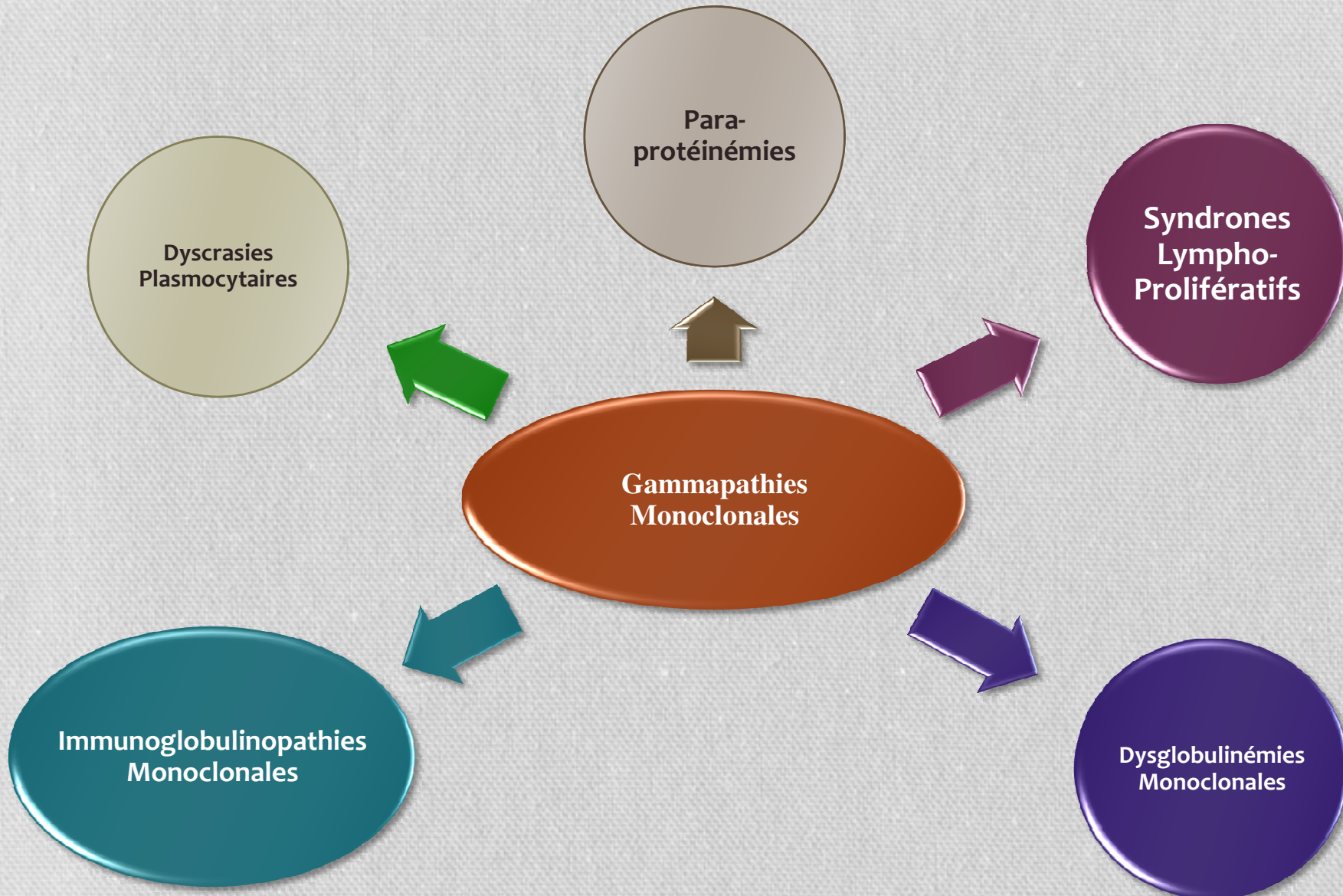




GAMMAPATHIES MONOCLONALES

Gammapathies monoclonales



Gammopathies monoclonales- Définition [1]

Les gammopathies monoclonales → *affections caractérisées par une prolifération d'un clone (ou >1) plasmocytaire ou lympho-plasmocytaire avec synthèse (ou non) d'un (ou >1) composant monoclonal (CM) pouvant être :*

- ◆ une Immunoglobuline monoclonale (IM) complète,
- ◆ une Immunoglobuline monoclonale incomplète (chaîne H ou L).

➤ Sur le plan clinique → existence de formes malignes et formes à signification indéterminée (bénignes ?) :

- ◆ Formes malignes : myélome multiple, maladie de Waldenström, amylose primitive et les autres syndromes lympho- prolifératifs (SLP) : LLC, lymphomes.
- ◆ Formes à signification indéterminée : → IM sans prolifération cellulaire maligne regroupées sous le vocable général de γ pathies monoclonales de signification indéterminée (MGUS).

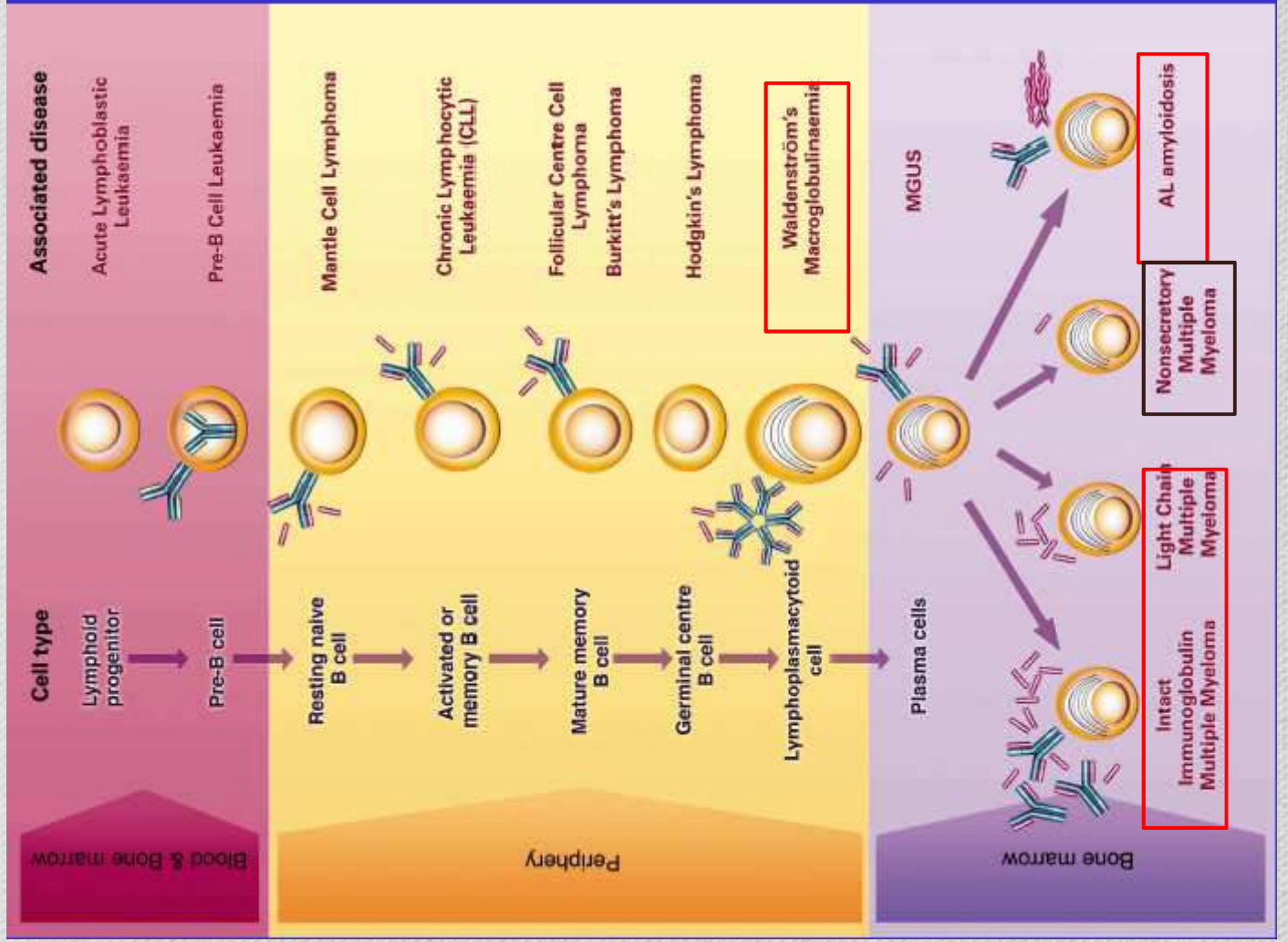
Gammapathies monoclonales- Définition

Gammapathies monoclonales:

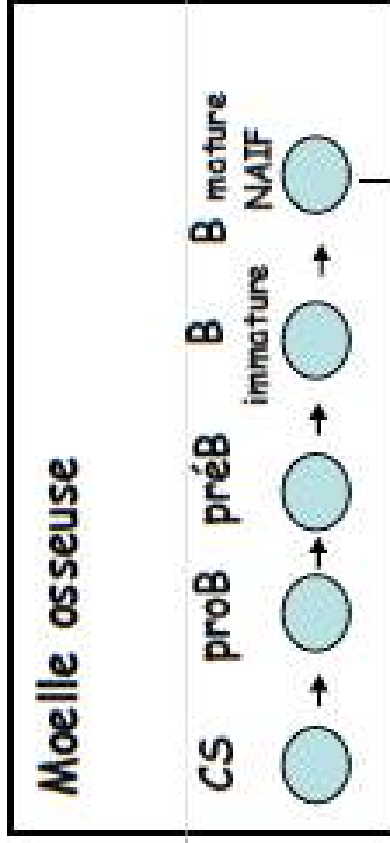
- ✓ Référence à la migration des Ig monoclonales au niveau de l'aire des gammaglobulines sur l'électrophorèse des protides
- ✓ Prolifération d'un clone plasmocytaire ou lympho-plasmocytaire producteur en quantité variable d'une **Ig monoclonale entières**, de **chaînes d'Ig** ou de **fragments de chaînes d'Ig**.
- ✓ Pas synonyme de malignité

Immunoglobulines (Ig) monoclonale:

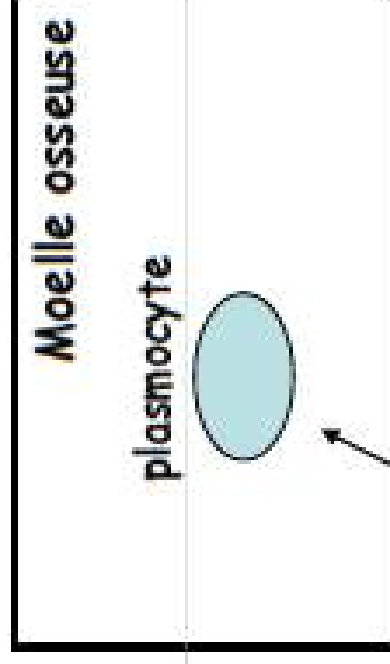
- ✓ Immunoglobuline constituée du même type de chaine lourde (G,A,M, D ou E) et/ou du même type de chaine légère (K, L)
- ✓ Aspect d'une bande étroite sur un gel d'électrophorèse des protéines sérique.



A. leucémies

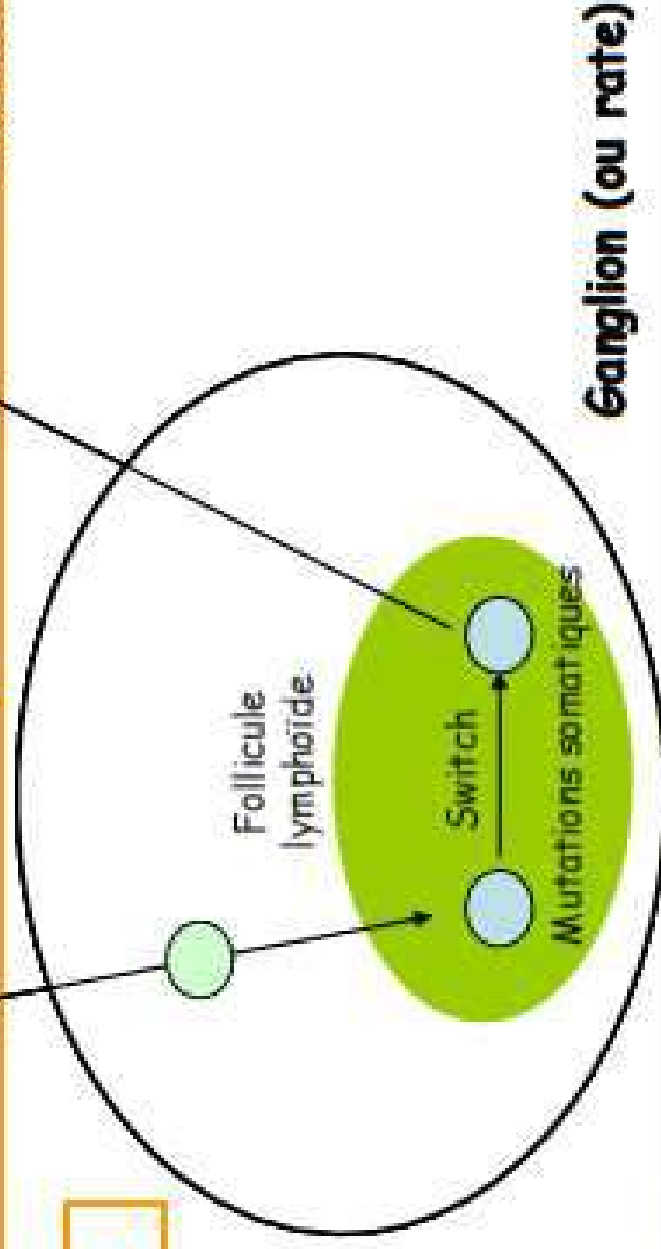


C. myélome



B mémoire

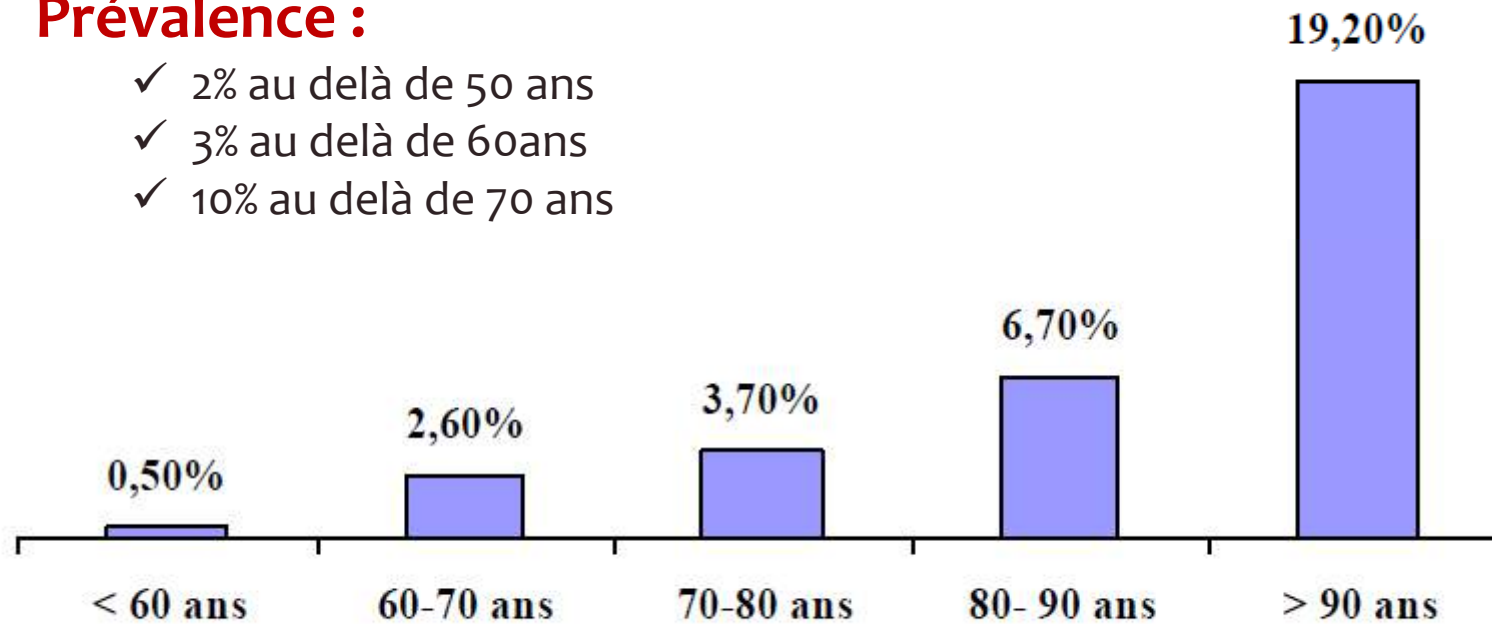
B. lymphomes



Gammapathies monoclonales- Epidémiologie

Prévalence :

- ✓ 2% au delà de 50 ans
- ✓ 3% au delà de 60ans
- ✓ 10% au delà de 70 ans



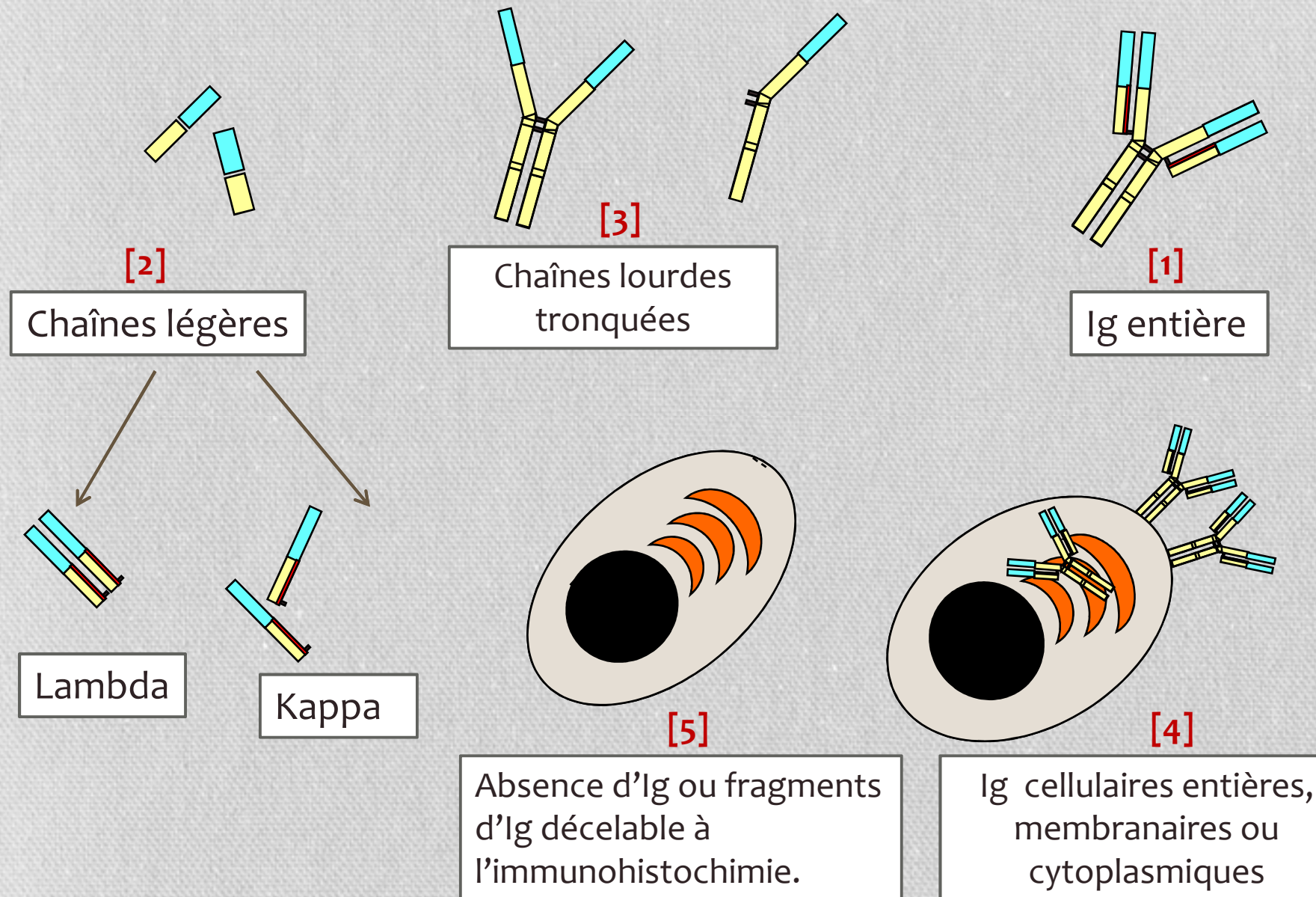
Gammapathies monoclonales- Généralités

Type d'Ig monoclonales:

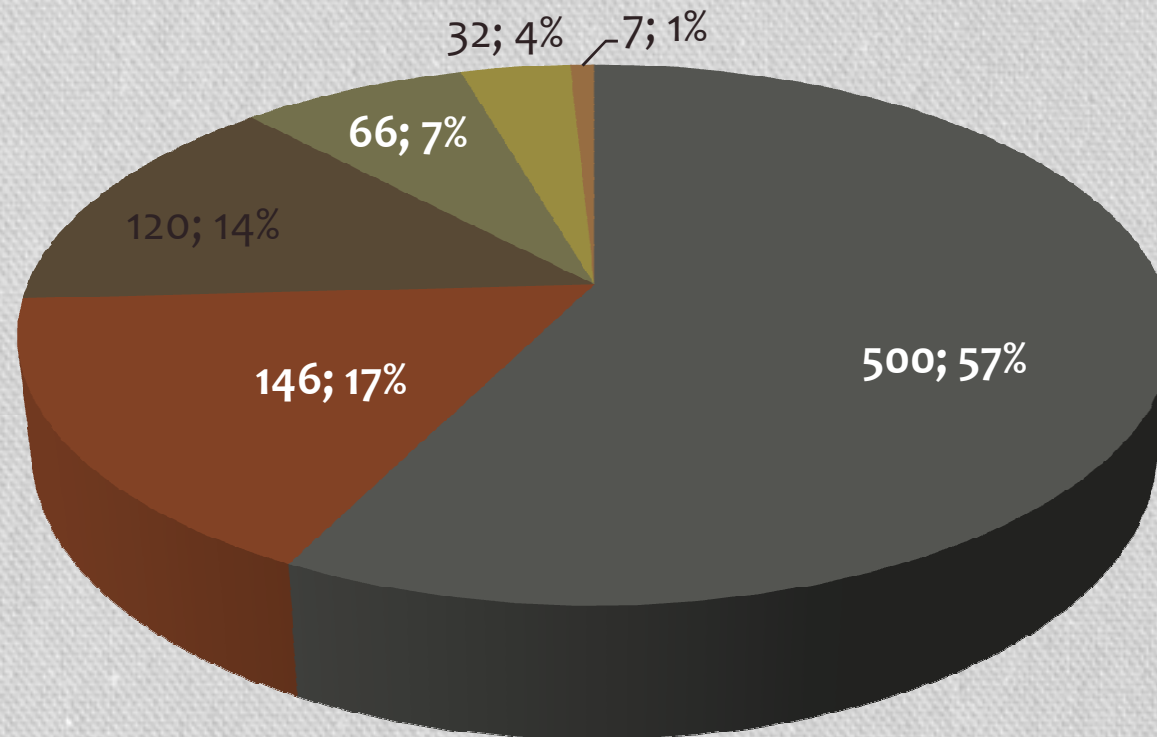
- ✓ **Immunoglobuline monoclonales complètes (95%)** constituée du même type de chaîne lourde (classe et sous classes) et du même type de chaîne légère (K, L)
 - IgG : 65%
 - IgA : 15%
 - IgM : 10%
 - Biclones : 4 %
 - IgD : 1%
 - IgE : très rare

- ✓ **Immunoglobuline monoclonales incomplètes**
 - Chaînes légères libres monoclonales : (5%) de type kappa ou lambda; pic monoclonal très discret ou absent à l'électrophorèse
 - Chaînes lourdes monoclonales (rares) de type alpha, mu ou gamma; pic monoclonal inconstant,

Types d'immunoglobulinopathies monoclonales:



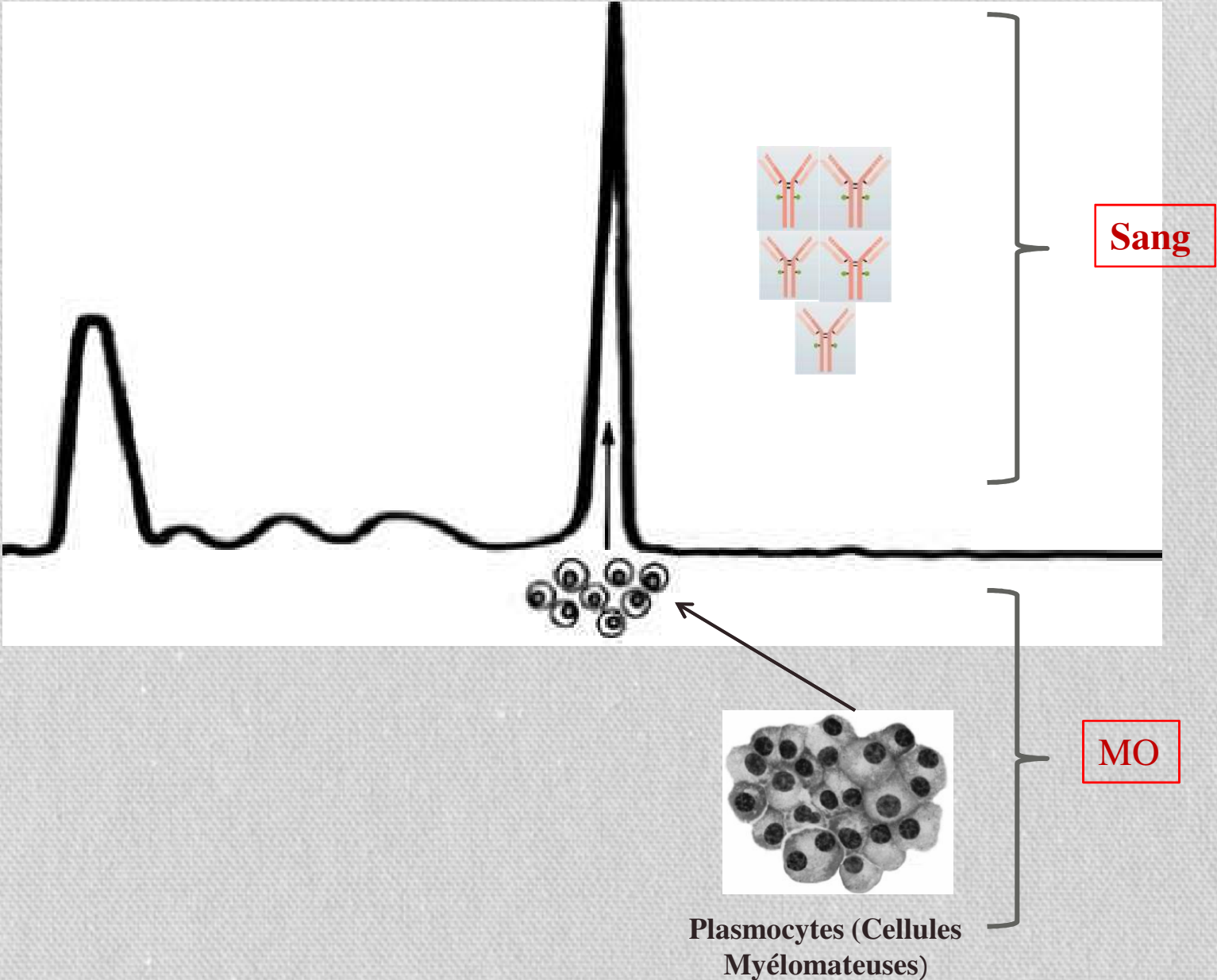
Fréquence des isotypes dans les gammopathies monoclonales



■ IgG ■ IgM ■ IgA ■ Chaines légères ■ Biclonaal ■ IgD

R.Kyle, Mayo Clinic
871 gammopathies monoclonales

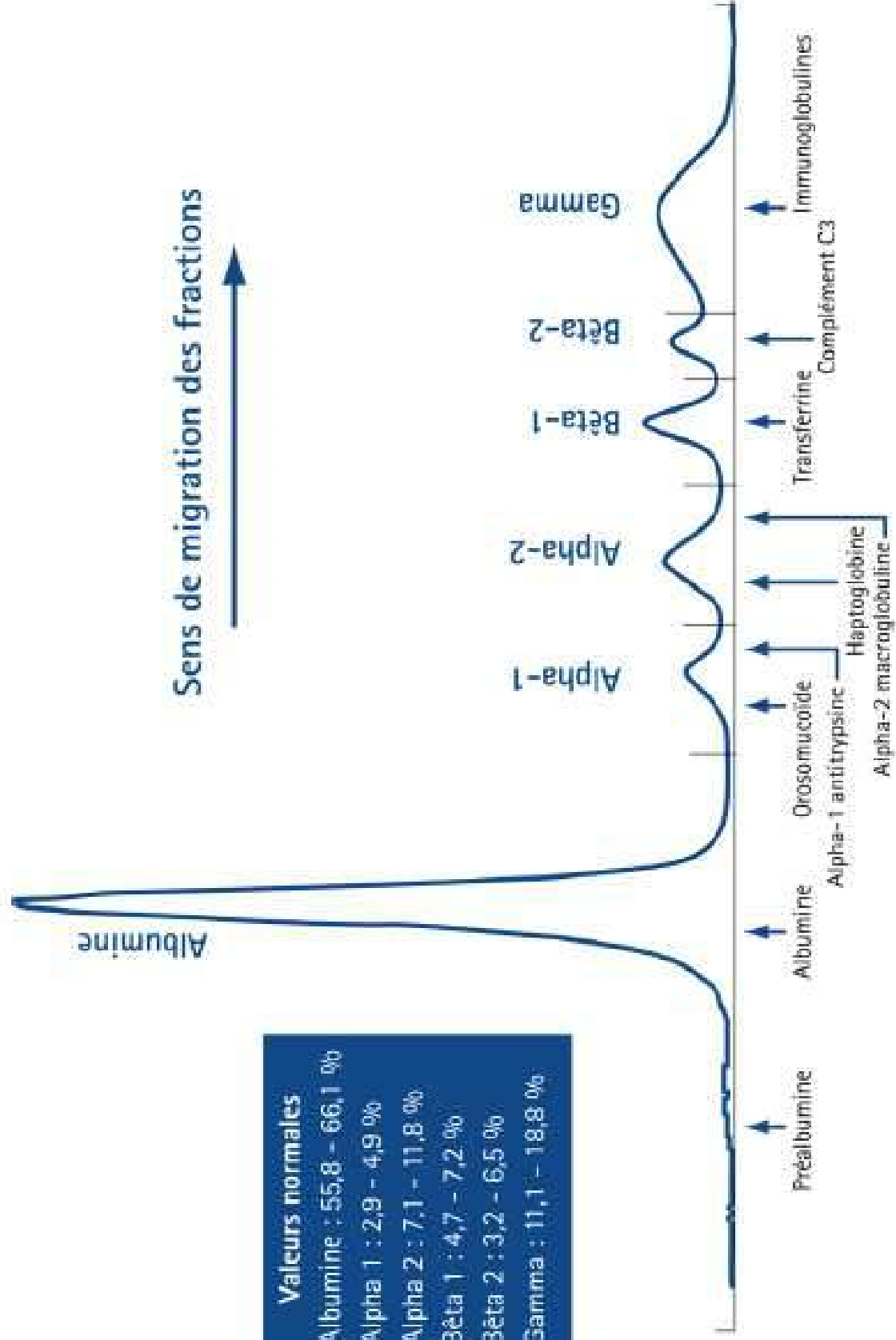
Caractère monoclonal



Immunoglobulines monoclonales- Mise en évidence

Electrophorèse des protéines sériques:

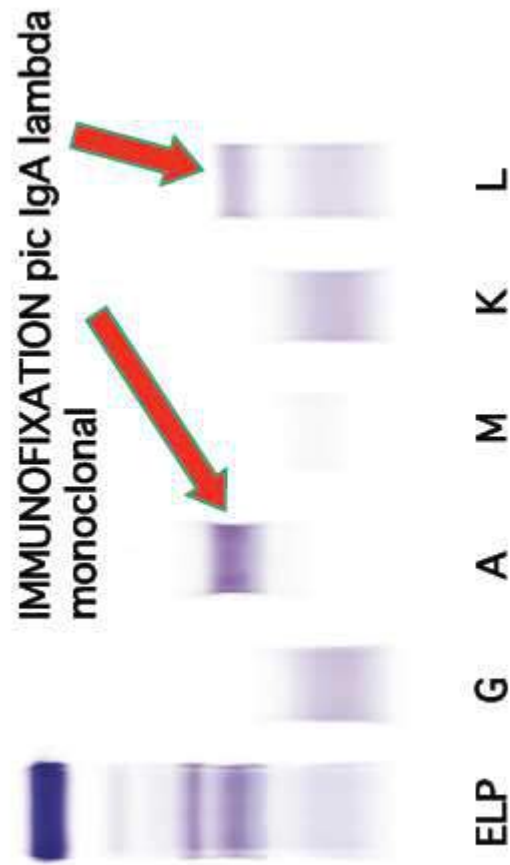
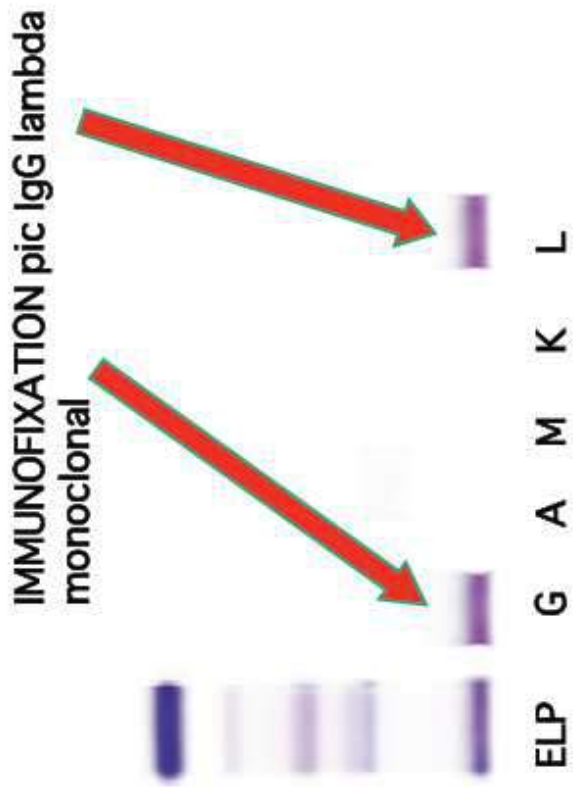
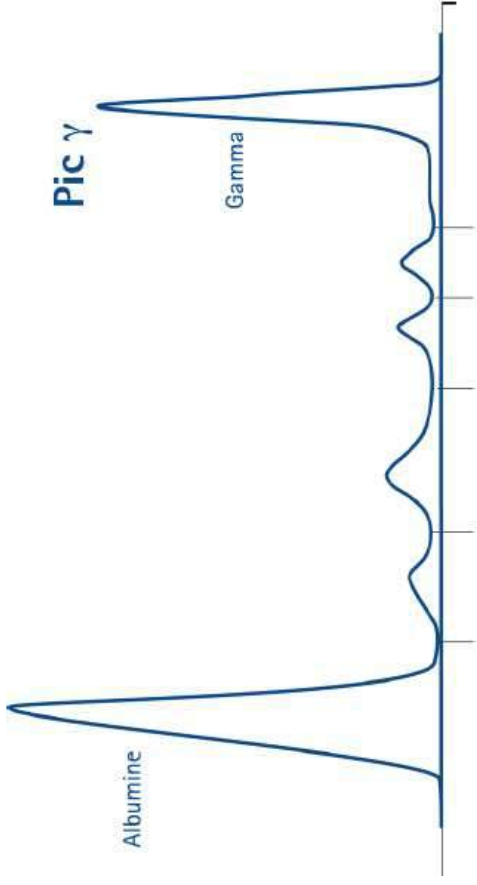
- ✓ Sur acétate de cellulose ou **gel d'agarose**
- ✓ Électrophorèse capillaire en zone +++
- ✓ Bande étroite sur le tracé !
- ✓ Localisée soit dans la région des gamma ou béta et rarement alpha 2
- ✓ Permet d'apprécier le taux des Ig monoclonales **++++**
- ✓ Pas pathognomonique d'une gammopathie monoclonales



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

IMMUNOFIXATION NORMALE





Pic γ

Albumine

Gamma

IMMUNOFIXATION des protéines urinaires chaînes légères lambda

ELP

G

A

M

K

L

ELP

G

A

M

K

L

Gammapathies monoclonales- circonstance de découverte

Cliniques:

- ✓ Altération de l'état général
- ✓ Douleurs osseuses, fractures pathologiques, tassements vertébraux
- ✓ Infections récidivantes
- ✓ Syndrome tumoral (adénopathies , splénomégalie, hépatomégalie).
- ✓ Syndrome d'hyperviscosité (asthénie , céphalée, vertige , trouble de la conscience, saignement..)
- ✓ Manifestation systémique (amylose, purpura vasculaire , phénomène de Raynaud, neuropathie périphérique...)

Biologique:

- ✓ Ig monoclonal à l'EDP sériques, hyperprotidémie
- ✓ élévation de la VS
- ✓ Anémie, Hypercalcémie
- ✓ Insuffisance rénale.

Gammapathies monoclonales- Nosologie

**Gammapathies
monoclonales**

```
graph TD; A[Gammapathies monoclonales] --> B[Malignes]; A --> C[Bénignes ou de signification indéterminée]; A --> D[Secondaires];
```

Malignes

**Bénignes ou de
signification
indéterminée**

Secondaires

Gammopathies monoclonales malignes

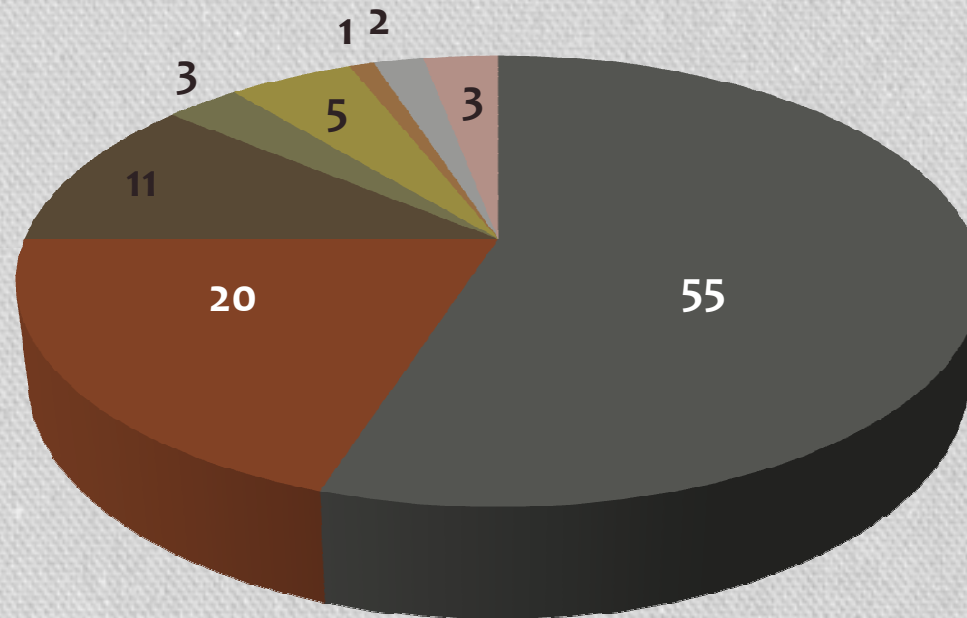
```
graph TD; A[Gammopathies monoclonales malignes] --> B[Myélome multiple et ses variants]; A --> C[Maladie de Waldenström]; A --> D[Maladie des chaines lourdes];
```

**Myélome
multiple et ses
variants**

**Maladie de
Waldenström**

Maladie des
chaines lourdes

Gammapathies monoclonales- Etiologies



■ GMSI

■ Sd lympho

■ MW

■ Myélome

■ Smoldering myeloma

■ Autres

■ Amylose AL

■ plasmocytome

Myélome multiple

Définition:

Prolifération maligne monoclonale de plasmocytes dans la MO (infiltration de la MO) accompagnée en général d'une sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale complète ou incomplète.

Epidémiologie:

- ✓ 4/100 000 habitants /an;
- ✓ 1% des maladies malignes;
- ✓ 10-15% des hémopathies;
- ✓ Sex ratio H/F: 3/2;
- ✓ Moyenne d'âge pour le diagnostic 61 ans (rare avant 40 ans);
- ✓ Médiane de survie: 4 ans.

Myélome multiple

Circonstances de découverte

Découverte fortuite :

- ✓ Pic monoclonal à l'EPP;
- ✓ Anémie à l'hémogramme;
- ✓ VS accélérée, protéinurie...

Symptomatologie :

- ✓ Altération de l'état général;
- ✓ Signes d'insuffisance médullaire: Anémie et/ou leucopénie et thrombopénie.
- ✓ Lésions osseuses (70%): douleurs osseuses, fractures spontanées, tassements vertébraux, compression médullaire...
- ✓ Sensibilité accrue aux infections: 1^{ère} cause de décès, immunodépression avec inhibition de la production des immunoglobulines.
- ✓ Insuffisance rénale (50%).
- ✓ Biologie: Anémie normocytaire normochrome arégénérative, hypercalcémie (responsable au long terme d'une insuffisance rénale), hypercréatininémie, pic monoclonal à l'électrophorèse de zone, protéinurie positive...

Myélome multiple

Diagnostic positif

Plasmocytose
médullaire $\geq 10\%$

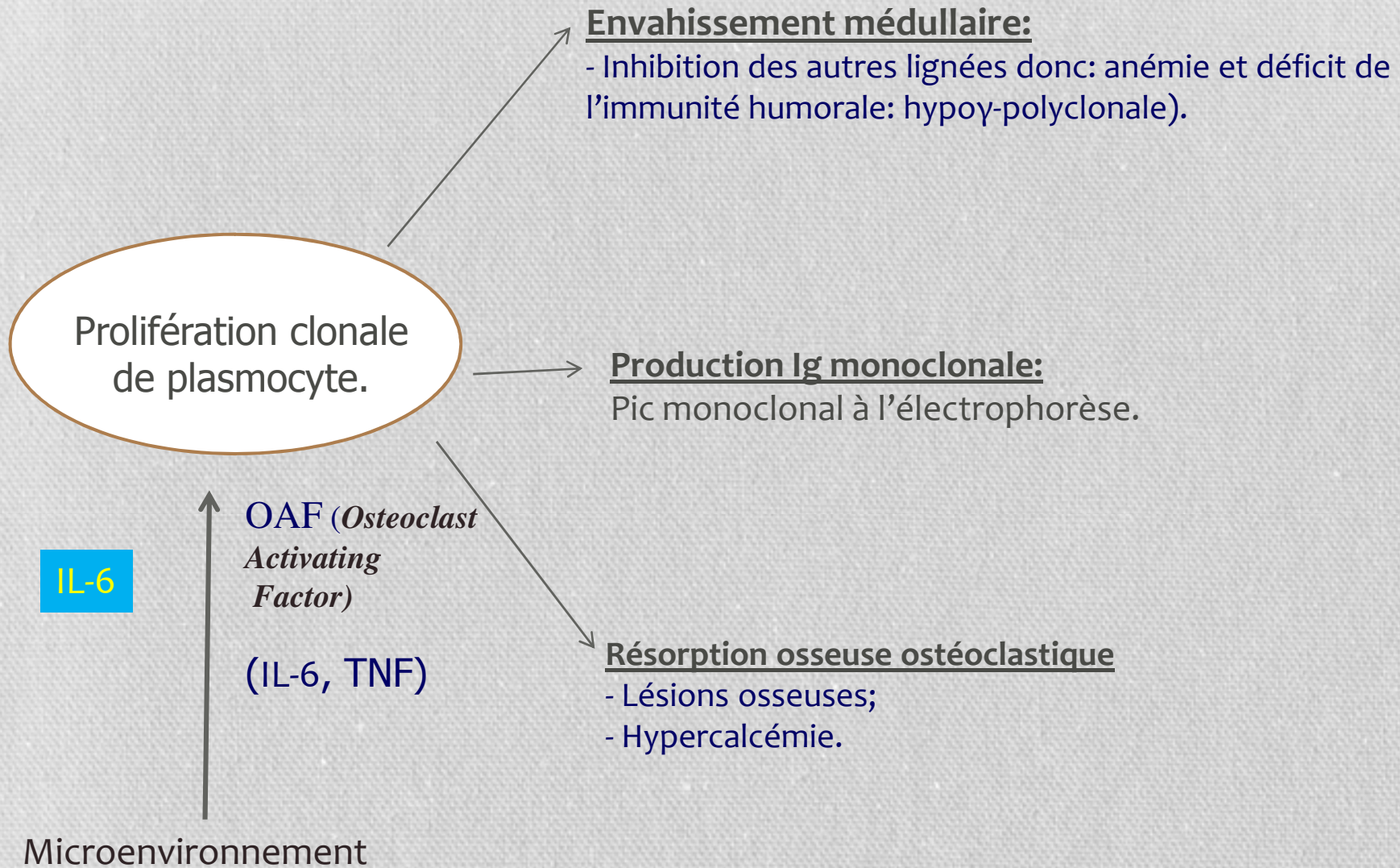
Myélome
multiple

Présence dans le
sérum et/ou l'urine
d'une protéine
monoclonale.

Atteinte organique:
Critères de CRAB

Critères de **CRAB**:

- Hyper**C**alcémie: ≥ 115 mg/L;
- Insuffisance **R**énale:
Créatininémie > 20 mg/L;
- **A**némie: Hb < 10 g/dL;
- Lésions osseuses (**B**one lésions): au moins une lésion lytique, fracture ou ostéopénie sévère.



Gammapathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI ou MGUS)

Définition

- ✓ 55% des gammopathies monoclonales (IgG (70 %), IgA (15 %), ou IgM (15 %))
- ✓ GMSI peut être éphémère ou Permanente.
- ✓ C'est l'existence d'une Ig monoclonale en l'absence d'arguments cliniques ou biologiques pour : Myélome multiple, maladie de Waldenström, amylose et autres hémopathies.
- ✓ Fréquente chez le sujet âgé et augmente avec l'âge.

Critères de diagnostic du MGUS:

- ✓ Taux du composant monoclonal < 30 g/l (IgG) et <20g/l (IgA);
- ✓ Protéinurie de Bence-Jones négative ou inférieure à 1 g/24 h;
- ✓ Calcémie, créatininémie, hémogramme normaux;
- ✓ Plasmocytose médullaire inférieure à 10%;
- ✓ Absence de lésions osseuses.

Gammapathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI ou MGUS)

- ✓ **Etat précancéreux ?**
- ✓ **Risque d'évolution vers une hémopathies (1% par an)**
 - **Myélome multiple (IgG/IgA) = 65% (x25)**
 - **Maladie de Waldenstrom (IgM)=6% (x7,8)**
 - **Lymphome IgM = 22% (x2)**
 - **Amylose AL = 8,6% (x8)**

Pronostic des GMSI

Etude sur 1148 échantillons

3 facteurs de risque de progression

- ✓ Protéine Monoclonale >15 g/L
- ✓ Rapport CLL < 0.26 ou >1.65
- ✓ Isotype de la protéine non IgG

Gammapathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI ou MGUS)

Surveillance

- Abstention thérapeutique.
- Contrôle à 3 mois, puis 6 mois, puis 1 an

Clinique

- État général.
- Douleurs osseuses.
- Syndrome tumoral.



Biologique:

- Hémogramme (H);
- Calcémie (B);
- Créatininémie (B);
- EPP (I).
- CLL sérique

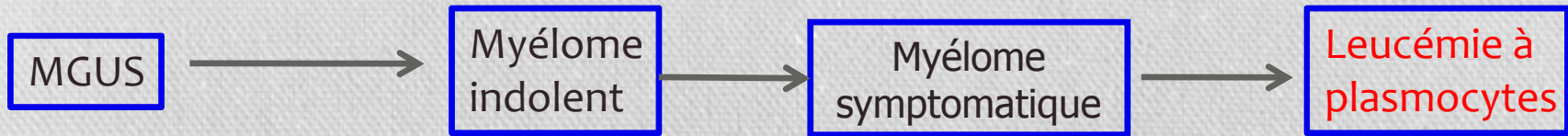
Critères de classification des gammopathies monoclonales et le myélome multiple

	GMSI	Myélome asymptomatique (SMM)	Myélome symptomatique
Taux du composant monoclonal	< 30 g/l	> 30 g/l	Pas de valeur seuil
Plasmocytose médullaire	< 10%	> 10%	Pas de valeur seuil
Atteinte organique*	-	-	+

*Atteinte organique

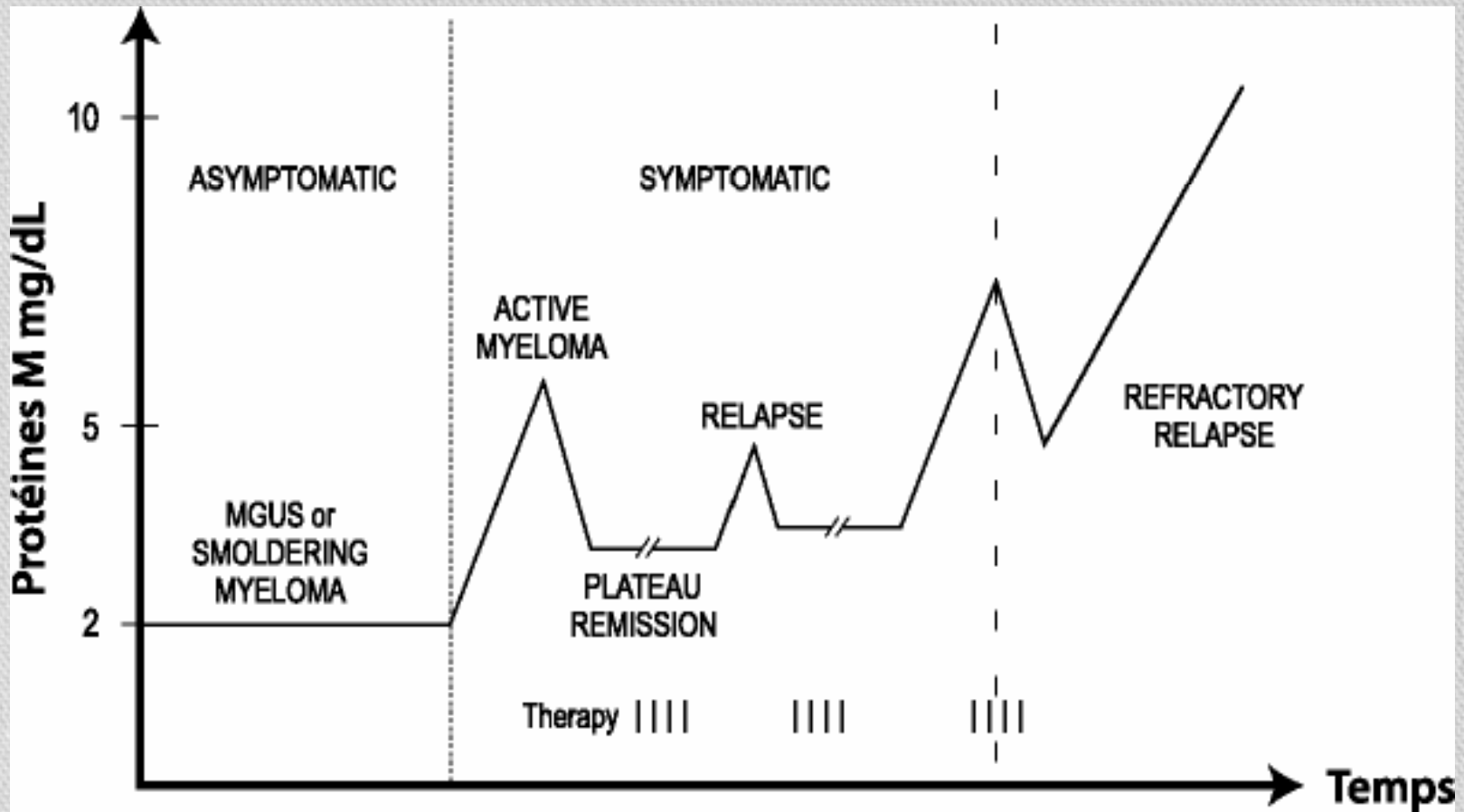
- Hypercalcémie
- Insuffisance rénale
- Anémie

- Lésions osseuses
- Syndrome d'hyperviscosité
- Amylose
- Infections bactériennes à répétition



- Secondaire.
- **De novo.**

Les Phases De La Maladie



Gammapathies monoclonales à IgM

- Lymphome malin non hodgkinien
- LLCB
- Amylose
- Maladie de Waldenström +++
 - 2% des Ig monoclonales
 - Prolifération de cellules lymphoïdes B de maturation intermédiaire entre le petit lymphocyte et le plasmocyte, excréant une IgM monoclonale dite macroglobuline
 - Manifestations cliniques: fièvre, sueurs nocturnes, adénopathies, hépatosplénomégalie, neuropathie périphérique, syndrome d'hyperviscosité.
 - Diagnostic:
 - ✓ Ig monoclonal IgM > 5g/l
 - ✓ Myélogramme : prolifération lymphoïde polymorphe comportant lymphocytes, lymphoplasmocytes et plasmocytes

Macroglobulinémie de Waldenström

- Syndrome lympho-prolifératif chronique caractérisé par une infiltration lympho-plasmocytaire de la moelle osseuse et immunoglobuline monoclonale sérique de type IgM.
- Considéré comme un lymphome lympho-plasmocytaire selon l'OMS.

Epidémiologie:

- Médiane d'âge: 63ans;
- Incidence estimée à 3,4/million d'habitants chez l'homme et 1,7/million d'habitants chez la femme;
- 6% des syndromes lymphoprolifératif B et 2% des hémopathies malignes;
- Médiane de survie: 5 à 8ans.

Manifestations cliniques:

Liée à
l'infiltration
tumorale

Liée aux propriétés
physico-chimiques
de l'IgM

Manifestations
cliniques

Manifestations
auto-immunes

Cryoglobulinémie
associée

Syndrome
hémorragique

Manifestations cliniques:

Liées à l'infiltration tumorale

- Adénopathies et/ou splénomégalie (30% des cas);
- Lymphome composite ou autre lymphome B (10%);
- Atteinte des autres organes est rare: peau, poumon...

Liées aux propriétés physico-chimiques de l'IgM

- ❖ Syndrome d'hyperviscosité (15%):
 - Epistaxis;
 - Hémorragies gastro-intestinales;
 - Anomalies visuelles;
 - Confusions mentales, céphalées.
- ❖ Amylose AL (2%) responsables de:
 - Atteinte cardiaque et pleuropulmonaire.

Manifestations auto-immunes

```
graph TD; A[Manifestations auto-immunes] --> B[Maladie des agglutinines froides]; A --> C[Neuropathie périphérique];
```

Maladie des agglutinines froides

- Sensibilisation des hématies par l'IgM dans des conditions de basses T°.
- Spécificité de type anti-I (90%);
- Se manifeste par une hémolyse intravasculaire, acrocyanose et phénomène de Raynaud.

Neuropathie périphérique

Polyneuropathie progressive souvent à prédominance sensitive due à:

- Anti-MAG (57%): l'antigène cible est une glycoprotéine de la myéline.
- Anti-GM1: L'antigène cible est un ganglioside localisé dans les motoneurones (prédominance motrice).

Autres

Cryoglobulinémie associée

- 10 à 20% des cas;
- 2 types retrouvés (I et II);
- Se manifeste par des vasculites;
- Dans la peau: purpura vasculaire, urticaire au froid, syndrome de Raynaud (Type I);
- Arthralgies, neuropathies, atteinte rénale (Type II).



Syndrôme hémorragique

- Du à une interaction avec les facteurs de coagulation (fibrinogène, facteur de Willebrand), les phospholipides ou les plaquettes.



Cryoglobulinémies

Ig précipitant au froid
= propriété physico-chimique
3 types

Type 1: IgM ou G monoclonale

Type 2 : IgM mono + IgG poly

Type 3 : IgM poly + IgG poly

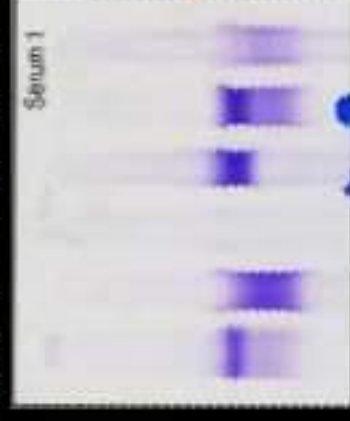


ELP G A M K L



Cryo I

ELP G A M K L



Cryo II

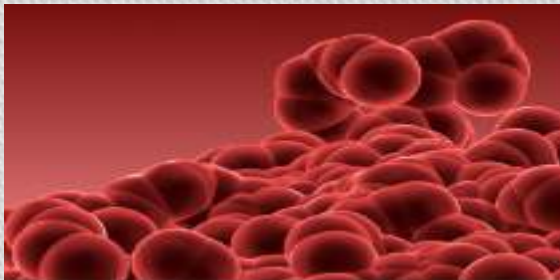
Manifestations biologiques:

Hémobiologie

- Anémie normocytaire normochrome (60%), si régénérative >>> faire un test de Coombs;
- Hématies en rouleaux;
- Thrombopénie (16% lors du Dc) et neutropénie (3%);
- Hyperlymphocytose peut être observée;
- VS très élevée;

Immunologie

- Présence d'un composant monoclonal à l'EPP;
- Isotype IgM pentamérique par immunofixation ou immunoélectrophorèse;
- Protéinurie de Bence Jones retrouvée chez 60% des patients (En général < 1g/24h);
- Test de Coombs positif dans 10% des cas;
- Recherche de l'activité cryoglobuline des IgM.



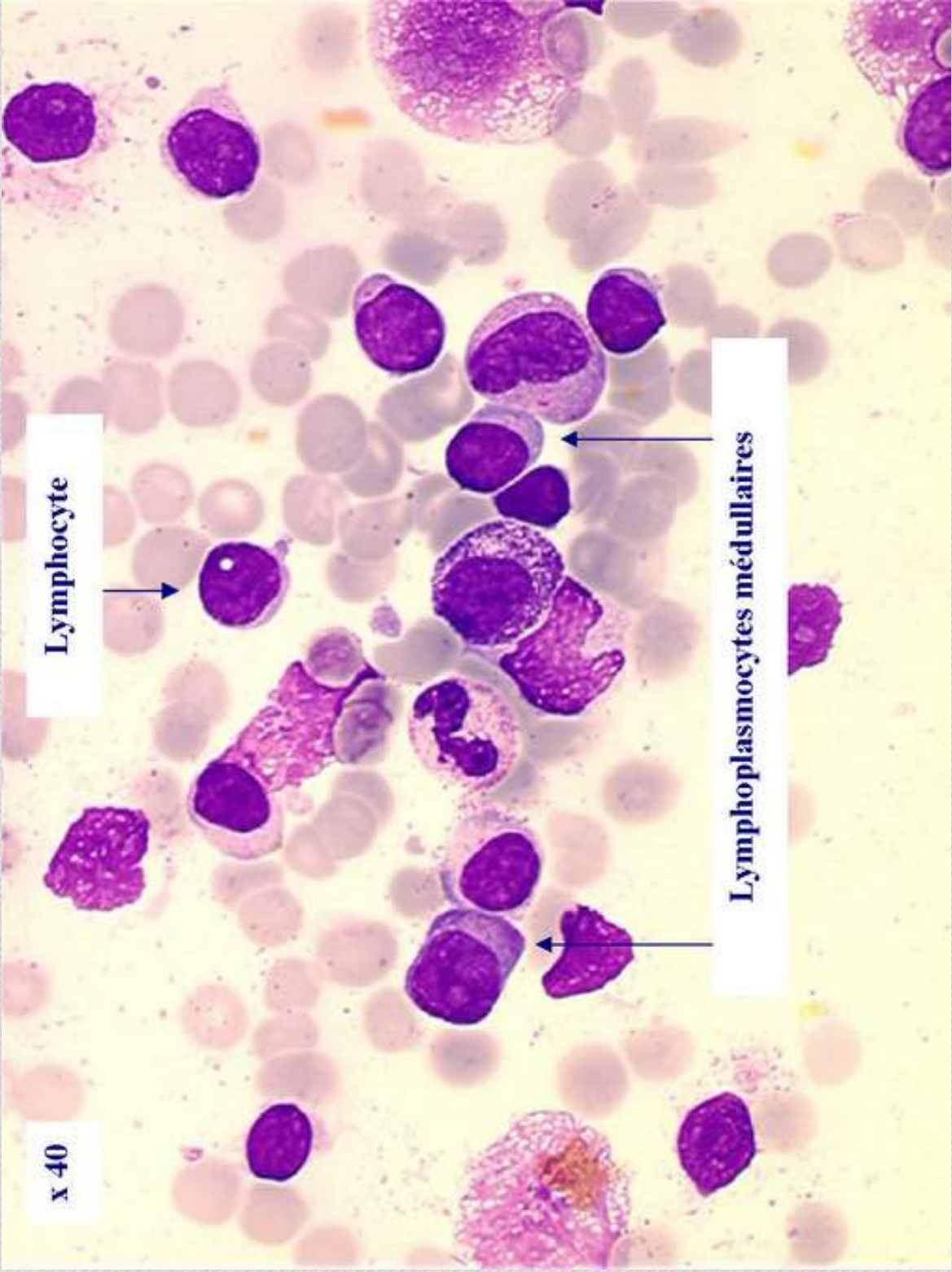
Infiltration lymphoplasmocytaire

Myélogramme

-Recherche d'une population de cellules lymphoplasmocytaires un peu plus grandes qu'un lymphocyte; cytoplasme modérément basophile et au noyau légèrement excentré.

Biopsie ostéoméduillaire

La biopsie ostéo-médullaire montrerait l'existence une fibrose réticulinique associée à l'infiltration lymphoplasmocytaire et la présence de mastocytes.



Lymphocyte

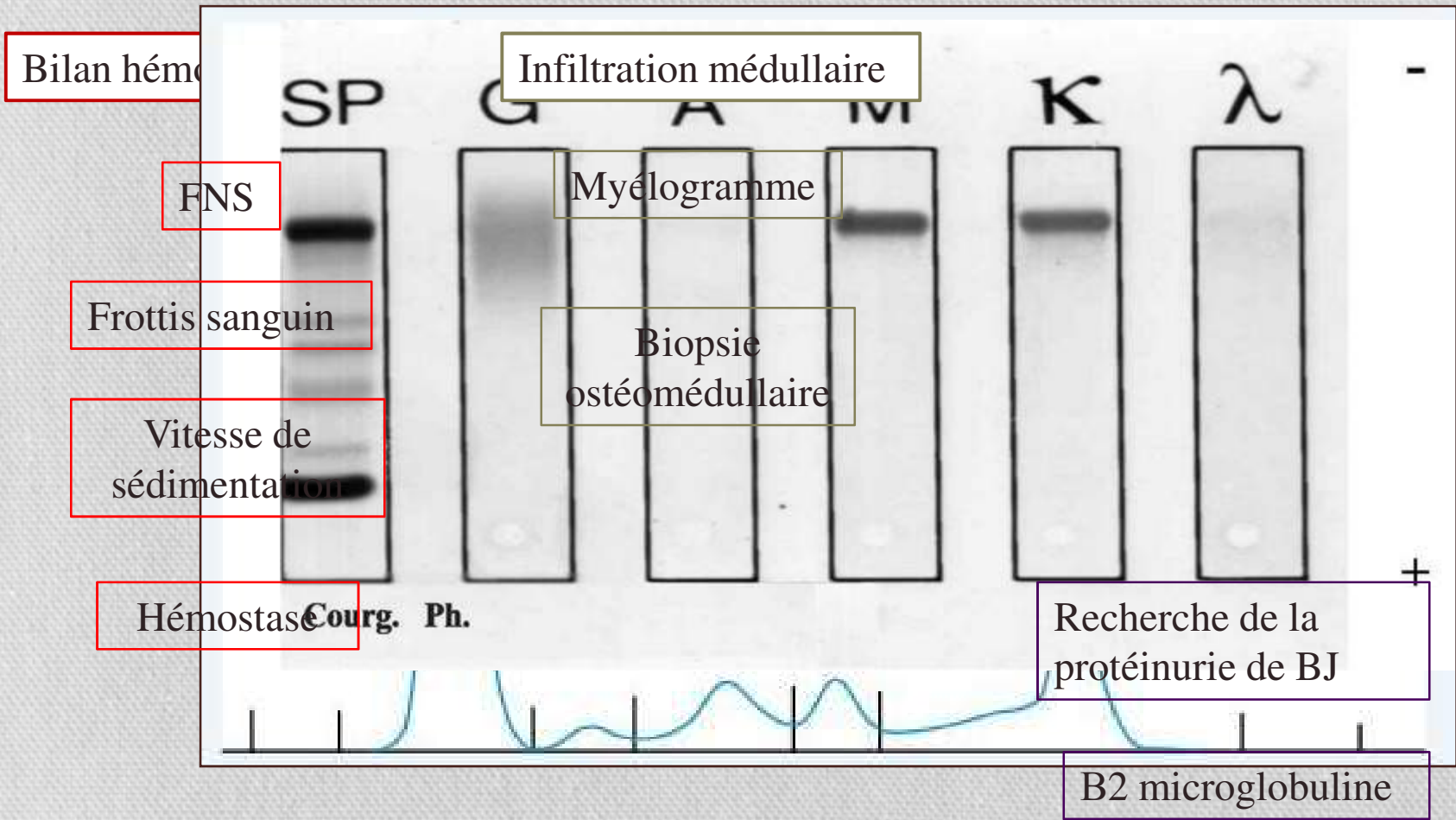
Lymphoplasmocytes médullaires

x 40

Démarche diagnostique

Clinique en faveur:
adénopathie, anémie, neuropathie

...



Gammapathies monoclonales Secondaires

Elles sont associées à une pathologie non lymphoïde:

- Infection;
- Maladie hépatique chronique;
- Maladie auto-immune
 - Polyarthrite rhumatoïde: 3,7 %;
 - Lupus érythémateux systémique: 2,2 – 3,3 %;
 - Spondylarthrite ankylosante: 1,3 %
- Déficit immunitaire;
- Néoplasie.

Evaluation et typage du composant monoclonal

Electrophorèse des protéines sériques

[1]

EPU/IFu (urine)

[3]

Typage du composant monoclonal
(IEP, IFx)

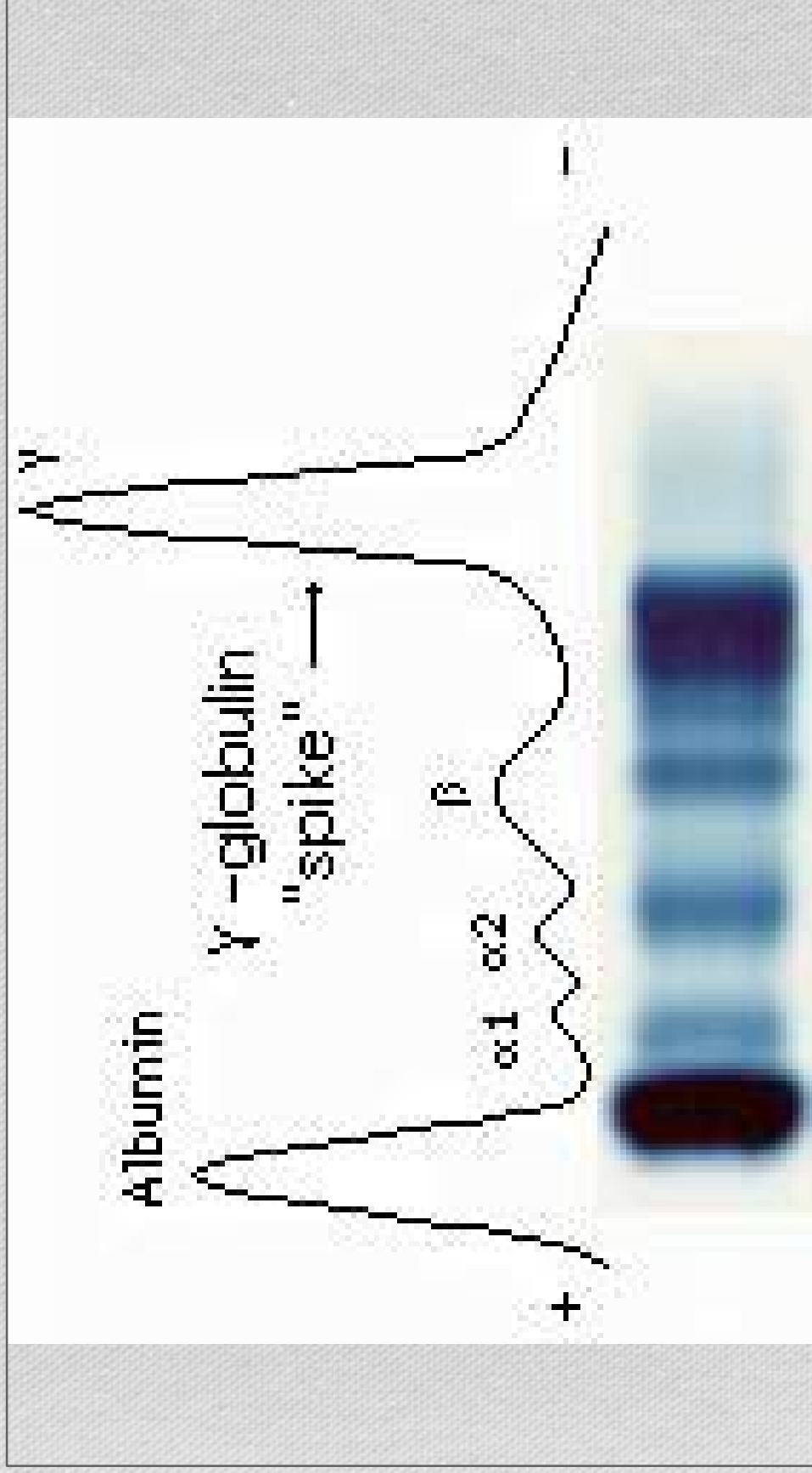
[2]

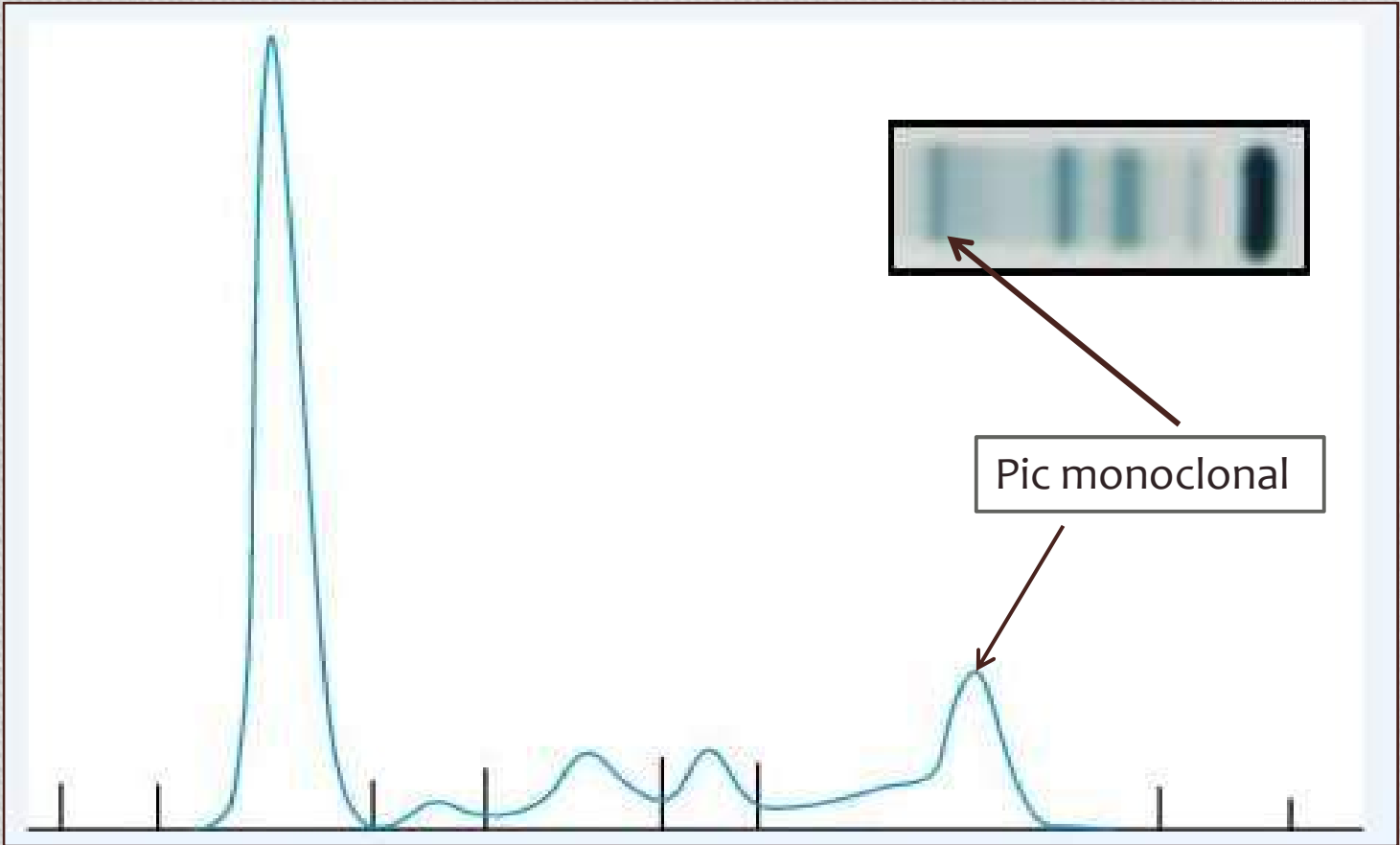
Dosage des chaînes légères libres
sériques et calcul du rapport

[4]

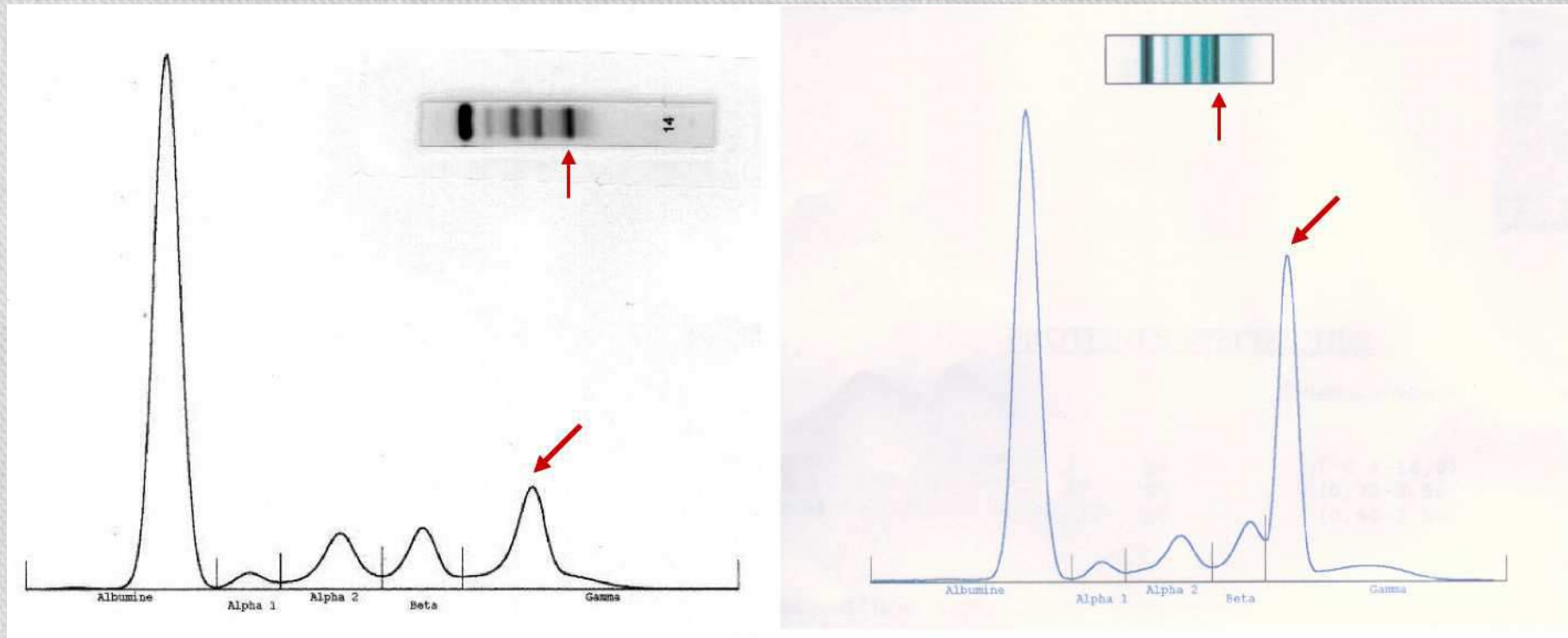
NEW!

Electrophorèse des protéines sériques:



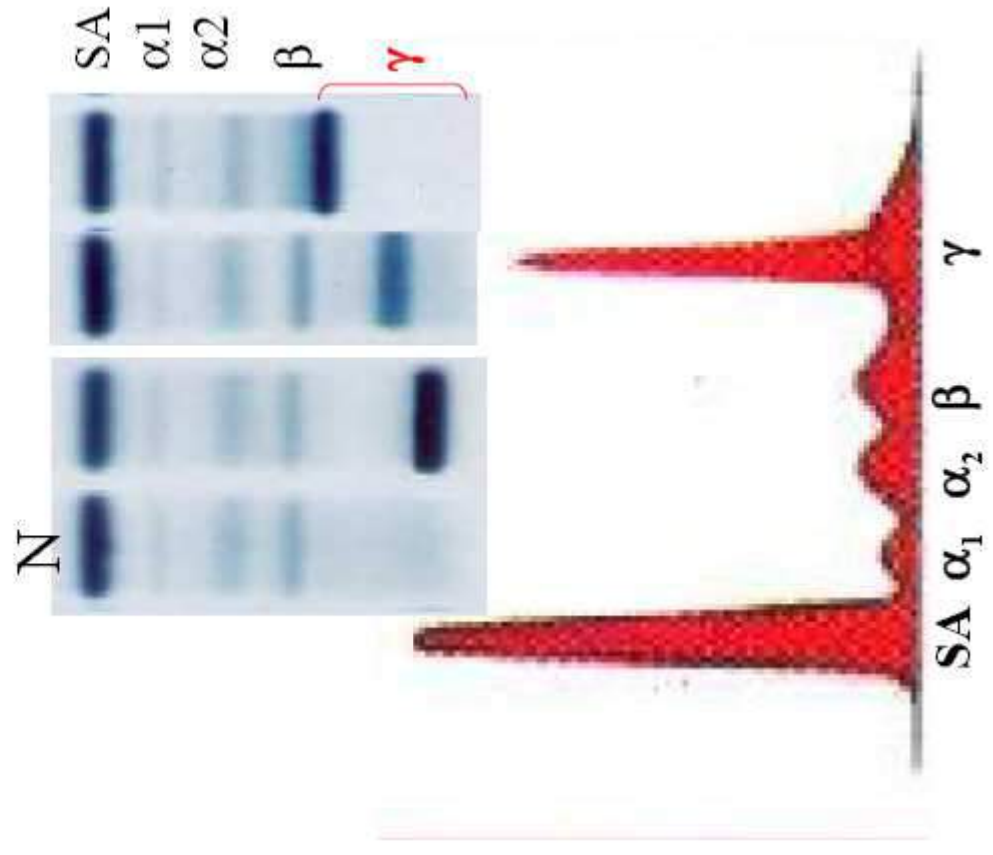
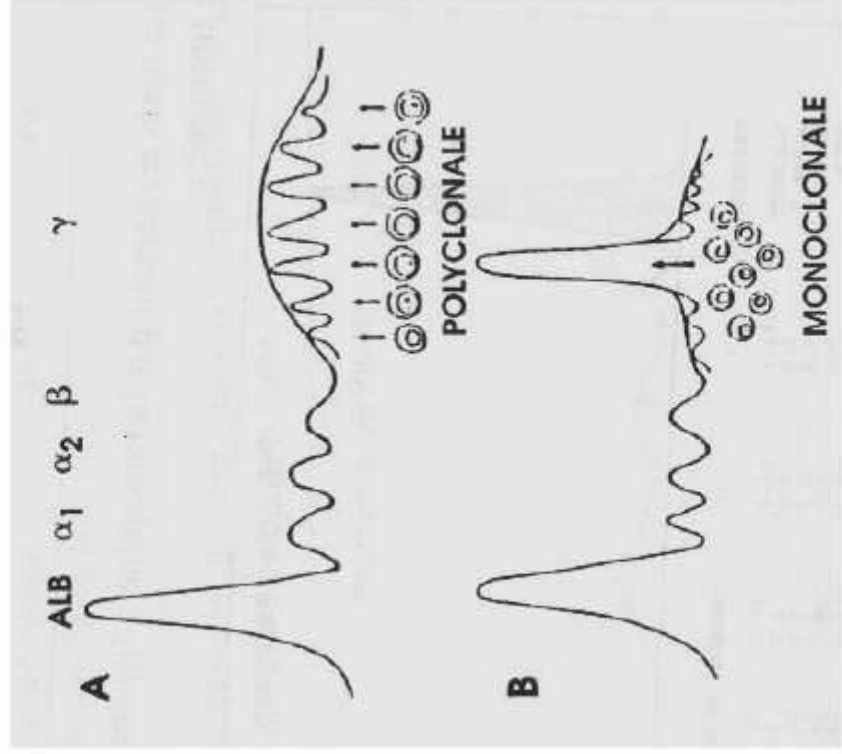


Présence à l'électrophorèse d'un pic étroit témoignant de la présence d'une protéine homogène

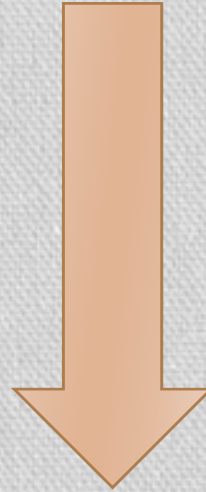


En général, migration dans la zone des gamma globulines et parfois dans la zone bêta ou alpha 2.

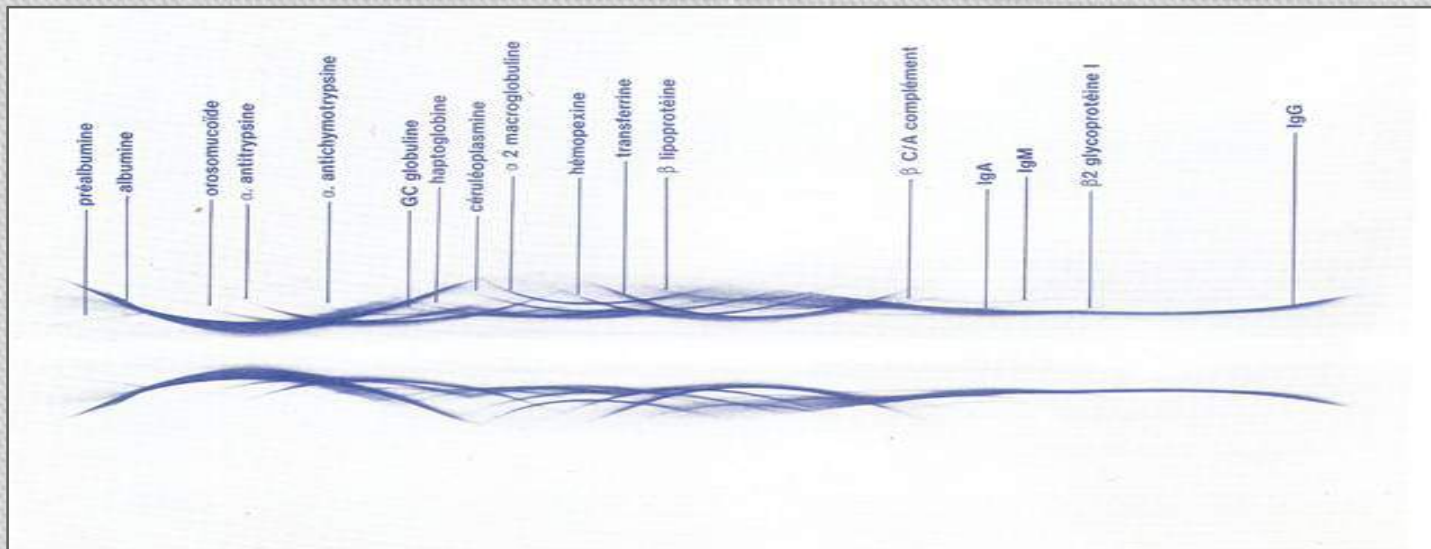
Hypergammaglobulinémie MONOCLONALE



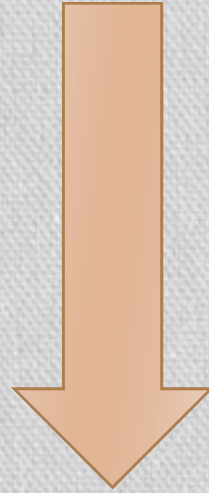
Typage du composant monoclonal:



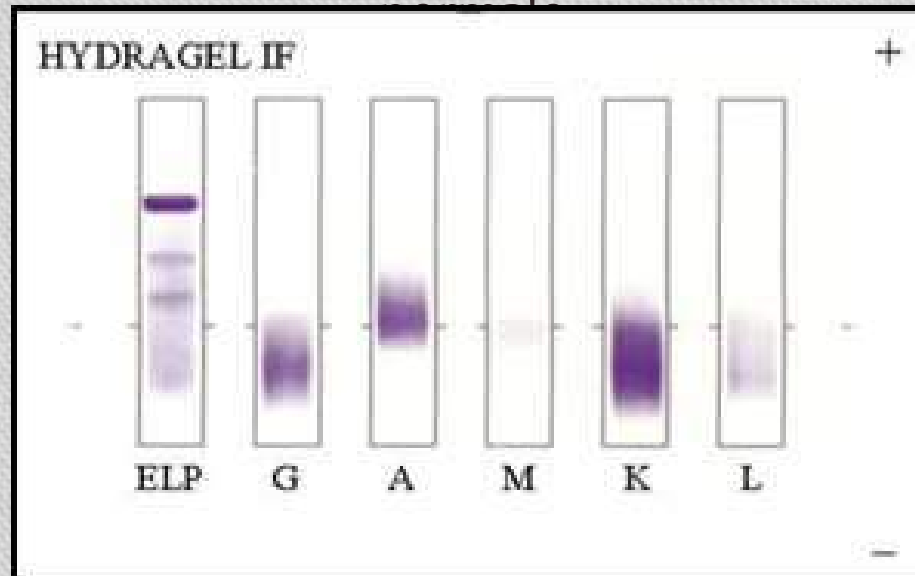
Immunoélectrophorèse
normal



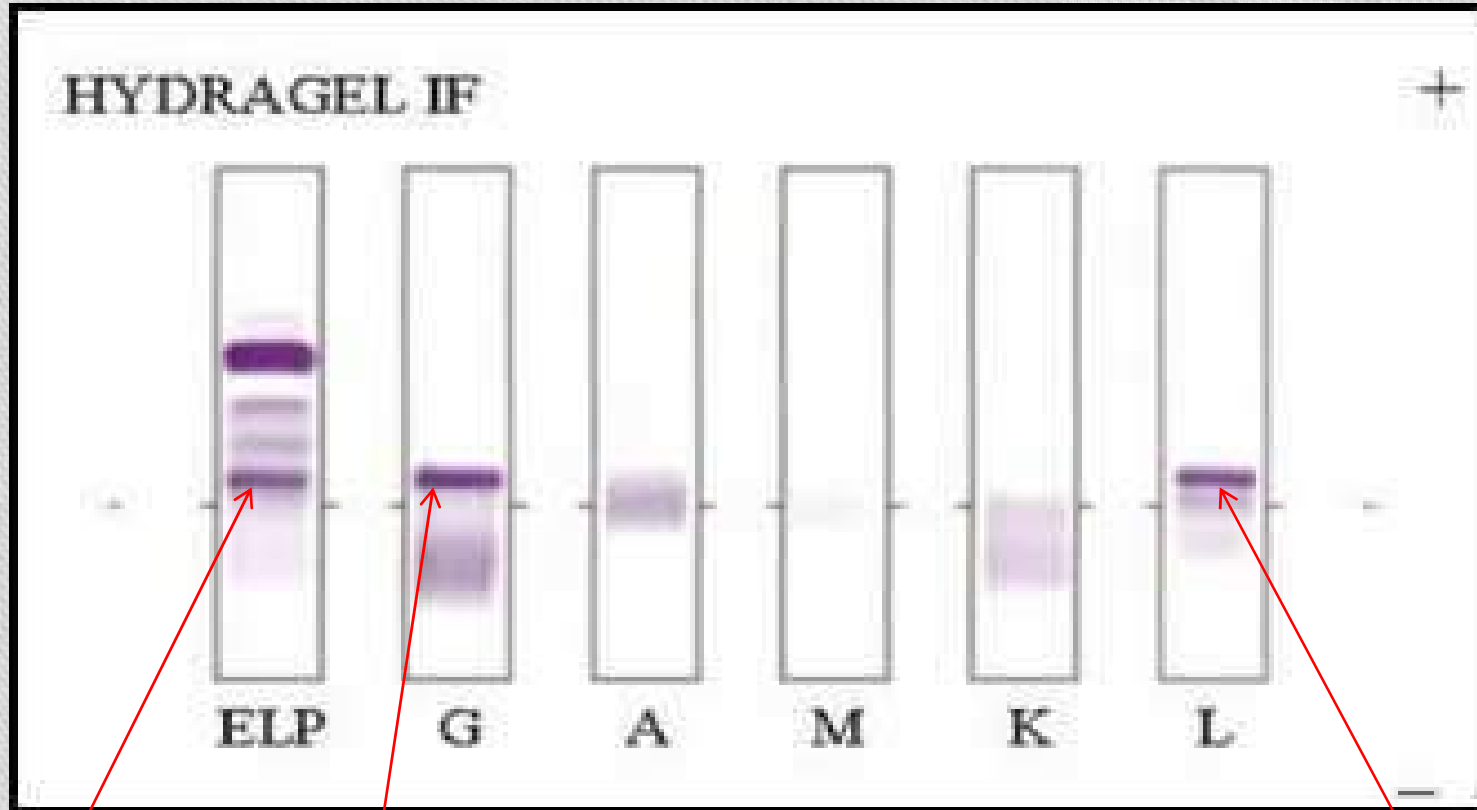
Typage du composant monoclonal:



Immunofixation



- IgG dans 60% des MM;
- IgA dans 20% des MM;
- Chaînes légères dans 15% des MM.



Composant monoclonal

Isotype de chaîne lourde IgG

Chaîne légère type λ.

Composant monoclonal d'isotype IgG Lambda.

Electrophorèse

Immunofixation

Immuno-soustraction

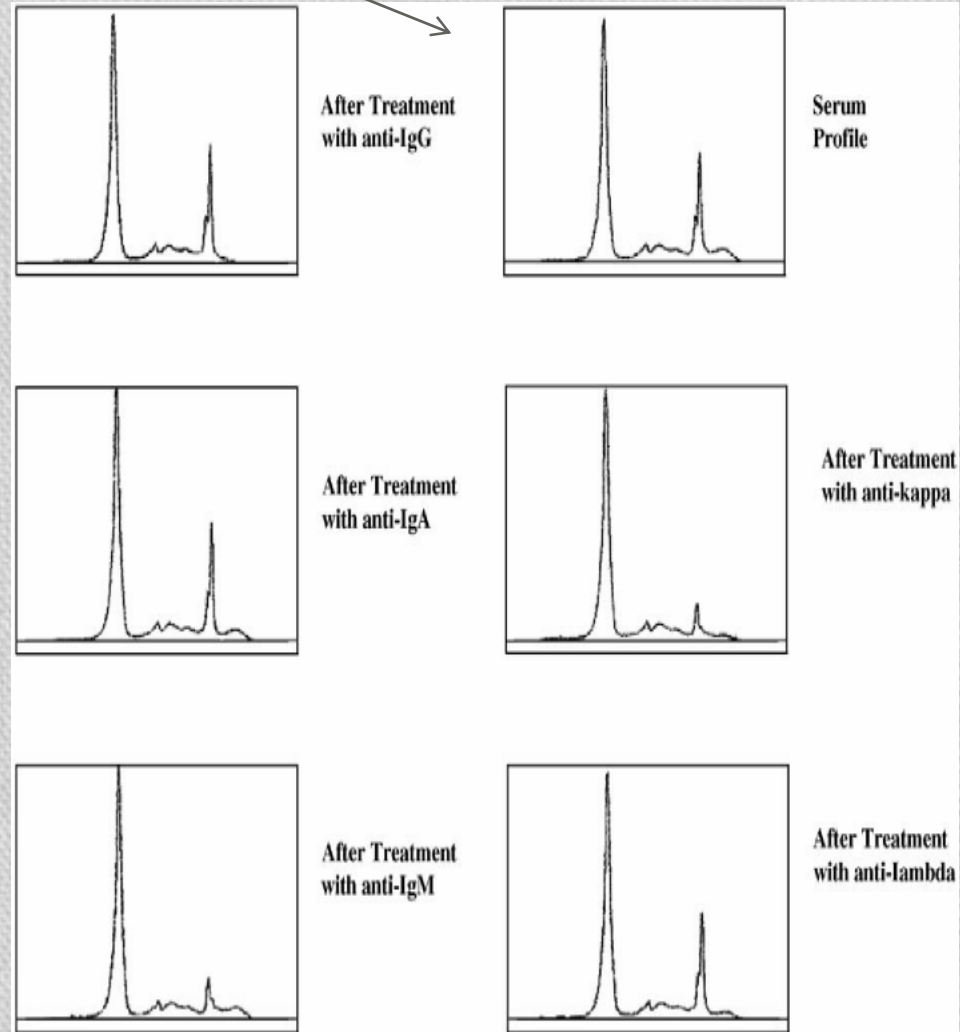
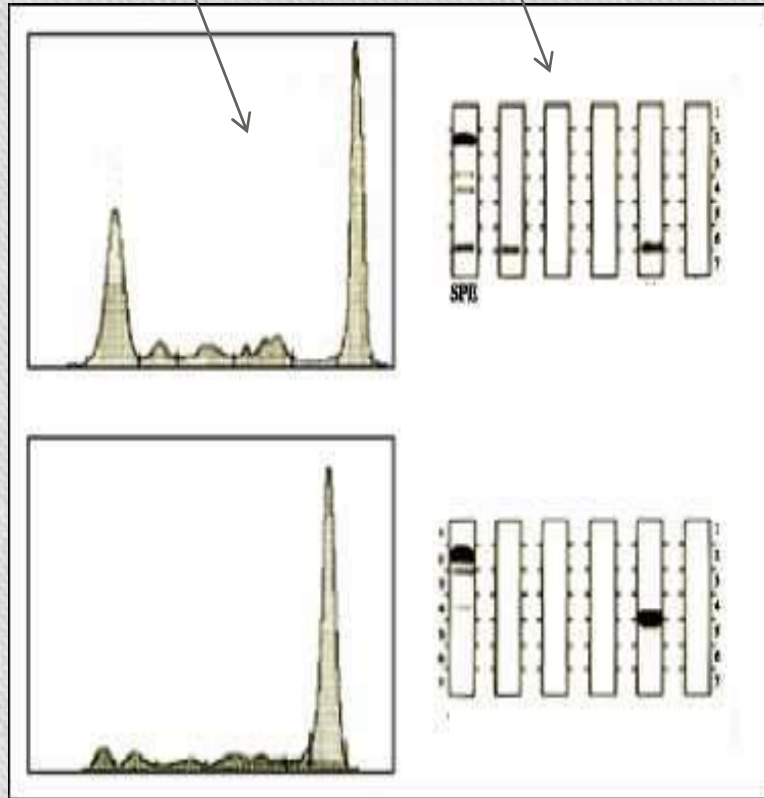
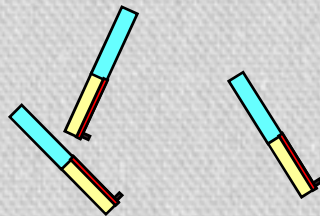


Figure 2. Illustre la SPEP (en haut à gauche), l'UPEP (en bas à gauche) et leurs IFE respectifs (à droite).

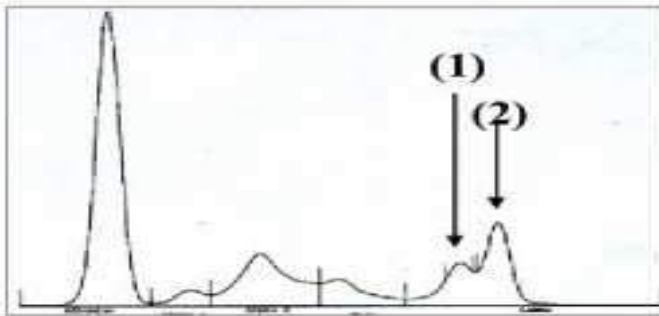
Bilan urinaire

- Protéinurie des 24 heures;
- Electrophorèse des protéines urinaires;
- Immunofixation ou immuno-électrophorèse des protéines urinaires;
- Recherche des chaînes légères libres urinaires: protéinurie de Bence-Jones.

Protéinurie de Bence Jones: Chaînes légères libres sous formes de monomères, dimères ou tétratamères retrouvées au niveau des urines. C'est le même type que la chaîne légère du composant monoclonal sérique.



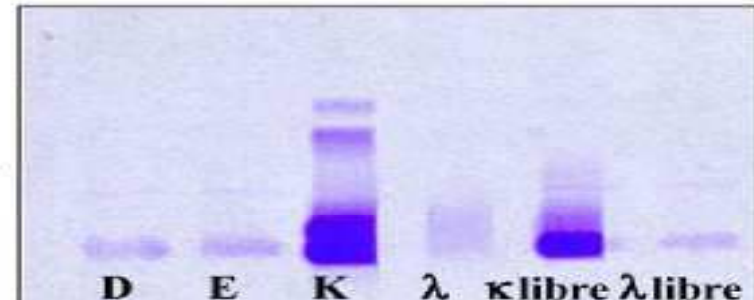
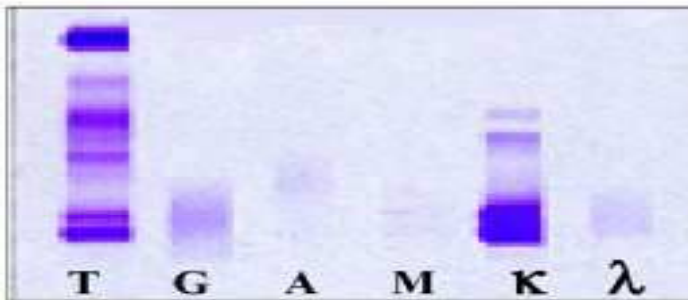
a) Electrophorèse



Résultats (g/L)

- Protidémie = 66
- Alb. = 28,5
- $\alpha 1 = 2,3$
- $\alpha 2 = 13,2$
- $\beta = 5,4$
- $\gamma = 16,6$
- Pic 1 = 4,4 - Pic 2 = 8,8

b) Immunofixation



c) Dosages des chaînes légères libres (CLL)

CLL $\kappa = 57\ 300$ mg/L	(valeurs normales : 3,3 - 19,4 mg/L)
CLL $\lambda = 3,2$ mg/L	(valeurs normales : 5,7 - 26,3 mg/L)
Ratio CLL $\kappa/\lambda = 18\ 132$	(valeurs normales : 0,26 - 1,6)

Fig. 3. Cas particulier de l'étude d'un sérum de patient ayant un myélome à CLLK.

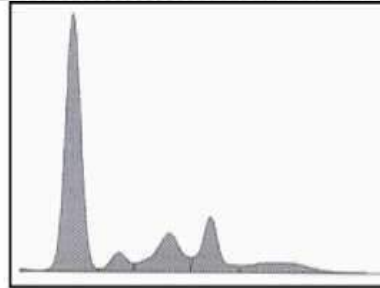
a : électrophorèse : l'évaluation quantitative des pics est imprécise et probablement sous-estimée, en raison d'une polymérisation et peut-être d'une fixation non spécifique des CLL sur d'autres protéines sériques (visible à l'immunofixation).

b : immunofixation : mise en évidence de CLL K, sous forme de deux bandes majoritaires et de « traînées » suggérant une polymérisation et/ou une fixation non spécifique. On note la différence de sensibilité respective des antisérums antikappa (K) et antikappa libre (K libre).

c : dosage néphéléométrique : résultat aberrant avec une surestimation, comparativement à l'évaluation par densitométrie à l'électrophorèse (13,2 g/l), liée à la formation d'agrégats.

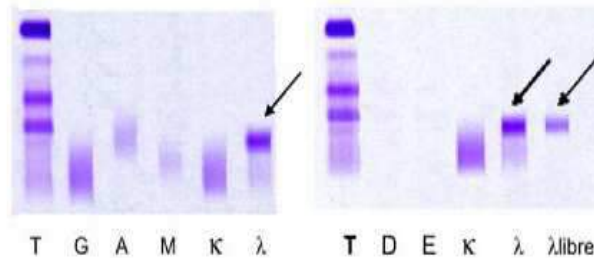
a) Electrophorèse :

Aspect le plus souvent normal.
Présence d'un pic de CLL exceptionnel
(sensibilité : 0,5- 2 g/L)



b) Immunofixation :

Sensibilité : 0,1 - 0,5g/L



c) Immunoélectrophorèse :

Sensibilité : 0,1 - 0,5g/L

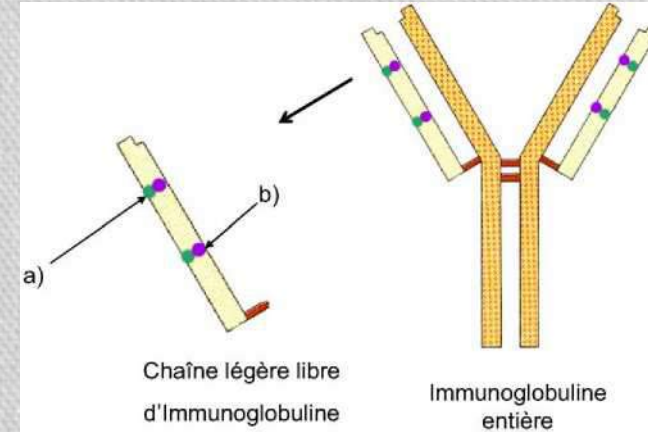
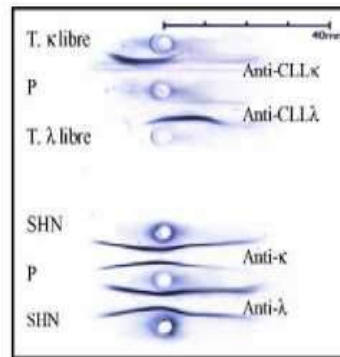


Fig. 1. Identification ou dosage des chaînes légères d'immunoglobuline.
a : épitopes reconnus par les anticorps antichaînes légères « libres et/ou liées ».
b : épitopes reconnus par les anticorps antichaînes légères « libres » uniquement. Ces anticorps reconnaissent des déterminants antigéniques masqués lorsque l'immunoglobuline est entière.

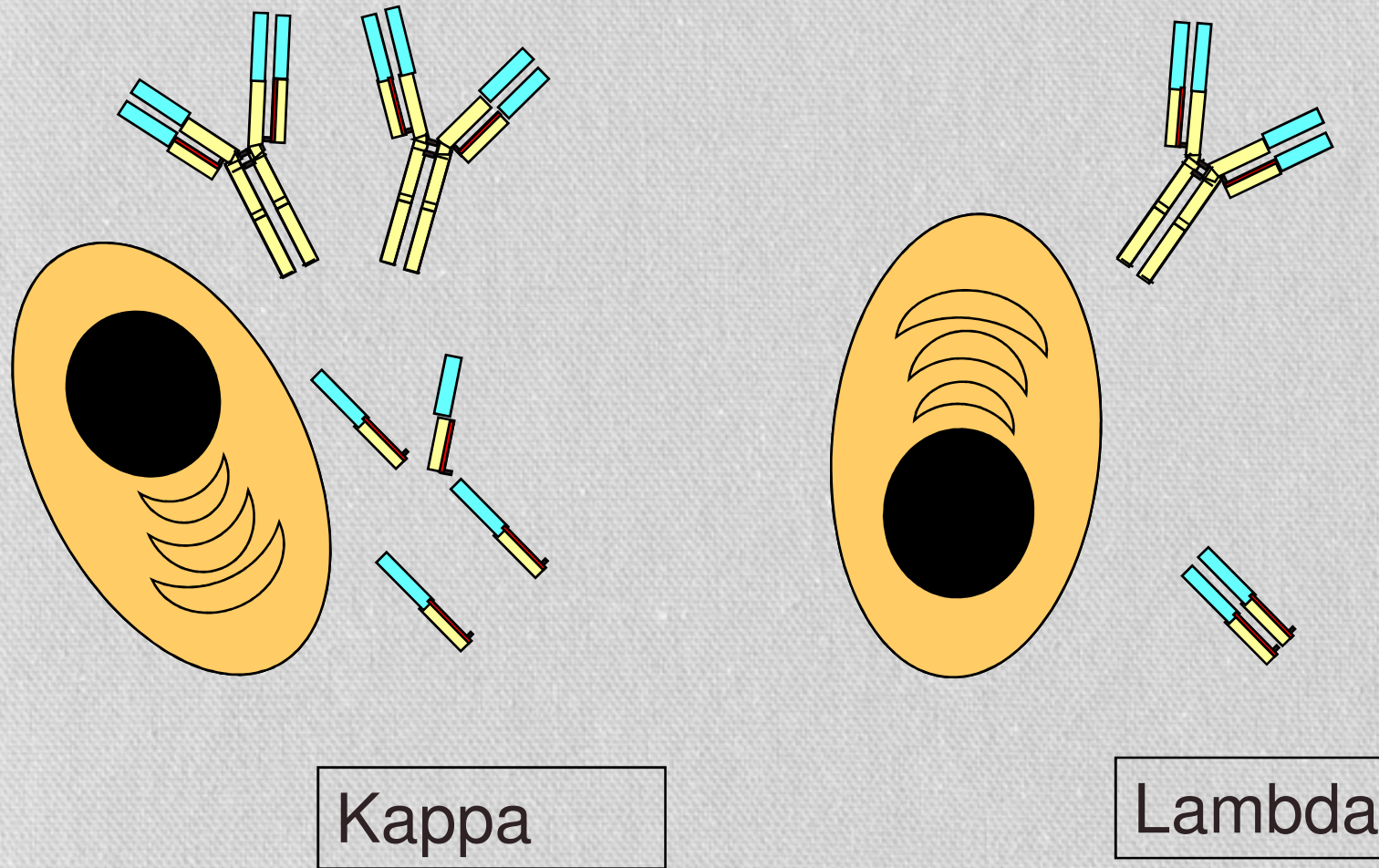
Fig. 2. Techniques utilisées au laboratoire pour la recherche et l'identification d'une immunoglobuline monoclonale. Exemple de l'étude d'un sérum contenant des chaînes légères libres lambda monoclonales.

a : absence d'anomalies décelables à l'électrophorèse.

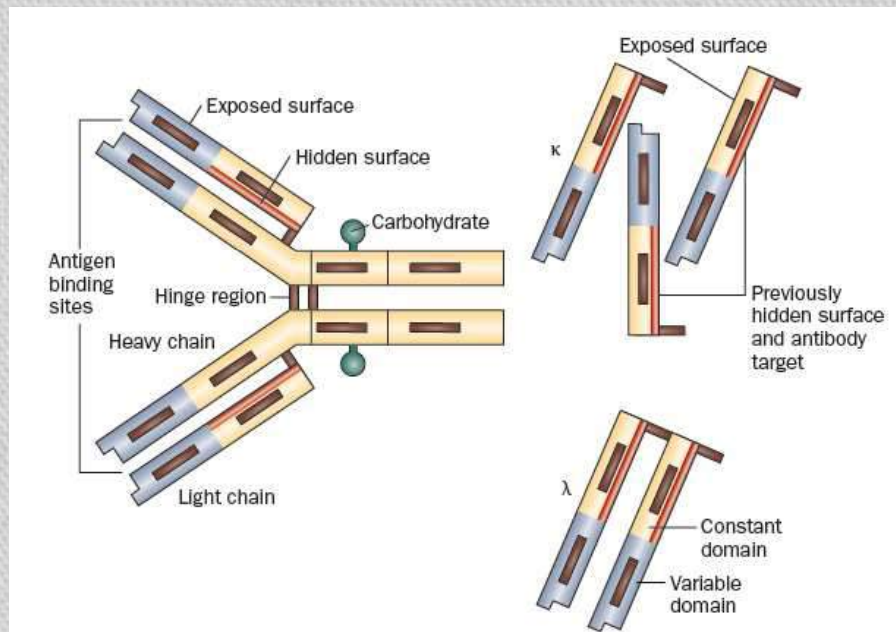
b : présence d'une anomalie avec l'antisérum antilambda « libres et liées ». Identification des chaînes légères libres sur une autre immunofixation avec les antisérums anti-IgD, anti-IgE et anti-CLL lambda.

c : légère anomalie visible avec l'antisérum antichaînes légères libres lambda (anti-CLL X) et antichaînes légères lambda libres et liées (anti-X). T = témoin. P = patients. SHN = sérum humain normal.

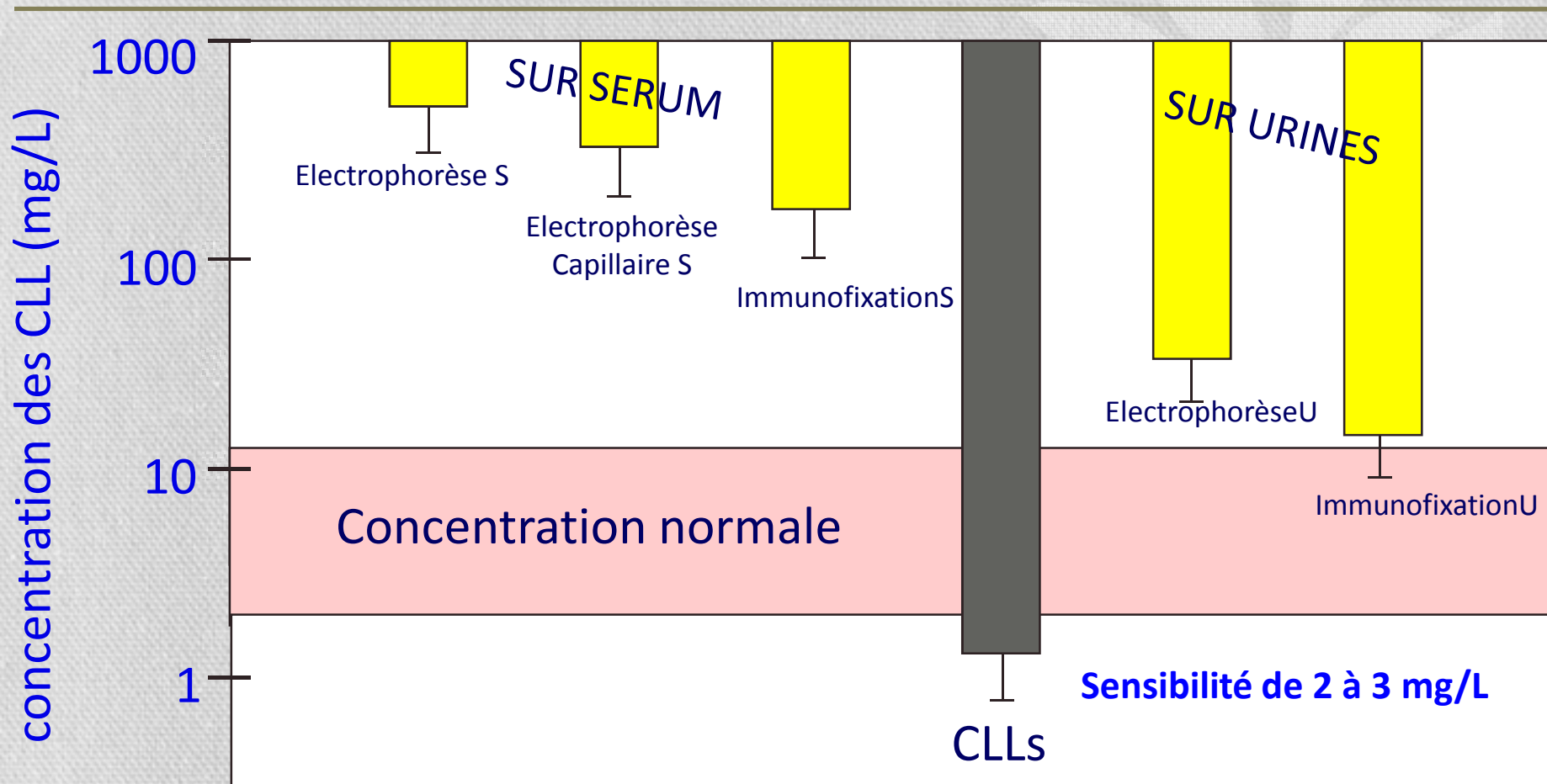
Dosage des chaînes légères libres sériques



- **Seuil de détection:**
 - Electrophorèse: 0,5g/L
 - I.E.:150mg/L
 - Test Freelite: 10 à 40 mg/L
- **Valeur normale:** rapport 0.26 à 1.65.
- **Intérêt:**
 - Amylose AL : 99% Surveillance du myélome;
 - MGUS;
 - Dc du myélome à chaînes légères;
 - Dc du myélome oligo-sécrétant.



SENSIBILITE



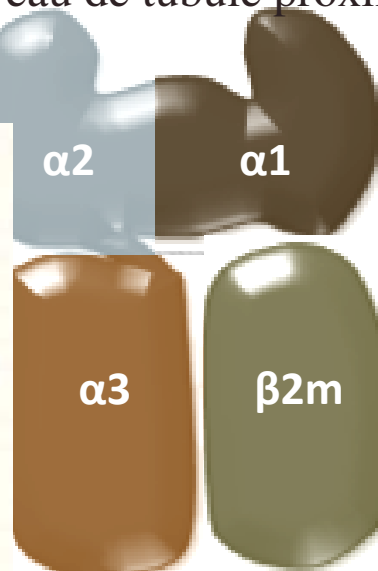
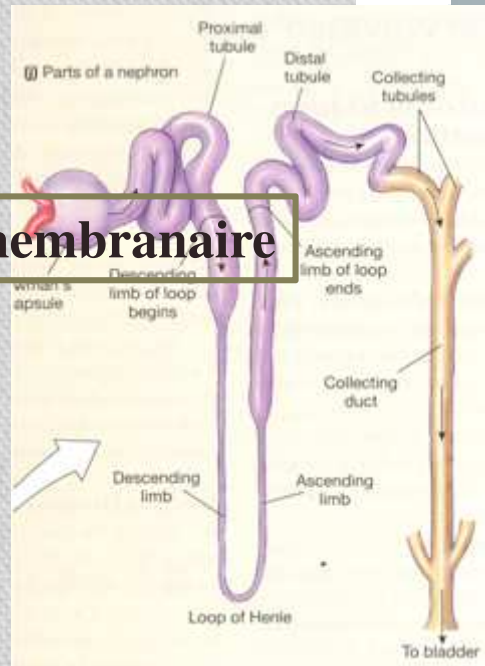
*Meilleure sensibilité
Pas d'influence de la fonction rénale*

β 2-microglobuline:

- Polypeptidique de 11,8 kDa, formé de 99 a.a
- Sécrétée par les cellules nucléées de l'organisme
- Codée par un gène non polymorphe localisé sur le chromosome 15
- Demi-vie est estimée à 100 minutes
- Filtration glomérulaire et réabsorption au niveau de tubule proximal

► Existe sous deux formes:

Forme membranaire



Forme soluble

Sang, Urines et LCR

CMHI

B2-microglobuline: Intérêts:

→ **Marqueur** tumoral et **index d'évolutivité** et de **pronostic** dans différentes maladies.

Dans les pathologies rénales :

- β -2M urinaire est un marqueur de tubulopathie;
- β -2 microglobuline sérique:
 - est fonction de la filtration glomérulaire;
 - pourrait permettre une évaluation des fonctions rénales chez le fœtus;
 - s'accumule au cours de la progression de l'insuffisance rénale chronique;
 - impliquée dans la pathogénie de l'amylose des dialysés.
 - reflète la masse tumorale.

Remarque:

Non interprétable en cas d'atteinte rénale.

Albuminémie:

- Paramètre inverse du taux de l'IL6 et de la CRP;
- Taux de l'IL6 est un index de prolifération des cellules médullaires.

Stade	Définition	Survie médiane (mois)
I	$\beta 2m < 3,5 \text{mg/L}$ et albumine $\geq 35 \text{g/L}$	62
II	Ni stade I, ni stade III	44
III	$B2m \geq 5,5 \text{mg/L}$	29

Définition des stades de l'International Staging System (ISS) et impact sur la survie

- **Maladies des chaînes lourdes:**

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

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

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

- **trois types:**

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

maladie des chaînes lourdes gamma: présentation de type lymphome

maladie des chaînes lourdes mu: très rares



CONCLUSION

Les gammopathies monoclonales sont en constante augmentation dans le monde en général et en Algérie précisément;

Leur diagnostic repose certes sur des critères cliniques, hématologiques, anatomo-pathologiques mais également sur des critères *IMMUNOLOGIQUES*.

Le rôle de l'immunologiste réside en le diagnostic, l'établissement du pronostic et le suivi des gammopathies monoclonales.

Par conséquent, la collaboration entre médecins et biologistes est nécessaire pour:

- Un diagnostic précoce de la maladie;
- Une prise en charge rapide du malade;
- Un bon suivi.

