytes supérieur à 13 %. Il n'y a pas eu de recherche virale, ni de pathologie auto immune.

Par ailleurs, on ne peut pas évoquer formellement l'association d'une gammopathie monoclonale à une affection bénigne, comme cela peut se voir parfois, parce que le bilan est incomplet. De plus il aurait fallu suivre l'évolution des malades.

Deux des 10 malades ont été adressés, l'un pour asthémie et ictère, l'autre pour hyperthermie au long cours. L'examen physique des deux, a montré une hépato splénomégalie. Leurs myélogrammes ont révélé un taux de plasmocytes à 14 %.

Le bilan biologique a révélé :

- Une plasmocytose médullaire à 14 %
- Une hyperprotidémie à 95 g/l
- Un important pic monoclonal dans la zone des gammaglobulines
- Un Taux d'IgG monoclonale à 34,8 g/l pour l'un et 29,9 g/l pour l'autre.

Il est probable que nous soyons en présence de véritables cas de myélomes multiples incomplètement explorés et non diagnostiqués ou d'autres hémopathies malignes.

L'étude de la nature de l'immunoglobuline chez ces personnes a donné la répartition suivante :

Tableau XIV

REPARTITION DES CHAINES LOURDES ET LEGERES
DANS LES GAMMAPATHIES MONOCLONALES D'ETIOLOGIE NON DETERMINEE

Chaîne lourde	Nb de cas	Kappa	Lambda
Gamma	6 (60 %)	5 (50 %)	1 (10 %)
Alpha	0	0	0
Mu	4 (40 %)	4 (40 %)	0
T O T A L	10 (100 %)	9 (90 %)	1 (10 %)

Ce résultat montre encore que les chaînes lourdes gamma et les chaînes légères kappa sont beaucoup plus retrouvées que les autres chaînes dans les gammopathies monoclonales.

Ces constatations sont en conformité avec les résultats en Europe et en France particulier (47).

3) Les cas d'association de gammopathies monoclonales avec d'autres affections

3.1 Diabète : un cas

Il s'agit d'un patient de sexe masculin, âgé de 74 ans.

Il a été admis à l'hôpital pour coma diabétique. Le bilan biologique au cours de l'hospitalisation a montré entre autres, une hyperprotidémie à 80 g/l. L'électrophorèse des protéines sériques a mis en évidence un pic monoclonal dans la zone des gammaglobulines. L'immuno électrophorèse a montré une IgA monoclonale de type kappa. Le myélogramme notait une plasmocytose à 8 %. On n'a mis en évidence aucune chaîne légère dans les urines. Le reste du bilan, notamment la radiographie du squelette, la recherche de signes cliniques en faveur d'un myélome est sans particularités.

Il n'y a pas eu de recherche en faveur d'une étiologie virale et auto-immune, probablement parce que le malade est rapidement décédé.

Ailleurs, des travaux (4) ont rapporté des cas semblables à notre observation. Cependant dans les deux cas on n'a pas pu établir la corrélation entre la gammopathie monoclonale et le diabète. Pour notre part, nous avons évoqué plusieurs hypothèses pour expliquer l'origine de cette monoclonalité. D'abord, nous n'avons noté dans le dossier aucun signe clinique et biologique spécifique évoquant un myélome. Cependant nous ne pouvons écarter d'emblée cette affection qui pourrait être en début d'évolution, surtout que la plasmocytose médullaire à 8 % est relativement élevée.

3) Les cas d'association de gammopathies monoclonales avec d'autres affections

3.1 Diabète : un cas

Il s'agit d'un patient de sexe masculin, âgé de 74 ans.

Il a été admis à l'hôpital pour coma diabétique. Le bilan biologique au cours de l'hospitalisation a montré entre autres, une hyperprotidémie à 80 g/l. L'électrophorèse des protides sériques a mis en évidence un pic monoclonal dans la zone des gammaglobulines. L'immuno électrophorèse a montré une IgA monoclonale de type kappa. Le myélogramme notait une plasmocytose à 8 %. On n'a mis en évidence aucune chaîne légère dans les urines. Le reste du bilan, notamment la radiographie du squelette, la recherche de signes cliniques en faveur d'un myélome est sans particularités.

Il n'y a pas eu de recherche en faveur d'une étiologie virale et auto-immune, probablement parce que le malade est rapidement décédé.

Ailleurs, des travaux (4) ont rapporté des cas semblables à notre observation. Cependant dans les deux cas on n'a pas pu établir la corrélation entre la gammopathie monoclonale et le diabète. Pour notre part, nous avons évoqué plusieurs hypothèses pour expliquer l'origine de cette monoclonalité. D'abord, nous n'avons noté dans le dossier aucun signe clinique et biologique spécifique évoquant un myélome. Cependant nous ne pouvons écarter d'emblée cette affection qui pourrait être en début d'évolution, surtout que la plasmocytose médullaire à 8 % est relativement élevée.

Ensuite, nous nous demandons aussi si cette monoclonalité n'est pas à l'origine d'une probable stimulation antigénique par l'hémophilus influenzae isolé dans la septicémie qui était la cause du décès du malade.

Mais ce qui retient l'attention, c'est l'âge avancé du patient : 74 ans. En effet, J.M. FINE et COLL. (31), dès 1965 ont pu montrer que dans une population étudiée, 3 % des sujets de plus de 65 ans portaient une gammopathie monoclonale asymptomatique. Les résultats vont dans le sens de ceux de SOMBO et COLL. (45). En étudiant les protéines sériques à déterminisme immunologique dans les populations ivoiriennes saines et pathologiques, les auteurs ont noté 3,3 % de gammopathies monoclonales asymptomatiques bénignes, l'âge étant en faveur.

Néanmoins, nous devons retenir que ce malade aurait pu bénéficier d'un bilan étiologique complet et d'une surveillance régulière avant de retenir ou réfuter ce diagnostic. Malheureusement il est décédé précocement.

3.2 Hypertension artérielle et insuffisance rénale chronique

Dans ce dossier, il s'agit d'un patient de sexe masculin, âgé de 40 ans.

Il a été hospitalisé pour une insuffisance rénale chronique d'origine hypertensive.

C'est au cours du bilan de routine que l'électrophorèse des protéides a montré un pic monoclonal dans la zone des gammaglobulines, associé à une sécrétion polyclonale des autres chaînes. L'immuno électrophorèse des protéides sériques a mis en évidence une IgG monoclonale de type lambda.

Les autres examens ont montré les résultats suivants :

- Le myélogramme : 10 % de plasmocytes
- Le taux de protéides totaux : 88 g/l
- L'Urée sanguine : 2 g/l
- La créatininémie : 125 g/l
- La vitesse de sédimentation : 80 mm à la première heure
- Les marqueurs viraux : seuls les marqueurs de l'hépatite virale B ont été recherchés.

Il a été mis en évidence la présence d'anticorps anti HBc. Par ailleurs, nous ne savons pas s'il s'agit d'IgM ou d'IgG spécifiques d'infection évolutive ou d'infection ancienne.

Comme précédemment, aucun des signes précités ne nous fait évoquer de façon absolue une origine maligne.

3.3 Hépatite virale B chronique

Nous avons relevé deux cas d'association de gammopathie monoclonale à IgM de type kappa, avec une hépatite

chronique à virus B. Ces cas qui se retrouvent chez des sujets relativement jeunes (14 ans et 32 ans) appellent quelques commentaires.

L'hépatite chronique à virus B est un processus inflammatoire cause d'une gammopathie polyclonale (40) (41). Ces cas exceptionnels de monoclonalité ne peuvent être rattachés à un myélome pour plusieurs raisons :

- La maladie de KALLER est une affection de l'âge mûr. (5.)
- La plasmocytose est inférieure à 8 %
- La classe d'IgM monoclonale en cause plaide beaucoup plus contre l'hypothèse de myélome.

Par ailleurs, nous avons recherché une autre cause. Pour cela, sur le sérum, nous avons effectué la recherche d'un certain nombre de marqueurs viraux, en particulier les anticorps anti VIH, anticyto mégalo virus, anti Epstein Barr virus, anti HTLV1 ; tout ceci évoquant une étiologie virale (6) autre que le virus B de l'hépatite incriminé.

Nous avons aussi recherché une cause auto immune par la recherche d'auto anticorps.

Ces examens sont tous revenus négatifs.

Il s'agit donc d'une association de gammopathie monoclonale à une hépatopathie, en particulier une hépatite virale B chronique, comme cela a été décrit dans la littérature (34) (36) (40). On voit l'existence de gammopathie monoclonale dans les hépatites chroniques actives.

Pour notre part, nous retenons aussi le caractère fortuit de cette association (34), dans laquelle on remarque souvent (comme le cas de nos deux malades), une évolution d'une hypergammaglobulinémie polyclonale vers une hypergammaglobulinémie monoclonale (40) (42) (50).

B) G R O U P E II

Il est constitué de 32 cas sur les 60 (soit 55 %).
Il s'agit d'une étude prospective et transversale.

La répartition de ces malades est resumée dans le tableau suivant :

Tableau XV

REPARTITION DES SUJETS ETUDIES (En prospective)

EN FONCTION DES PATHOLOGIES

<u>P A T H O L O G I E</u>	<u>N O M B R E</u>	<u>%</u>
Myélome multiple (Maladie de KÄHLER)	25	78,13
Leucémie lymphoïde chronique	2	6,25
Cirrhose hépatique	2	6,25
Lupus érythémateux disséminé	2	6,25
Gammapathie monoclonale bénigne asymptomatique	1	3,12
<u>T O T A L</u>	<u>32</u>	<u>100</u>

1) Le myélome multiple

Il représente 24 cas sur les 32, soit 78,1 %. La répartition en fonction du sexe note 6 femmes pour 18 hommes, tous âgés de plus de 35 ans, sauf un seul cas de 25 ans.

Les résultats de l'immuno électrophorèse sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau XVI

REPARTITION DES IMMUNOGLOBULINES MONOCLONALES
ET CHAINES LEGERES CHEZ LES MYELOMATEUX

Chaînes lourdes	Nombre	kappa	lambda
Gamma	20 (83,34 %)	16 (66,6 %)	4 (16,66%)
Alpha	4 (16,66 %)	3 (12,5 %)	1 (4,17 %)
Delta	0	0	0
T O T A L	24 (100 %)	19 (79,16%)	5 (20,84 %)

Par ailleurs, on a noté 20 cas de protéinurie dont 6 protéinuries de BENCE JONES (soit 30 %). Sur ces 6 cas, on relève 5 fois la chaîne kappa et 1 fois la chaîne lambda. 14 cas de protéinurie de nature non déterminée. B. TAILLAN et COLL. (47) ont étudié le diagnostic étiologique des gammopathies monoclonales chez 90 malades recueillis en 5 ans.

Dans ce travail les auteurs ont recensé 38 cas de myélome. Les différentes immunoglobulines monoclonales en cause sont réparties dans le tableau suivant :

Tableau XVII

REPARTITION DES CHAINES LOURDES ET CHAINES LEGERES
EN CAUSE CHEZ LES MYELOMATEUX DE TAILLAN ET COLL.

Chaîne lourde	kappa	lambda	Nombre
Gamma	11 (28,95%)	6 (15,78%)	17 (44,73%)
Alpha	10 (26,31%)	4 (10,53%)	14 (36,84%)
Delta	1 (2,63%)	0 (0%)	1 (2,63%)
Chaîne légère	6 (15,78%)	0 (0%)	6 (15,78%)
T O T A L	28 (73,67%)	10 (26,32%)	38 (100%)

En dehors de ces résultats, les auteurs ont relevé sur les 38 myélomes, 22 cas de chaîne légères (57,9%) dans les urines, dont 12 chaînes kappa pour 10 chaînes lambda.

Une protéinurie de BENCE JONES n'était noté que dans 10 cas sur les 22 chaînes légères (45,4%).

A l'analyse de ces différents résultats, notre attention a été retenue par la protéinurie, dans un premier temps.

En effet, en recherchant la protéinurie de BENCE JONES, on s'est rendu compte que chez 14 de nos myélomateux, aucun précipité des urines ne s'est formé à 55°C.

Ceci est différent de la protéinurie de BENCE JONES. Malheureusement, nous n'avons pas pu faire l'immuno électrophorèse de ces 14 cas de protéinurie. Cela nous situerait sur la nature biochimique de ces protéines, qui peuvent bien être des chaînes légères.

Néanmoins, nous pouvons soutenir, en s'appuyant sur les résultats de TAILLAN et COLL. (47) que la protéinurie de BENCE JONES est une chaîne légère, en revanche, la chaîne légère dans les urines n'est certainement pas forcément une protéinurie de BENCE JONES.

Dans un deuxième temps, on relève la grande proportion des myélomes à IgG (83,3 %). Ces résultats sont aussi comparables à ceux de J.M. FINE (31) et à ceux de Saint NAZAIRE (12) qui notent respectivement 59,5 % et 77 % d'IgG monoclonales dans une population de myélome.

De même la proportion des chaînes légères kappa est beaucoup plus importante (79,01 %) que celle des chaînes lambda (20,09 %).

Par ailleurs, un cas à signaler est celui d'un patient âgé de 25 ans qui portait un myélome à IgG de type kappa, alors que la littérature ne note que des cas de sujets âgés de plus de 40 ans.

Le dosage quantitatif des immunoglobulines a montré un taux d'IgG monoclonale à 24,9 g/l avant la cure de chimiothérapie et un taux de plasmocytes médullaires à 16 %.

Après deux cures de protocole V.A.C.P., le taux d'immunoglobulines monoclonales a été de 18 g/l, celui des plasmocytes à 13 %, et on a noté une légère régression du pic monoclonal à l'électrophorèse.

Parallèlement 13 autres patients âgés de plus de 40 ans ont été suivis ; après deux cures de protocole V.A.C.P., on n'a trouvé chez aucun d'entre eux une baisse notable du taux d'immunoglobulines monoclonales et de plasmocytes.

Alors on se demande si cette rapide amélioration n'aurait pas une explication en rapport avec le jeune âge.

2) La leucémie lymphoïde chronique

Elle a été rencontrée dans 2 cas sur 32 gammopathies monoclonales (6,25 %).

Ces deux leucémies sont associées à une IgM monoclonale de type kappa. Le myélogramme a montré une plasmocytose à 10 % avec une prolifération importante de petits lymphocytes mûrs, associée à une inhibition des autres lignées.

Nous n'avons noté aucun passage de chaîne légère dans les urines.

TAILLAN et COLL. (47) rapportent 4 cas de leucémie lymphoïde chronique à IgM de type kappa sur un ensemble de 90 gammopathies monoclonales (soit 4,4 %). Ces auteurs affirment que l'IgM monoclonale retrouvée dans la plus part des leucémies lymphoïdes chroniques permet de rapprocher cette affection de la maladie de WALDENSTRÖM.

Ces deux affections sont actuellement considérées comme une prolifération monoclonale maligne de lymphocytes B (5) (39).

Ces résultats concordent avec ceux de notre travail qui rapporte la relative fréquence élevée de l'IgM monoclonale dans les cas de leucémie lymphoïde chronique associée à une gammopathie monoclonale.

Cependant, avec d'autres auteurs notamment FINE et MARNEUX (31), il faut souligner 62,5 % d'IgG monoclonale et 33,3 % d'IgM monoclonale sur une population de 24 patients souffrant d'une leucémie lymphoïde chronique.

Ceci nous permet d'affirmer que malgré sa relative fréquence élevée soulignée plus haut, l'IgM n'est pas la seule immunoglobuline monoclonale mise en évidence dans ces leucémies.

L'IgM monoclonale peut parfois être mise en évidence et peut même se retrouver dans des proportions plus élevées que celles de l'IgG monoclonale.

3) La Cirrhose

Comme nous le savons, les maladies hépatiques sont généralement associées à une hypergammopathie polyclonale (22).

Cependant, actuellement beaucoup de travaux rapportent des cas d'association d'hépatopathie et gammopathie monoclonale (22) (34) (40) et retiennent le caractère fortuit de cette association (34)

Ce qui amène aujourd'hui les auteurs à inclure la Cirrhose dans les étiologies des gammopathies monoclonales.

Pour notre part, nous rapportons dans notre série, deux cas de Cirrhose hépatique présentant une immunoglobuline monoclonale.

- L'un des malades, âgé de 45 ans, de sexe masculin présente une IgG monoclonale avec sécrétion d'une chaîne légère lambda.

- L'autre âgé de 58 ans, de sexe masculin également présente une IgM monoclonale associée à une sécrétion de chaîne légère kappa.

Le dosage quantitatif montre des taux modérément élevés des immunoglobulines monoclonales en cause.

Les deux malades étaient suivis pour cirrhose éthylique décompensée ; et c'est au cours de l'hospitalisation qu'est apparu le pic monoclonal à l'électrophorèse des protides.

Ils ont bénéficié d'une surveillance régulière avec exploration comprenant :

- Deux myélogrammes pour chacun, montant moins de 6 % de plasmocytes.

- Une recherche de protéinurie de BENCE JONES revenue négative chaque fois.

- Des électrophorèses et immuno électrophorèses montrant la persistance des pics monoclonaux modérés.

Des radiographies du squelette normales. Le bilan clinique n'a pas montré d'adénopathies superficielles ni profondes.

La splénomégalie retrouvée est mise au compte du syndrome d'hypertension portale.

L'hémogramme dans les deux cas a montré une lymphocytose inférieure à 1 000 éléments par mm³.

Tous ces éléments ont permis d'écarter une éventuelle maladie de KAHLER, de WALDENSTRÖM, une leucémie lymphoïde chronique ou lymphome.

La surveillance de ces gammopathies monoclonales n'a pas pu se poursuivre parce que les malades seraient décédés, l'un d'hémorragie aigüe et l'autre après une dégénérescence carcinomateuse.

Finale^{ment}, ces deux observations ont retenu notre attention sur deux points :

- d'une part la conjonction d'une cirrhose et d'une gammopathie monoclonale chez les deux malades.

- D'autre part la dégénérescence carcinomateuse d'une cirrhose associée au départ à une gammopathie monoclonale. Ce qui n'est d'ailleurs pas un fait rare.

Ces deux cas sont semblables à ceux rapportés par TAILLAN et COLL. (47). Ces auteurs ont relevé deux cas d'IgA monoclonale de type kappa satellite d'une cirrhose hépatique, sur une série de 90 cas de gammopathies monoclonales.

Certes la classe d'immunoglobuline et le type de chaînes légères diffèrent d'avec ceux de notre étude, mais nous ne pouvons pas ignorer que dans notre série, et dans celle rapportée par la littérature, l'hypergammaglobulinémie monoclonale est apparue à la suite de l'hypergammopathie polyclonale classique, observée dans la cirrhose. (47).

Quant à l'immunoglobuline monoclonale en cause, aucun travail à notre connaissance n'a encore signalé qu'il existe une classe unique d'immunoglobuline sécrétée en cas de monoclonalité associée à la cirrhose.

Nous avons rapporté un cas à IgG de type lambda, un autre à IgM de type kappa, ce qui corrobore les résultats des autres auteurs. B. TAILLAN rapportent par

exemple 2 cas à IgA de type kappa. (47) NORES et COLL. (33)
quant à eux dénombrent 2 cas à IgG.

A propos de la deuxième conjonction, l'hépatome
a été découvert quelques temps après la découverte de
l'immunoglobuline monoclonale.

Au plan chronologique des événements, nous n'avons
pas d'arguments qui militent en faveur de l'apparition de
l'IgM monoclonale avant la dégénérescence maligne de la
cirrhose.

Cependant, il semble que les circonstances de
découverte de cet hépato carcinome, (à notre avis, tardives)
étaient l'apparition de l'hépatalgie sur la Cirrhose. Ce signe
fonctionnel qui s'est révélé tardivement a été précédé du pic
monoclonal.

Ainsi, si nous admettons l'hypothèse que la dégéné-
rescence maligne est survenu avant l'apparition de l'immunoglo-
buline monoclonale, nous pouvons corroborer les observations
de ROUX et COLL. (41) qui s'interrogent sur la signification
réelle de cette association qui peut être expliquée par
plusieurs théories : la plus récente (43) fait intervenir
une anomalie primitive de la réaction mixte autologue (22) :

- Déficit des cellules T "helper" inductrices et
non production d'interleukine 2 avec deux conséquences :

Insuffisance des cellules "helper", et dé-
ficit des cellules T cytotoxiques

dirigées contre des antigènes modifiés du "self".

Déficit des fonctions suppressives.

Ces deux éléments combinés seraient ainsi susceptibles de favoriser le développement des cellules altérées, permettant l'éclosion d'une maladie auto-immune.

4) Lupus érythémateux disséminé

L'association de gammopathies monoclonales et maladies auto-immunes (en particulier le lupus), ne devrait plus nous surprendre dans notre étude quand on sait d'une part, que ces collagénoses sont citées dans les étiologies des gammopathies monoclonales (39) et d'autre part, si nous nous référons à la théorie de la réaction mixte autologue (22).

En effet, nous rapportons ici deux cas de lupus érythémateux disséminé associés pour l'un à une IgG monoclonale de type kappa, pour l'autre à une IgA monoclonale de type kappa.

Dans ces deux cas, comme précédemment, c'est au cours de l'hospitalisation (pour le lupus aigu) qu'est apparue la gammopathie, au départ, polyclonale rentrant dans le cadre du bilan biologique d'inflammation.

Les myélogrammes ont montré des taux de plasmocytes qui n'excèdent pas 12 %.

Même si ce bilan étiologique de cette gammopathie s'est limité au myelogramme, certains éléments que nous avons recherché nous permettent d'éliminer une origine maligne.

- Le taux de plasmocytes inférieur à 15 %
- Le dosage des immunoglobulines montrant des taux modérément augmentés (IgG = 19,7 g/l ; IgA = 4,25 g/l)
- Le pic modérément augmenté dans la zone des gammaglobulines, à l'électrophorèse des protéides.
- L'absence de la protéine de BENCE JONES.

Il faut surtout souligner la baisse, puis la disparition du pic monoclonale sur l'électrophorèse faite dans la phase de rémission.

Tous ces éléments ont conforté notre hypothèse de non malignité de cette gammopathie monoclonale.

Par la suite, l'un d'entre eux a été hospitalisé pour une péricardite d'origine inflammatoire. Il a été perdu de vue finalement.

Néanmoins il pourrait s'agir d'une amylose.

Cette hypothèse a été soulignée par son médecin traitant .

Si elle était vérifiée cette amylose est certainement à rattacher à la paraprotéine (17) et pourrait même aller dans le même sens que les résultats des travaux de DOUTRE (15) et DUCRET (17).

5) Gammopathie monoclonale asymptomatique

Parmi tous ces patients vus en prospection, un cas nous a paru assez curieux.

Nous en rapportons l'observation.

Il s'agit d'un patient de sexe masculin, âgé de 43 ans, Inspecteur d'Enseignement de son état.

Il a consulté pour une asthénie et des lombalgies. L'examen physique a été strictement normal avec un bon état général.

Un bilan biologique d'inflammation, constitué en outre, de protidémie, d'électrophorèse des protéides et de la vitesse de sédimentation (VS) a montré une hyperprotidémie à 99 g/l, un pic monoclonal dans la zone des gammaglobulines et une VS à 80 mm à la première heure.

Dès lors, le diagnostic de gammopathie monoclonale a été posé.

Ceci a nécessité un bilan étiologique :

- # L'immuno électrophorèse des protéides sériques a montré une IgG monoclonale de type kappa.
- # Le dosage quantitatif :
IgG = 26,5 g/l
IgA = 2,63 g/l
IgM = 2,08 g/l
- # Une absence de chaîne légère dans les urines est notée.
- # La recherche d'auto anticorps s'est révélée négative.

- # Le myélogramme a montré 6 % de plasmocytes.
- # L'hémogramme a montré une lymphocytose inférieure à 1 000 éléments par mm³.
- # La radiographie du squelette n'a montré aucune image d'ostéolyse.
- # La recherche d'une éventuelle origine virale a mis en évidence la présence d'anticorps anticyto mégalo virus, sans autre précision.

Chez ce malade, la plus part de ces examens notamment l'électrophorèse, le dosage quantitatif, le myélogramme, l'hémogramme et les radiographies du squelette ont été répétés plusieurs fois dans le cadre de la surveillance de sa gammopathie monoclonale. On note une stabilité de celle-ci sur une période de deux ans.

De même, aucune modification de l'état clinique.

Tous ces éléments nous permettent d'évoquer une hypergamma-globulinémie monoclonale asymptomatique.

Nous avons préféré ce terme à celui d'hypergamma-globulinémie monoclonale bénigne indéterminée parce qu'il ne préjuge pas de l'avenir (12) surtout que le patient a été suivi sur une période relativement courte.

Par ailleurs, les critères de diagnostic retenus ont été ceux préconisés par CLAUVEL (7) :

- Le taux d'immunoglobuline monoclonale peu élevé
- Des immunoglobulines ployclonales sériques peu élevées ou normales
- Une protéinurie de BENICE JONES absente ou inférieure à 300 mg/l

- Une plasmocytose médullaire inférieure à 5 %
- Un taux d'hémoglobine normal
- Une absence de lyse osseuse.

Notre patient répond à ces critères. Le taux de plasmocytes médullaires de 6 % avoisine la norme de CLAUVEL.

Quant au mécanisme de survenu de cette immunoglobuline monoclonale, nous avons tenté d'évoquer une origine virale. Elle ne peut nous situer de façon absolue car nous ignorons la nature de ces anticorps (IgM ou IgG).

En effet, au cours de l'infection virale et en particulier VIH, CMV, EBV, on remarque une émergence de clones lymphocytaires B (12). Un de ces clones peut prédominer et être à l'origine d'une immunoglobuline monoclonale. Ceci trouve son explication certaine dans le réarrangement génomique caractéristique au cours de l'évolution vers l'émergence d'un clone B (6).

Cette hypothèse pourrait aussi expliquer en partie la corrélation gammopathie monoclonale et autres affections associées (Diabète, HTA et insuffisance rénale chronique). Malheureusement la recherche virale n'a pas été faite chez tous les patients surtout ceux qui ont été l'objet d'étude rétrospective.

Le tableau suivant résume la répartition des différentes pathologies en fonction des marqueurs viraux recherchés.

Tableau XVIII

REPARTITION DES PATHOLOGIES EN FONCTION DES MARQUEURS VIRAUX

DIAGNOSTIC	NOMBRE DE CAS	C M V ANTICORPS	AC EBV	AC VIH	MARQUEURS HV3	AC HTLV1
Myélome multiple	39(65 %)	13	Négatif	Négatif	Négatif	Négatif
Leucémie lymphoïde chron.	2(3,3 %)	Négatif	Négatif	Négatif	Négatif	Négatif
Lupus érythémateux disséminé	2(3,3 %)	Négatif	Négatif	Négatif	Négatif	Non fait
Cirrhose hépatique	2(3,3 %)	Non fait	Non fait	Non fait	Non fait	Non fait
Hépatite virale B chron.	2(3,3 %)	Non fait	Non fait	Non fait	Ac HBe	Non fait
Diabète et gammopathie monoclonale	1(1,65 %)	Non fait	Non fait	Non fait	Non fait	Non fait
HTA + IRC et gammopathie monoclonale	1(1,65 %)	Non fait	Non fait	Non fait	Ac HBe	Non fait
Gammopathie monoclonale d'étiologie non déterminée	10(16,5 %)	Négatif	Négatif	Négatif	Négatif	Négatif
Gammopathie monoclonale asymptomatique	1(1,65 %)	Positif	Négatif	Négatif	Négatif	Négatif

Par ailleurs, on remarque une proportion importante de patients myéломateux, porteur d'anticorps anti cytomégalo virus (13/39 soit 33,3%).

Il s'agit certainement d'une coïncidence car à notre connaissance il n'existe pas de rapport particulier entre le myélome et l'infection à cytomégalo virus. De plus, on ne retrouve aucun antécédent de transfusion sanguine chez ces malades.

V)

C O N C L U S I O N

Notre travail est une contribution à l'étude immunologique des immunoglobulines monoclonales à Abidjan. Il a porté sur 60 cas de gammopathies monoclonales sur 603 électrophorèses effectuées en 6 ans dans le service d'Immunologie et d'Hématologie du CHU de Cocody, (soit 9,95 %).

Nous avons noté :

- 28 malades en étude rétrospective
- 32 malades en étude prospective et transversale.

La répartition générale des résultats est résumée dans le tableau II.

Ces résultats comparés à ceux de TAILLAN (47) notent une nette prédominance de la maladie de KAHLER dans les deux séries avec une moyenne d'âge de 52 ans.

Cette affection reste avant tout la principale étiologie des gammopathies monoclonales (1).

Nous n'avons relevé aucun cas de maladie de WALDENSTRÖM, contrairement aux études Européennes (31) (47).

Nous retrouvons par contre certaines affections, citées comme pouvant être associées à une gammopathie monoclonale, dans différents travaux (31) (43) (47).

C'est le cas de la leucémie lymphoïde chronique, la cirrhose hépatique, le lupus érythémateux disséminé, l'hépatite virale B chronique.

Ces affections sont citées d'ailleurs comme étiologies de ces gammopathies monoclonales.

Une des particularités de cette étude est l'association de la gammopathie monoclonale avec, d'une part le diabète, d'autre part l'hypertension artérielle et l'insuffisance rénale chronique. Dans les deux cas, il est difficile d'expliquer la corrélation entre ces affections.

Nous avons émis l'hypothèse de l'origine infectieuse dans le cas du diabète pour tenter de l'expliquer.

Ce qui corrobore les explications de BABINET et COLL. (4).

Dans les deux cas, nous pensons qu'il aurait fallu faire une recherche virale associée, en particulier le VIH.

En effet, nous savons que l'émergence de clones lymphocytaires est prévisible au cours de l'infection par VIH, en raison de l'altération des fonctions régulatrices des cellules T (4). Ceci est d'ailleurs soutenu par BOUSCARY et COLL. (6).

Certaines études émettent même l'hypothèse d'une évolution par étapes successives vers la constitution de lymphome B au cours du SIDA (6).

Nous avons relevé un cas de gammopathie monoclonale asymptomatique (1,65 %) chez un sujet âgé de 45 ans. Ce patient a été suivi sur deux ans de façon régulière. Nous avons noté une stabilité clinique et biologique qui a montré :

- Un taux d'IgG monoclonale < 20 g/l
- Une absence de Protéine de BENCE JONES
- Une plasmocytose médullaire < 10 %.

La recherche de marqueurs viraux a montré la présence d'anticorps anticytomégalo virus sans spécificité.

C'est-à-dire que nous ne savons pas s'il s'agit d'IgM spécifique d'infection évolutive ou d'IgM spécifique d'une infection ancienne. Néanmoins, s'il devrait être d'origine virale, compte tenu des critères de bénignité (31) cités ci-dessus, ce patient peut être considéré comme atteint d'une gammopathie monoclonale bénigne asymptomatique jusqu'à preuve du contraire. Il doit continuer d'être surveillé cliniquement et biologiquement.

Ceci montre en général que la signification étiologique des gammopathies monoclonales, bien qu'en majorité d'origine maligne n'est pas toujours claire et doit imposer au clinicien une surveillance régulière.

Quant aux différentes immunoglobulines en cause, la répartition du Tableau VII a montré une nette prédominance des IgG de type kappa (70,6 %) suivies des IgA (14,85%) et les IgM (13,4 %).

Ces résultats corroborent les études Européennes et en particulier en France (47) (31").

Par ailleurs, sur 15 malades porteurs de myélome suivis régulièrement sur les deux ans d'étude prospective, un seul a pu survivre jusqu'à ce jour. Ce patient assez jeune (25 ans) retient notre attention.

Ce serait certainement très vite aller en besogne en concluant que le jeune âge est un facteur de bon pronostic, car nous n'avons malheureusement pas pu classer ces différents malades en fonction de leur durée d'évolution. Cela aurait pu certainement nous aider à retenir ou refuter le jeune âge comme élément de bon pronostic des myélomes.

Ce qui ouvre de nouvelles perspectives de recherche.

Nous avons aussi constaté dans cette étude, l'apparition d'un pic monoclonal dans la zone des gammaglobulines, chez 9,9 % de patients déjà hospitalisés pour autres affections : L E D, Cirrhose, Hépatite virale B chronique . S'il est vrai que ces pathologies peuvent parfois être associées à une gammopathie monoclonale (34) (36) (39) (49) dont le mécanisme de survenu est assez connu (22), il n'est pas exclu, d'une part que ces pathologies bénignes masquent un myélome, d'autre part qu'on assiste à une malignisation même si elle est rare (4) en cas d'IgM (38).

C'est pourquoi, il est indispensable de surveiller toute gammopathie monoclonale dont la malignité n'est pas évidente.

KYLE (26) souligne l'apparition de 8 cas de myélome multiple et 1 cas de maladie de WALDENSTRÖM et une leucémie lymphoïde chronique chez 241 gammopathies monoclonales non malignes au départ, et suivi sur 5 ans.

La bénignité ne peut être donc affirmée qu'après une très longue surveillance, qui relevera une diminution des taux de plasmocytes médullaires, des immunoglobulines monoclonales et du pic à l'électrophorèse, ou même une stabilité de ces paramètres dont les taux sont modérément augmentés (38).

Ainsi, la lumière n'est pas encore totalement faite sur les immunoglobulines monoclonales.

En effet, si une certaine fraction est liée à des maladies bien connues en particulier les hémopathies malignes dont nous avons parlé, pour une part non négligeable, les associations restent encore à expliquer. Il reste enfin le problème des immunoglobulines monoclonales dites asymptomatiques survenant chez des sujets apparemment normaux qu'il importe de surveiller car l'évolution à long terme n'est pas toujours connu et prévisible.

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - AUDOUIN J. et DIEBOLD J.
Hémopathie maligne.
Edité par Robert ZITOUN - Flammarion - Médecine et Science.
Encyclopédie des Cancers - 389, 391, 392.

- 2 - AURIOL M., BEAIFILS H., DELCOURT A., RAPHAEL M., BELLEF-
QIH S., CHOMETTE G.
Maladie des chaînes légères Kappa. A propos de deux
observations anatomiques de myélome.
Sem. Hôp., Paris, 1986, 62 (21), 1515.

- 3 - AXELSSON U., BACHMANN R., HALLEN J.
Frequency of pathological proteins (M. components)
in 6, 995 sera from an adult population.
Acta Med. Scand. 179, 235, 1966.

- 4 - BABINET F., CALLARD P., KRIVITZKY A., KLEINKNECHT D.
Glomérulosclérose avec gammopathie monoclonale chez
deux patients diabétiques : ses relations avec la
maladie des dépôts de chaînes légères.
Sem. Hôp., 1985, 61 (20), 1790, 1799.

- 5 - BACH J.F.
Immunologie.
3ème édition, Paris : Flammarion, 1976, 243, 914.

- 5 bis - BOUCHE P., BOUCHACOURT E., LEGER J.M., TRAVERS M.A.,
CATHALA H.F.
Les neuropathies périphériques associés aux gammapa-
thies monoclonales. Intérêts des études électrophy-
siologiques.
Revue d'électro-encéphalogramme et neurophysiologie
clinique, 1985, 15 (3), 255-263.

- 6 - BOUSCARY D., FIOR R., INTRATOR L., PICARD C., SOBEL A.
Immunoglobulines monoclonales sériques et infection
à HIV.
Pr. Méd., 1983 - 1987, (16), 524, 1199.
- 7 - CLAUVEL J.P.
Surveillance et traitement du myélome multiple.
Rev. praticien, 1978, 28, 35.
- 8 - CLEUZIQU A., MOTTIER D., YOUINOU D., PENNEC Y., JOUQUAN J.,
BERGERET G.
Gammopathie monoclonale et mononucléose infectieuse.
La Pr. Méd., 1983, 1985, 14 (8), 487.
- 9 - CONRI C. et Coll.
Lymphomes malins non hodgkiniens associés à une immu-
noglobuline monoclonale chez deux frères.
La Pr. Méd., 1983, 1988, 17 (25), 1314-1317.
- 0 - CORDELIER IgL.
Immunologie Tome II.
Edition C et R, 1984, 102.
- CORDELIER IgL.
Immunologie Tome II.
Edition C et R, 1984, 103.

- 2 - COTTIN S., PONGE A., DEBET J., GREFFIER D.
Les dysglobulinémies monoclonales recensées au Centre
Hospitalier de Saint Nazaire de 1965 à 1982.
I : Etude statistique.
Rhumatol., 1988, 40 (8), 299-305.
- 3 - DAVISON C., BAUSER B.H.
Myeloma and its neurals complications.
Arch. Surg., (35), 913, 1937.
- 4 - DONNY STROBERG.
Les immunoglobulines.
In : Jean François Bach, Immunologie 3ème édition
Flammarion, Paris, 1985, 243.
- 5 - DOUTRE M.S., BEYLOT C., BEYLOT J., LASSALLE H.
Gammopathie monoclonale au cours du lupus érythémateux
disséminé.
Pr. Méd., 1983 - 1984, 13 (45), 2768.
- 6 - DUBAS F., POUPLARD-BARTHELAIX A., DELESTRE F., EMILE J.
Polyneuropathies avec gammopathies monoclonale à IgM,
12 cas.
Rev., Neurol., Paris, 1987, 143 (10), 670-683.
- 7 - DUCRET F., POINTET P., MARTIN C., DARSY P., DEPLANTE J.P.,
RODA L
Lupus érythémateux disséminé, maladie de Basdow, gama-
pathie monoclonale et amylose associée chez une même
malade.
La Pr. Méd., 1983 - 1985, 14 (19), 1100.

- 18 - Enzygnost, IgE monoclonal (de Behring).
Test immunoenzymatique pour la détermination de l'IgE humaine, page 19.
- 19 - Fourth International Congress of Immunology.
Immunology 80.
Edited by M. FOUGEREAU and J. DAUSSET, 17 - 33.
- 20 - GALFRE G.E., MILTEIN C.
Preparation of monoclonal antibodies strategies and procedures.
Methods in Enzymology, Vol. 73.
- 21 - GALMICHE J.G., TRANCHANT C., WARTER J.M.
Polyneuropathie et gammopathie monoclonale au cours d'une tumeur de Parker et Jackson.
La Pr. Méd., 1983 - 1985, 14 (7), 431-432.
- 22 - GENTRIC A., PENNEC Y., JOUQUAN J., YOUINOU P., MOTTIER D., BACCINO E., LE MENN G.
Hépatome avec émergence d'une gammopathie monoclonale et hypercalcémie.
Ann. Gastroentérol. Hépatol., 1984, 20 (4), 211-212.
- 23 - GRISCELLI et Coll.
Immunologie fondamentale et immunothérapie, page 318.

4 - HUREZ D.

Les immunoglobulines.

In : Bernard GENETET : Immunologie, Rennes, 1985,
89, 110.

5 - JAUBERTEAU M.O., HENIN D., BOUCHE P., VALLAT J.M., DU-
MAS M., DELLAGI S. et Coll.

Etude des anticorps antiglycolipides au cours des
dysglobulinémies monoclonales à IgM associées à une
neuropathie périphérique.

Rev. Neurol., 1988, 144 (8-9), 474-480.

6 - KYLE R.A.

Monoclonal gammopathy of Undetermined significance natu-
ral history in 241 cases Amer. J. Med., 64, 814, 1978.

7 - LANE R.D.

A Short Duration polyethylene glycol technique
for increasing production of monoclonal antibody secre-
ting hybridomas.

Journal of Immunological methods, 81, 223-228, 1985.

- LANE R.D., WALEED RENNO, VINCENT N., CHERYL S., RONAL L.

The influence of stimulated peritoneal feeder cells
and mitogens upon antibody secreting hybridomas
Hybridoma Vol. 7 number 3, 1988.

- LANE R.D., ROBERT C., CRISMAN STEPHEN GINN.

High efficiency fusion procedure for producing mono-
clonal antibodies against weak immunogens.

Methods in enzymology Vol. 121.

- 30 - LEGRAIN P. and Coll.
Rosette forming cell assay for detection of antibody synthesizing hybridomas.
Methods in Enzymatology Vol. 92.
- 31 6 MARNEUX M., FINE J.M.
Données récentes sur les gammopathies monoclonales.
Revue Française de Transfusion et Immuno-Hématologie,
1985, 28 (6), 591-600.
- 32 - Monoclonals antibodies : Principales an practice.
Production and application of monoclonals antibodies
in cell biology, Biochemistry an immunology.
2e Edition. Academie Press, 1986.
- 33 - NORES J.M., BURDIER A., MOUNIER S., DALAYEUN J., NENNA A.
Evolution sur une période de un à douze ans de 43
gammopathies monoclonales.
Méd. Hyg., 1989, 47 (1792), 1353-1354.
- 34 - PARLIER H., POUPON R., DARNIS F.
Relation entre la gammopathie et les affections hépa-
tobiliaires.
Nouv. Pr. Méd., 1982, 11, 3842.
- 35 - PASSELEAU M.O., PERENNEC J., ROCHER R., ...AR J.
Une amylose cardiaque plongée associées à un gamma-
pathie monoclonale.
Sem. Hôp., 1985, 61 (17), 1161-1163.

- 36 - PENNEC Y., YOUINOU P., CAILLON J., MIOSSEC P., LE MENN G.
Syndrome de Gougerot - Sjögren, cirrhose biliaire primitive et gammopathie monoclonale.
Nouv. Pr. Méd., 1981, 10, 181.
- 37 - PENNEC Y., YOUINOU P., MOTTIER D., JOUQUAN J., COLLIN F.,
LE MENN G.
Syndrome de Gougerot - Sjögren et immunoglobuline monoclonale.
Rev. Méd. interne, 1984, 5 (4), 303-307.
- 38 - PENNEC Y., JOUQUAN J., GERARD C.
Les gammopathies monoclonales non malignes CHU, Laboratoire Immunologie, Brest 29 279, France.
Revue Française de Transfusion et Immuno-Hématologie, 1986, 29 (2), 81-95.
- 39 - POULETTY P.
Immunoglobuline monoclonale ; orientation diagnostique et conduite à tenir.
Conc. Méd., 1985, 107 (50), 3801-3804.
- 40 - RITEMANN S.G., LEVIN WC.
Polyclonal gammopathy.
Lab. Synopsis, 1967, 2, 9, 80.
- 41 - ROUX M.E., FLORIN, CHRISTENSEN A., ARANA R.M., DCNTACH D.
Paraprotein with antibody activity in acute viral hepatitis and chronic auto immune liver diseases.
Gut, 1974, 15, 396-400.

- SLOVIN S., ZLOTNICK A., LEVY I.S., ELIAKIM M.
 Clinicals application of monoclonals gammopathies
 in chronic liver disease.
 Dig. DIS. SC., 1974, 19.

- SMITH J.B., TALAO N.
 Significance of self recognition and interleukin 2
 for immune regulation auto immunity in cancer.
 Scand J. Immunol., 1982, 16, 269-278.

- SOMBO MAMBO F., SANGARE A., SEKA SEKA J., PADJA B.
 Aspects nématologiques et immunologiques des lymphomes
 malins non Hodgkiniens en Côte d'Ivoire.
 Colloque d'Anatomie Pathologie et d'Hémo-Immuno-
 logie, VIème Journées Médicales d'Abidjan, Jeudi 16
 Janvier 1986.

- SOMBO MAMBO F., SEKA SEKA J., N'GUESSAN K., FERNEY S.L.,
 PADJA B., CABANNES R.
 Dosage de quelques protéines sériques à déterminisme
 immunologique dans les populations ivoiriennes.
 Lab. d'Immuno-Hémo.
 Atelier séminaire - Automne 83.
 9 Novembre 1983, Faculté de Médecine d'Abidjan.
 Ann. Univ. Abidjan 1984.

- SCHIFFE P. et MICHON P.
 Myélodysplasie de Waldenström.
 Paris : Masson & Cie, 1982 3-8.

PAILLAN B., PEDINIELLI F.J., ROUTH J.P., ZARROUK F., CHAR-
DON H., JAUFFRET P., BLANC A.P.

Diagnostic étiologique des gammopathies monoclonales
à propos de 90 cas recueillis en 5 ans.
Méditerranée Médicale, 1987, (364), 3-9.

THENINT J.P., DE LA SAYETTE V., CHAPON F., TROUSSARD X.,
MORIN P., LECHEVALIER B.

Neuropathies et dysglobulinémies monoclonales.
Ann. Méd., interne, 1986 - 1987, 137 (8), 639-644.

TURBITIMER BERING.

La nouvelle Turbidimétrie, pages 5-6.

VITAL C., PAUTRIZEL B., LAGUENY A., VITAL A., BERGOUI-
GNAN F.X., DAVID B., LOISEAU P.

Etude morphologique et immunologique des neuropathies
périphériques associées à une gammopathie monoclonale
(G.M.) à IgM.
Bordeaux médical, 1985, 18 (9), 312.

VITAL C., PAUTRIZEL B., LAGUENY A., VITAL A., BERGOUI-
GNAN F.X., DAVID B., LOISEAU P.

Hypermyélinisation dans un cas de neuropathie péri-
phérique avec gammopathie monoclonale bénigne à IgM.
Rev. Neurol., 1985, 141 (11), 729-734.

WALLACH D.

Pustuloses sous cornées et gammopathies monoclonales.
Ann. Méd. interne, 1984, 135 (8), 672-676.

53 - WALLACH D., CARADO Y., FOLDES C., COTTENOT F.

Dermatomyosite et gammopathie monoclonale.

Journées Dermatologiques de Paris (Paris), 1985.

Ann. Dermatol. Vénérol., 1985, 112 (9), 783-784.

4 - ZAWADSKI Z.A., EDWARDS G.A.

Dysimmunoglobulinemias associated with hepato biliary disorders.

Am. J. Med., 1972, 42, 196-202.

A N N E X E S

ABREVIATIONS

- Ag HBs	: Antigène HBs
- CHL	: Chaîne lourde
- Chl	: Chaîne légère
- CMV	: Cytomégalovirus
- PBJ	: Protéine de Bence - Jones
- PT	: Protides totaux
- Plasmoc	: Plasmocytoses
- HIV ou VIH	: Virus de l'Immuno Déficience Humain.

S E R M E N T D ' H I P P O C R A T E

EN PRESENCE DES MAÎTRES DE CETTE ECOLE ET DE MES
CHERS CONDISEIPLES, JE PROMETS ET JE JURE, AU NOM DE L'ETRE
SUPREME, D'ETRE FIDELE AUX LOIS DE L'HONNEUR ET DE LA PROBI-
TE DANS L'EXERCICE DE LA MEDECINE. JE DONNERAI MES SOINS GRA-
TUIIS A L'INDIGENT ET JE N'EXIGERAI JAMAIS DE SALAIRE AU-DES-
SUS DE MON TRAVAIL.

ADMIS A L'INTERIEUR DES MAISONS, MES YEUX NE VERRONT
PAS CE QUI S'Y PASSE, MA LANGUE TAIRA LES SECRETS QUI ME SERONT
CONFIES ET MON ETAT NE SERVIRA PAS A CORROMPRE LES MOEURS NI
A FAVORISER LES CRIMES.

RESPECTUEUX ET RECONNAISSANT ENVERS MES MAITRES, JE
RENDRAI A LEURS ENFANTS L'INSTRUCTION QUE J'AI RECU DE LEUR
PART.

QUE LES HOMMES M'ACCORDENT LEUR ESTIME SI JE SUIS
RESTE FIDELE A MES PROMESSES; QUE JE SOIS COUVERT D'OPPROBRE
ET MEPRISE DE MES CONFRERES SI J'Y MANQUE.

Résumé :

Les gammopathies constituent un terme impropre qui désigne une anarchique et exagérée d'immunoglobulines dont la spécificité est le plus souvent inconnue. Il existe deux types de proliférations :

- Les proliférations polyclonales résultant d'une stimulation du système immunitaire par des agents infectieux ;

- Les proliférations monoclonales résultant de la prolifération d'un clone lymphocytaire B à des stades de différenciation très diverses.

Ces proliférations monoclonales sont mises en évidence par trois examens :

- L'électrophorèse des protéides sériques
- L'immuno-électrophorèses
- Le dosage quantitatif des Ig.

Et elles sont regroupées d'une part en gammopathies monoclonales malignes : Myélome multiple, L.L.C, Maladie de Waldenström et certains lymphomes. D'autre part on distingue des gammopathies monoclonales bénignes et/ou asymptomatiques.

Mot-clés : Immunoglobuline monoclonale - Gammopathie - Chaînes lourdes gamma - Alpha - Mu - Chaînes légères Kappa - Lambda.