

Dysglobulinemie

Dr M.Merrouche

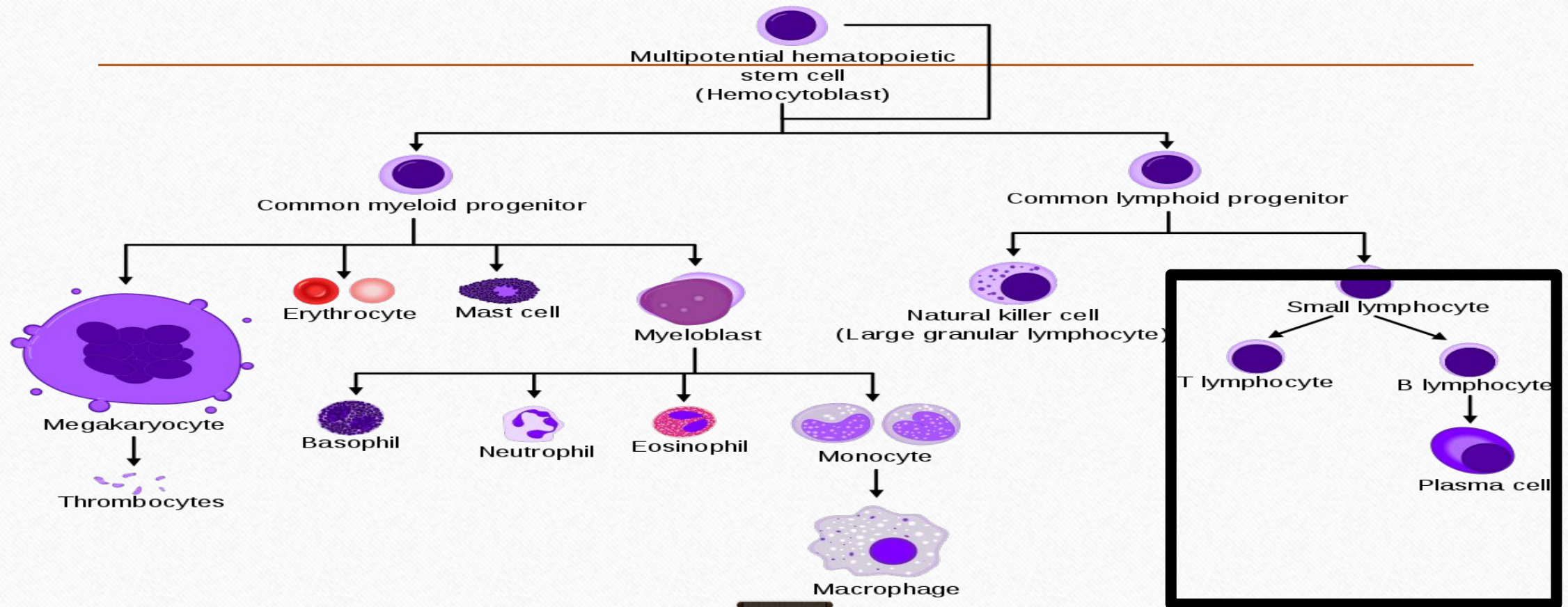
Plan

- Généralités
- Rappels physiologiques
- Myélome multiple:-Définition
 - Intérêt de la question
 - Physiopathologie et etiopathogenie
 - Clinique
 - Examens complémentaires
 - Formes clinique
 - Diagnostic différentiel
 - traitement
- Conclusion

Généralités

- Les dysglobulinémies ont une augmentation monoclonale d'une immunoglobuline.
- Elles se divisent en deux groupes :
- Dysglobulinémies malignes
- Dysglobulinémies bénignes ou gammopathie
- Les deux dysglobulinémies les plus connues sont **Myélome multiple (Maladie de Kahler) Maladie de Waldenström**

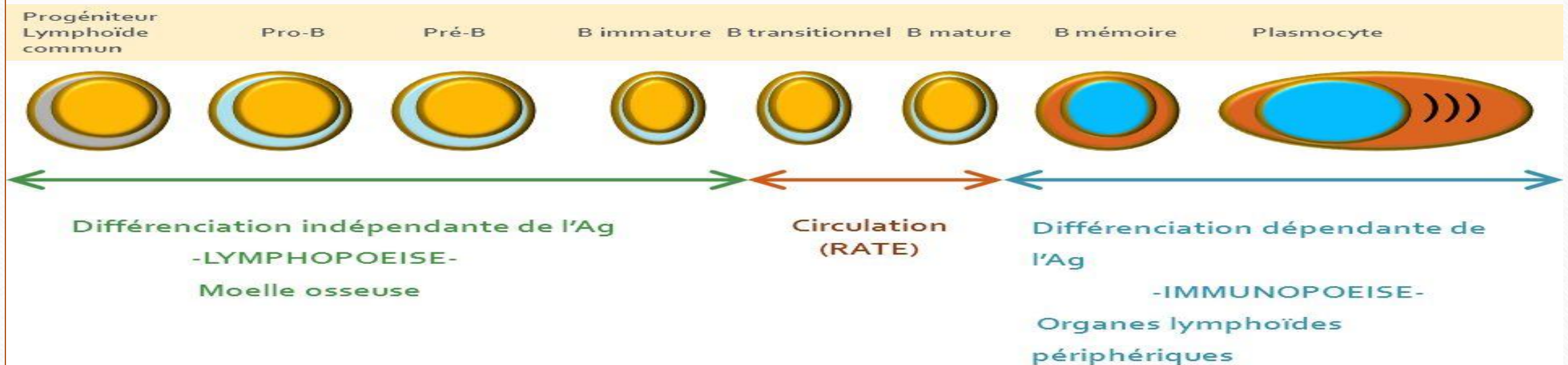
Rappel physiologique



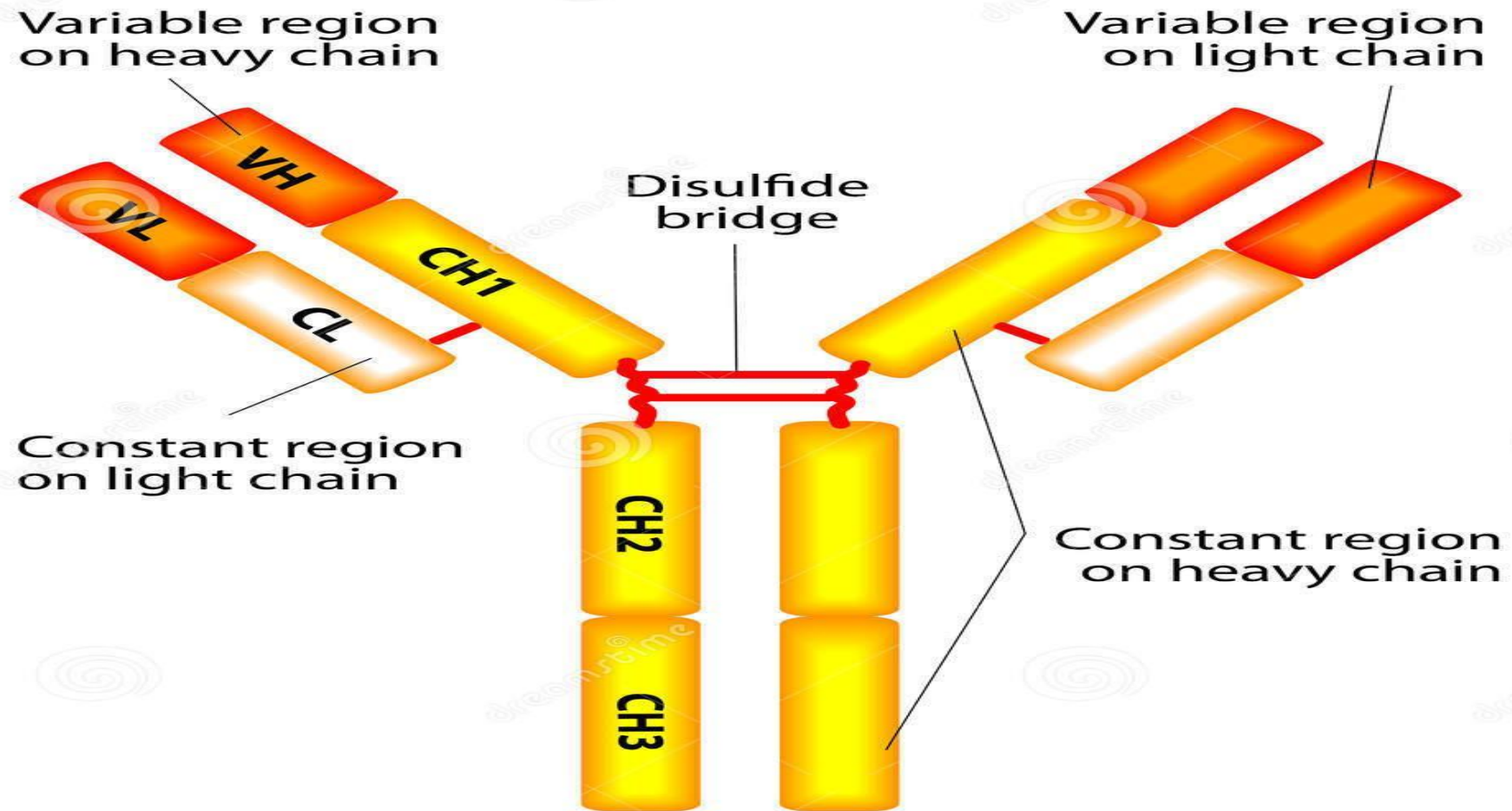
Lymphopoïèse

Lymphocytes B

Ontogénie des lymphocytes B



IMMUNOGLOBULIN



Myélome multiple ou maladie de Kahler

Dysglobulinémie la plus fréquente

Définition

- Le myélome multiple ou maladie de Kahler est une hémopathie maligne rentrant dans le cadre des syndromes lympho-prolifératif chronique, caractérisée par :
 - développement d'un clone plasmocytaire malin envahissant la moelle osseuse; parfois extra médullaire).
 - ce clone secrète des immunoglobuline monoclonale (complète ou incomplète « chaines légères ») ; très rarement non sécrétant.

Intérêt de la question

1- Historique :



L'histoire du myélome... et de son traitement (2)

1939 : mise en évidence d'un pic de protéines dans le sang par électrophorèse



- 1958 : PREMIER TRAITEMENT EFFICACE : le melphalan
- 1962 : prednisone
- 1969 : MP (melphalan-prednisone)
→ Traitement standard pendant des décennies
- 1972 : prix Nobel de physiologie/médecine à R. Porter et G. Edelman pour leur découverte de la structure des immunoglobulines (anticorps)
- 1975 : classification diagnostique Durie-Salmon (différents stades du myélome)



Gerald M. Edelman
(1929 -)

Rodney R. Porter
(1917 - 1985)



Dr. Sydney Salmon

- **2-épidémiologie :**

*Le myélome multiple représente 1% des cancer et 13% des hémopathies malignes.

La 2eme hémopathie maligne après les lymphomes en Algérie.

*Incidence 5,6cas/100,000H/ans(pays développés); en Algérie l'incidence est de 2,6/100,000H/an en 2022

*Age médian est entre 65-72ans avec pic de fréquence de 65ans

*Prédominance masculine avec sexe ratio 1,1-1,5

Facteurs de risque :

- Rôle des radiations ionisantes.
- Professions les plus exposés sont les agriculteurs.
- Plusieurs cas familiaux ont été décrits.

Physiopathologie et étiopathogénie

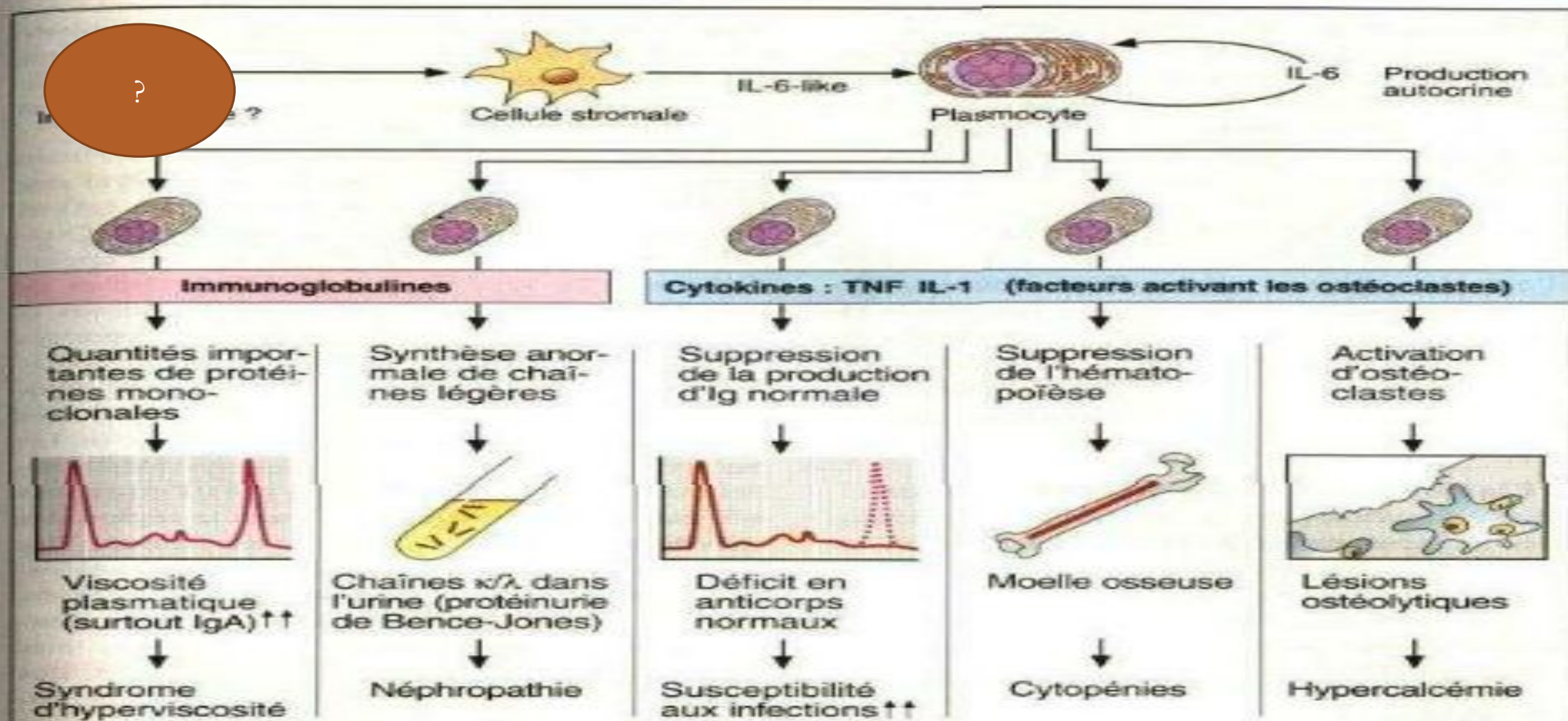
- Les plasmocytes sont des lymphocytes B post germinatifs. **Des anomalies génétiques multi étapes (t(4;14), t(11;14), délétion ch 13 ou 17p) et des changement du micro environnement médullaire sont a l'origine de transformation maligne de ces cellules.**
- **Conséquence de la prolifération plasmocytaire:**
 - ***osseuse** : résorption osseuse par activation ostéoclaste(destruction osseuse) et inhibition des ostéoblaste; par le plasmocytes malin par l'intermédiaire du système OPG (RANK/RANK-L) , et multiples cytokines; d'où ostéolyse et hypercalcémie .
 - ***hématologique**: diminution des cellules hématopoïétique normale par étouffement de la MO et inhibition des cellules souche par cytokine.

***sécrétion d'immunoglobuline monoclonale:** (portant une chaîne κ ou λ) et diminution des autres Ig responsable de trouble **de l'immunité humorale** d'où tendance aux infections; signes hyperviscosité, troubles de l'hémostases.

***atteinte rénale:** tubulopathie ou glomérulopathie par dépôt Ig ou chaînes légères, déshydratation, infection, hypercalcémie; médicaments antalgiques (AINS)

Rôle des cytokines et microenvironnement médullaire: IL6 est le facteur de croissance et de survie des plasmocytes malins, sa production est augmentée dans le myélome multiple

Myélome multiple



A. Physiopathologie du myélome multiple

Clinique

- **Circonstance de découverte:**

- manifestation osseuse au premier plan: douleurs osseuses(80% des cas), fractures pathologique

- syndrome anémique+++

- altération de l'état général , infection pulmonaire, hypercalcémie, insuffisance rénal aigue.

Tableau clinique

- Le plus souvent symptomatique:
 - douleurs osseuses** intense, permanâtes, avec recrudescence nocturne; rebelle aux antalgiques , **siège axial(rachis, cotes, bassin)** ; fractures pathologiques, tumeurs osseuses (**plasmocytome**).
 - signes généraux**: fièvre nocturne, sueurs nocturne amaigrissement(signes de mauvais pronostic)
 - syndrome anémique, syndrome hémorragique
- Syndrome tumoral rare (SPM, HPM rarement ADP)
- signes hypercalcémie: nausée, soif, constipation, troubles de la conscience.

Examens complémentaires

A- Biologie:

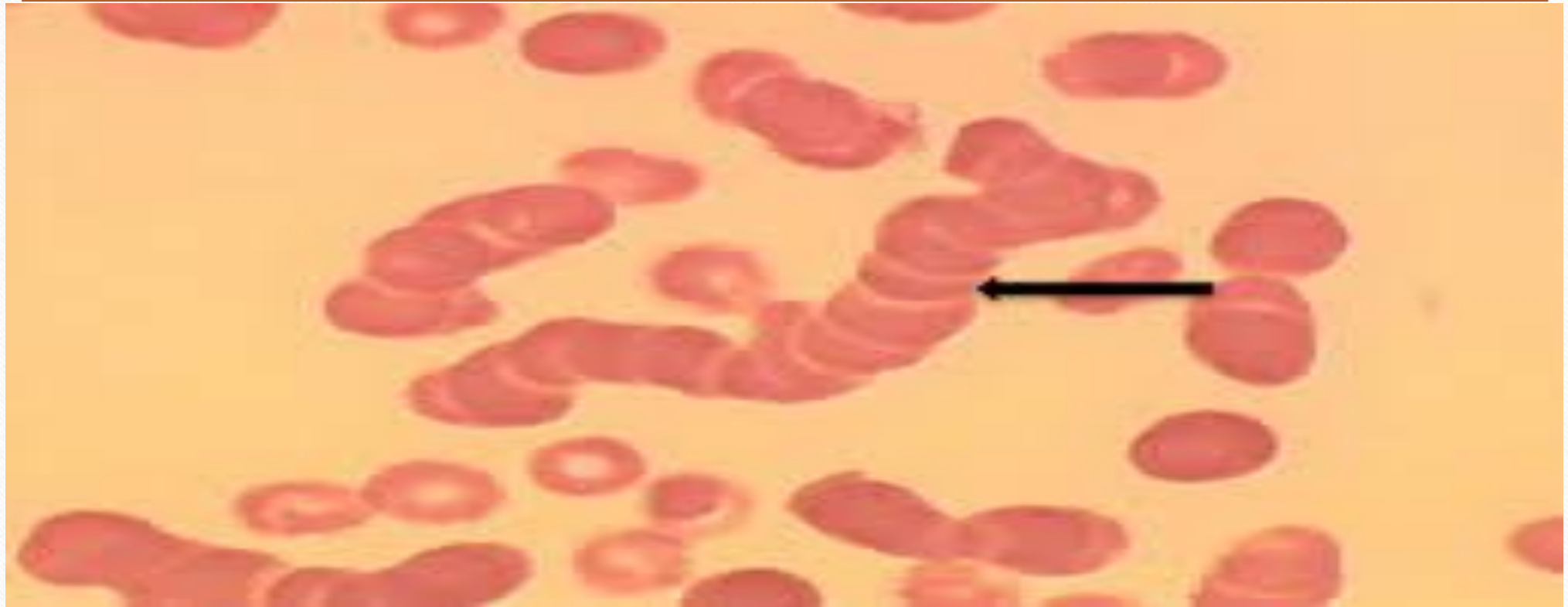
Hémogramme :

- Retrouve une anémie normochrome normocytaire arégénérative dont les causes sont variable: insuffisance médullaire , déficit en EPO(Ice rénale, hémodilution ou AHAI)
- Leucopénie et thrombopénie

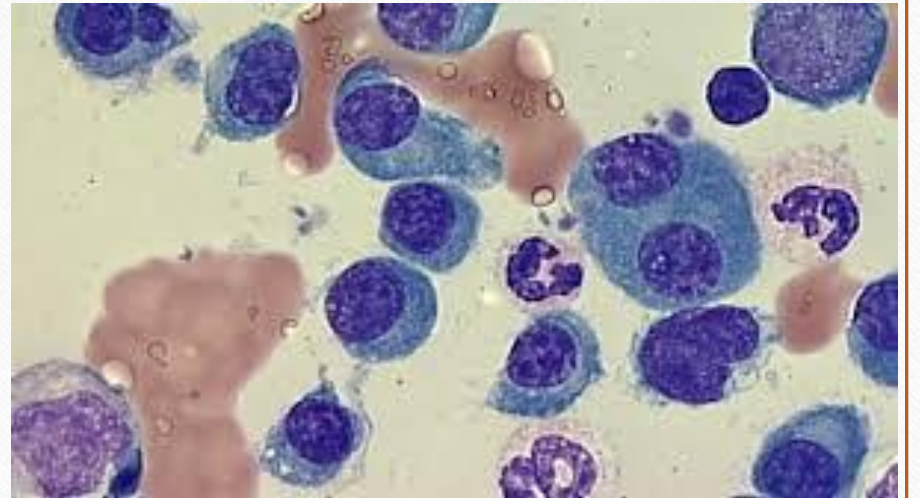
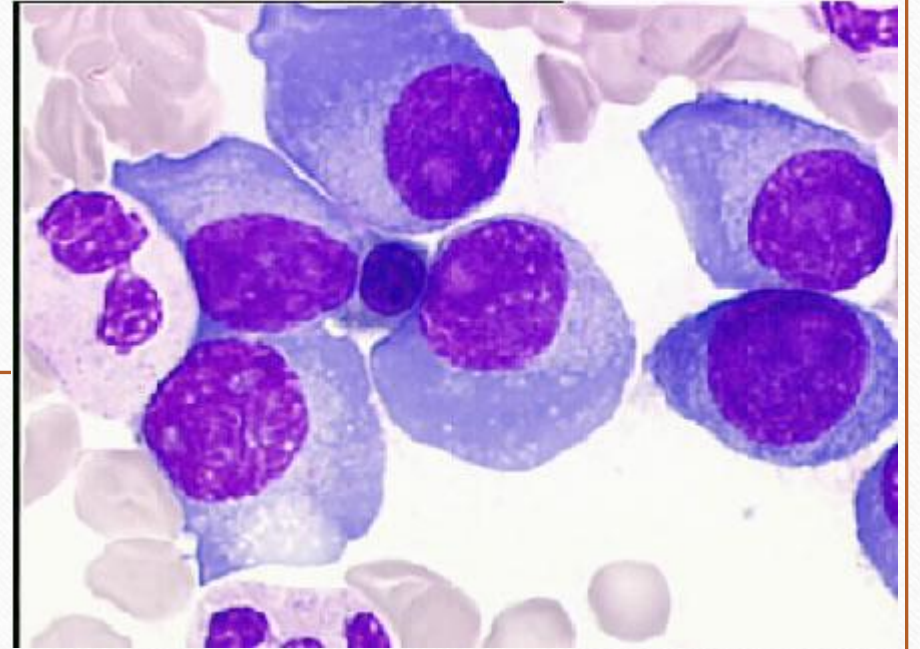
Frottis sanguin: GR: rouleaux érythrocytaire, plasmocytes circulant (rare)

Frottis sanguin

GR en rouleaux

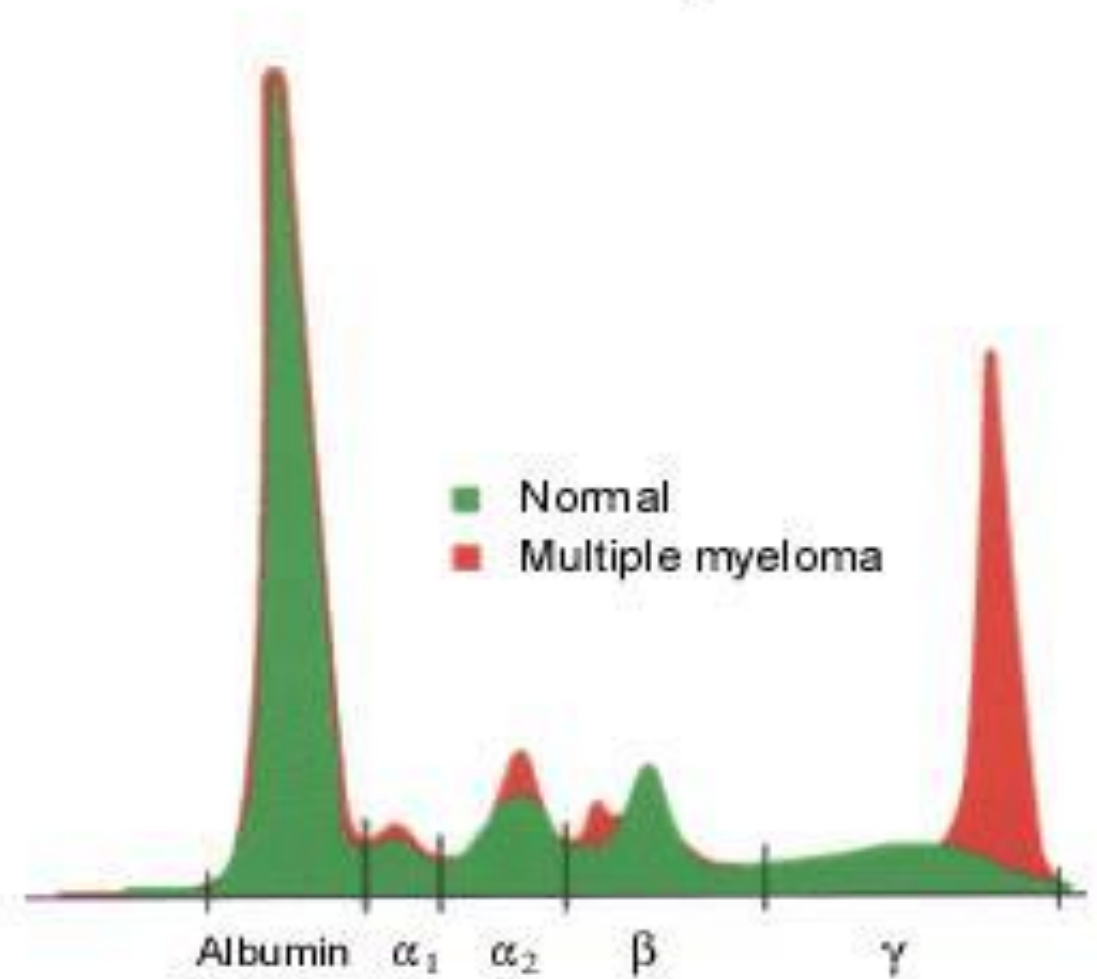


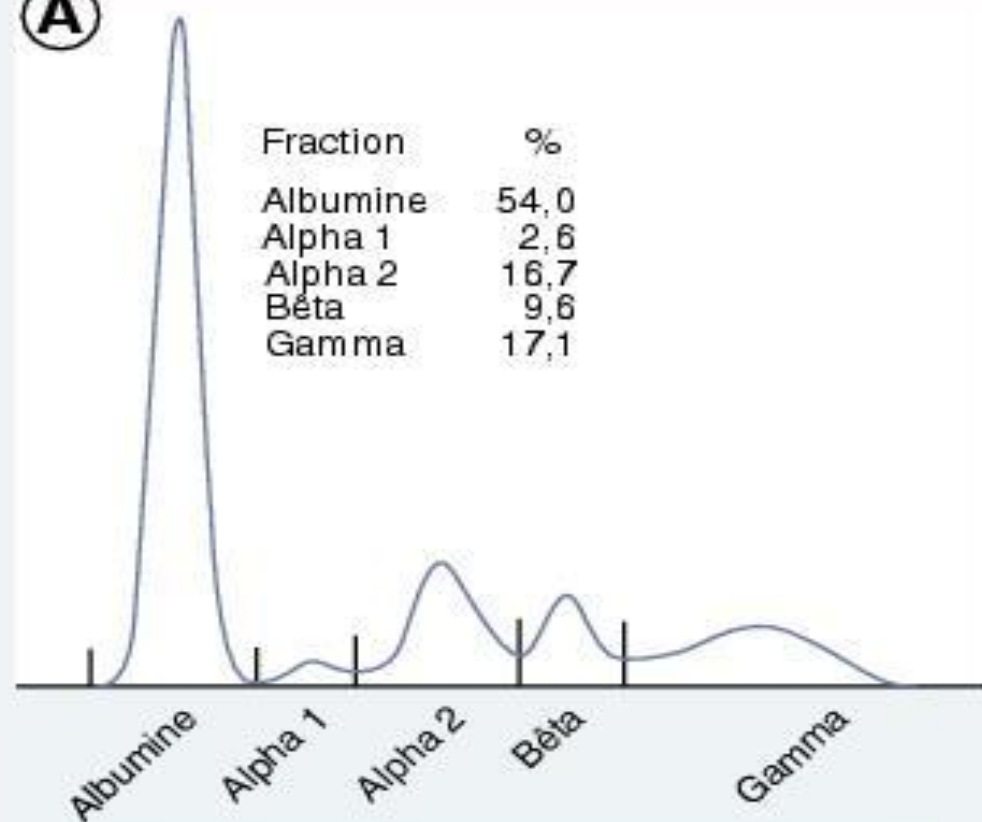
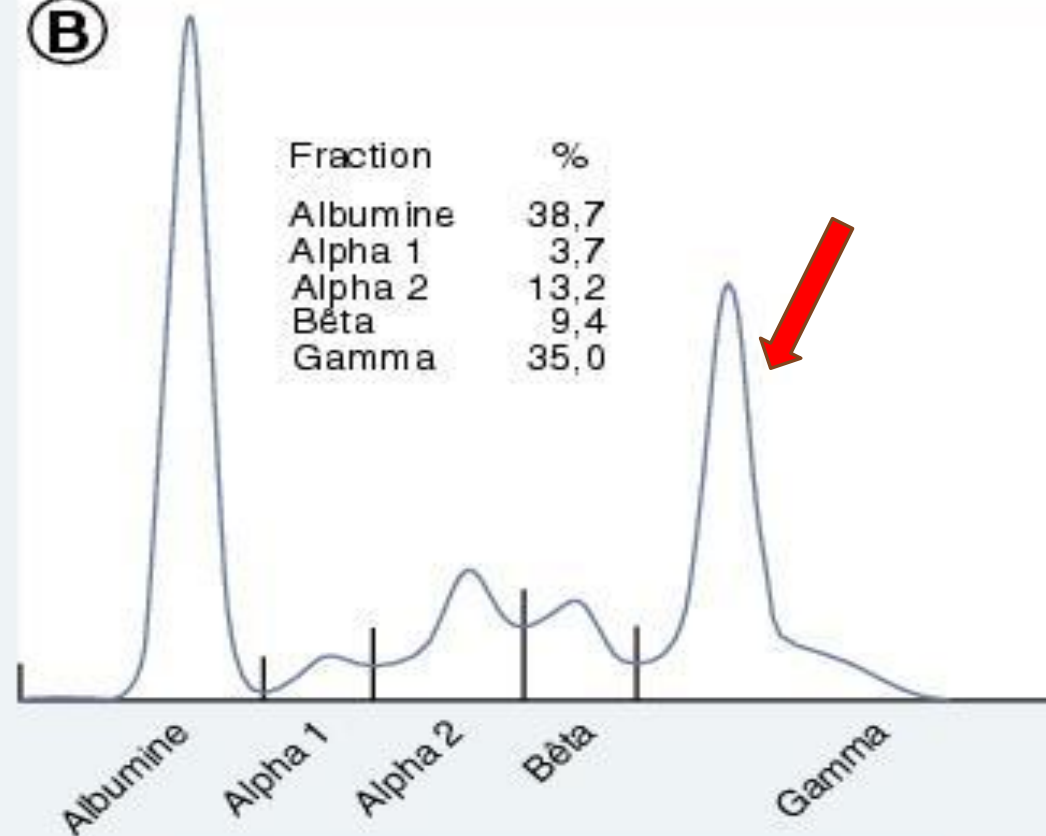
- **Médullogramme: examen capital**
 , os mou , m.e.e infiltration
plasmocytaire $\geq 10\%$ (plasmocytes
de morphologie normale ou
dystrophiques)



- Vs: accélérée en général > 100 la 1ere heure.
- Taux de protides totaux élevé
- Electrophorèse des protéine : pic monoclonal (a base étroite somment pointue)

Serum Protein Electrophoresis



A**B**

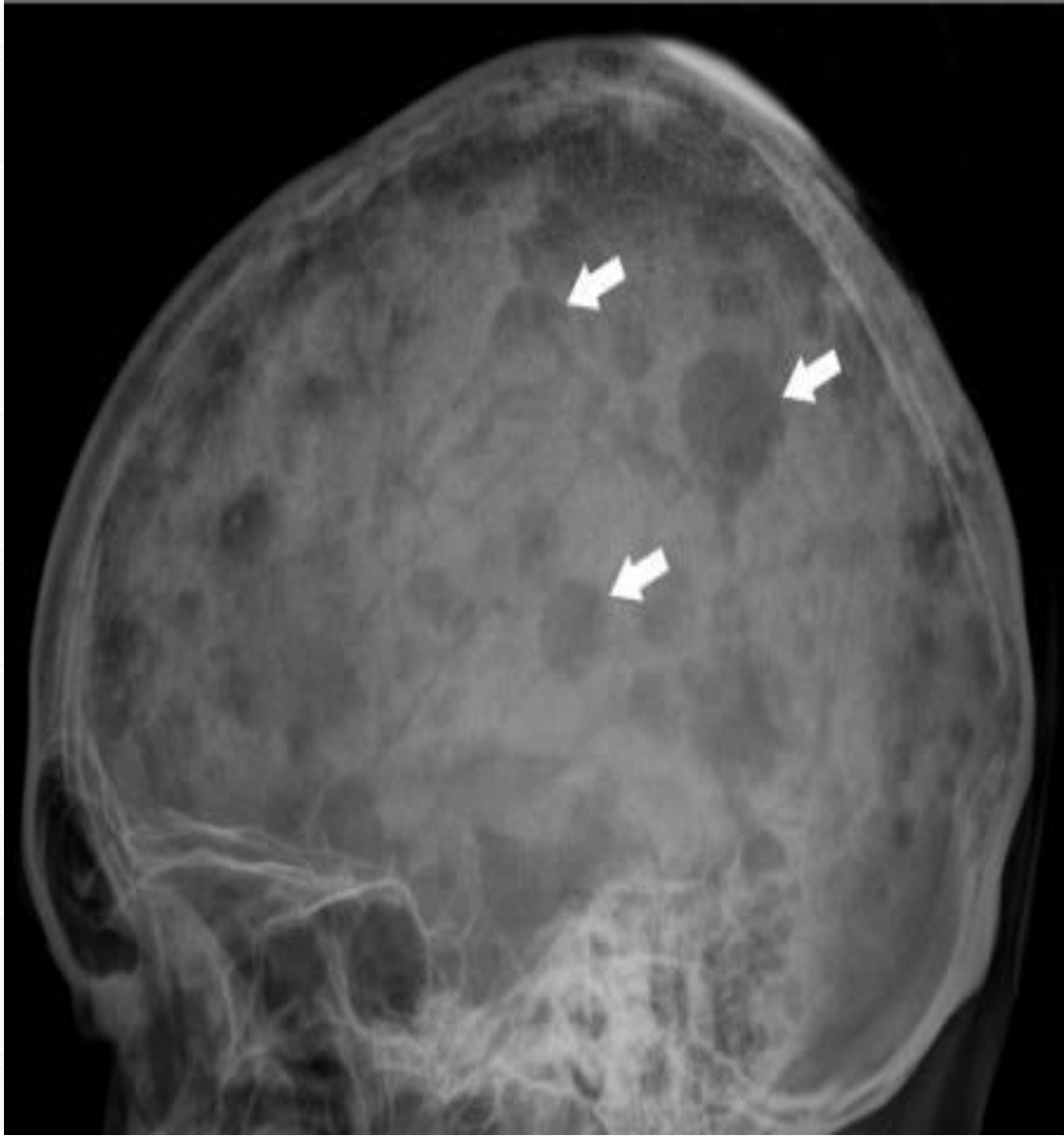
-
- **Immun fixation** : relevé le type Ig monoclonale (IgG, IgA,Ig E ou Ig D)
 - **Dosage des chaines légères sérique ou urinaire.**
 - **Protéine de PBJ** dans les urines
 - **Autres** : urée, créatinine, calcémies bilan d'hémostase, ionogramme sanguin, LDH, beta 2 microglobuline.

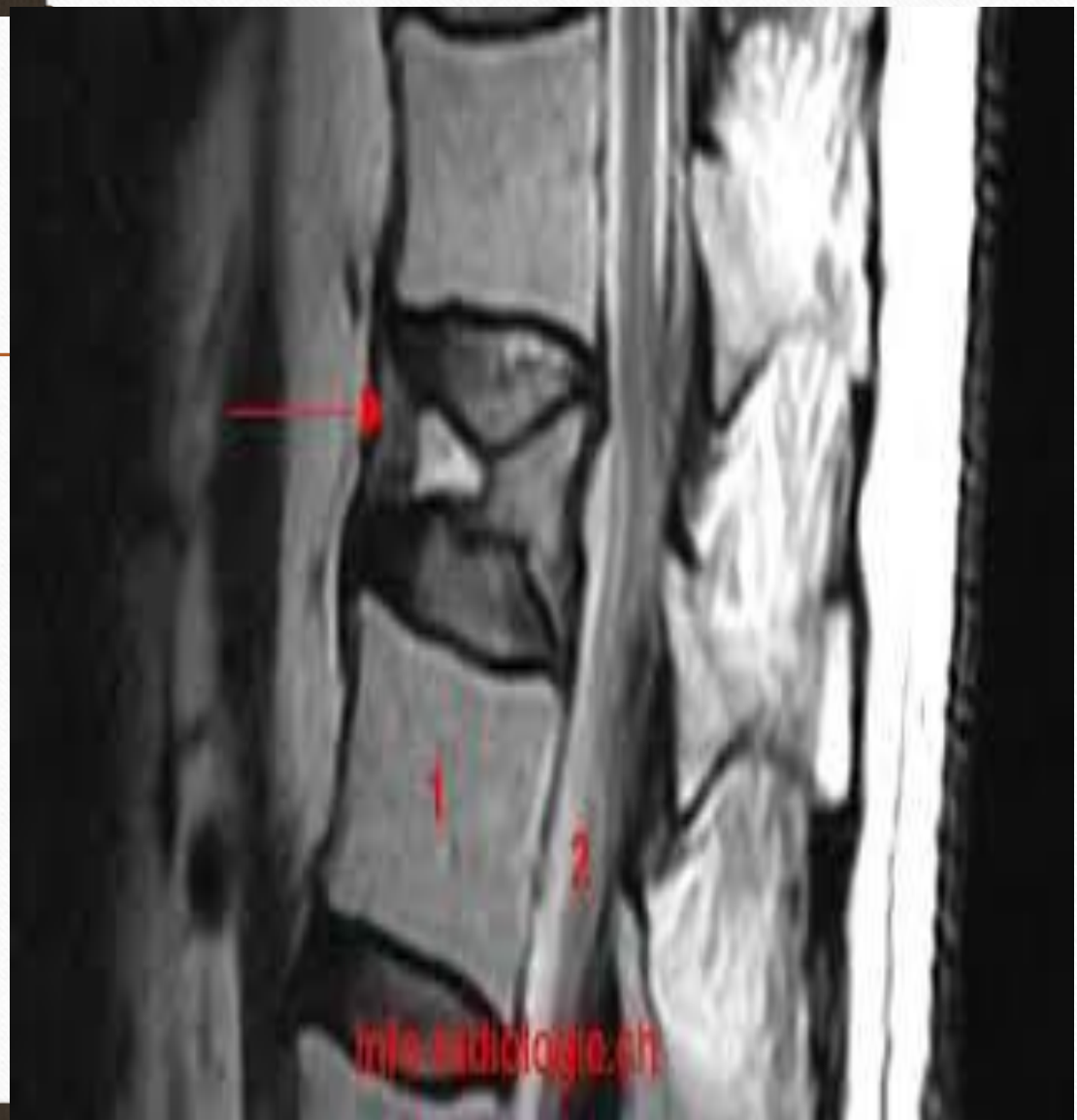
Radiologie

- **Radiologie standard:**

R(x) crane face et profil, rachis cervico-dorso-lombaire, bassin face, gril costal, on peut retrouver:

- absence de lésion osseuse
- lésion condensante (rare)
- déminéralisation osseuse diffuse
- lacune a l'emporte pièce
- tassement vertébraux
- tumeurs osseuses lytiques





-
- Autres :
 - TDM rachis ou IRM du rachis+++ (systématique a la recherche d'une compression médullaire)

Évolution et complications

Sans traitement : l'évolution sera emmaillée de complications représentées par:

- **infections** : fréquentes , cause de décès le plus souvent , surtout pulmonaire
- **insuffisance rénale** : peut passer à la chronicité
- **hypercalcémie** : grave si dépasse 130mg/l
- **Complications osseuses** : fractures pathologique, tassement vertébraux, compression médullaire avec épidurite.

-
- **Syndrome d'hyerviscosité:** lié à l'importance du pic monoclonal.
Les principales manifestations sont :

Neuropsychiques : céphalées, vertiges, syndrome confusionnel, voire coma

Oculaires : diminution de l'acuité visuelle

Nécessite un traitement d'urgence par plasmaphérèses

Sous traitement la maladie reste chronique et non guérissable

Formes cliniques

- Formes asymptomatiques(myélome indolent)
- Formes symptomatiques
- Formes particulière:
 - plasmocytome isolé
 - rénales
 - Neurologique: compression médullaire, méningite ,poly neuropathie, sd de POEMS

-
- **Formes hématologique:** Anémique, pancytopénique(mauvais Pc),leucémie a plasm.
 - **Formes immunologique:** myélome aIgG(55%), IgA(10-25%), IgM(rare), a chaines légères(10%) , et non sécrétant
 - **Formes évolutive:**
 - *myélome multiple indolent (Smouldering Myeloma)
 - *myélome multiple symptomatique ou actif

Critères diagnostic selon IWMG 2014

Rq : la plasmocytose médullaire clonale doit être établie par immun marquage a la PBO ou cryométrie en flux au Médullogramme

Myélome multiple indolent	Myélome multiple symptomatique
Protéine monoclonal sang >30g/l Ou Protéine monoclonal urinaire \geq 50mg Ou Plasmocytome médullaire entre 10-60%	Plasmocytome médullaire 10% Ou biopsie osseuse en faveur d'un plasmocytome
Absence d'évènement lié au MM -absence critères CRAB -plasmocytome clonale <60% -ratio CCL impliquée/CCLnon impliquée inf100 - \leq 1 lésion focale a IRM	Et : un évènement lié au myélome -critères CRAB -plasmocyte clonale 60% -ratio CCL 100 -1 lésion focal a IRM

Critères du CRAB

- C: calcémie $\geq 110\text{mg/l}$
- R: (rein) créatinine $> 20\text{mg/l}$ ou clairance créatinine $< 40\text{ml/min}$
- A:(anémie) Hb $< 10\text{g/dl}$
- B: 1 ou plusieurs lésions ostéolytiques sur RX standard, TDM, ou IRM

-
- **Formes pronostic: le pronostic du myélome multiple dépend de plusieurs facteurs, les principaux facteurs de mauvais pronostic sont:**
 - Age >65ans
 - Forte masse tumorale(plasmocytose élevée, lésion lytique étendues, atteinte rénale, anémie et thrombopénie hypercalcémie)
 - CRP et LDH élevés
 - Présence d'anomalie chromosomique t(4;14) , délétion 17p, délétion 13q
 - Résistance au traitement

Le pronostic est basé sur la classification de Salmon et Durie et IPSS

Stade/masse	Hb	Calcémie	Lésions osseuses	Composé monoclonal
Stade I	> 10g/dl	≤120 mg/l (2,4mmol/l)	Score 0 ou plasmocytome solitaire	Ig G <50g/l Ig A < 30g/l Ch,lég <4g/24h
Stade II	8,5-10 g/dl	-	Score 1-2	Ig G 50-70 g/l Ig A 30-50g/l Ch.lég 4-12g/l
stadeIII	<8,5g/dl	>120mg (>3mmol/l)	Score 3	Ig G > 70g/l Ig A >50g/l Ch. lég > 12g/24h

Suite de la classification Salmon et Durie

- Si le taux de créatinine $< 20\text{mg/l}$ = stade A
- Si créatinine $> 20\text{mg/l}$ = stade B
- Score osseux : 0: absence de lésions osseuses
 - 1: ostéoporose
 - 2: lésions osseuses lytiques
 - 3: lésions destructives étendu et fracture

Score ISS « international scoring system »

Stade I	albuminémie $\geq 35\text{g/l}$	Beta 2 micro $< 3,5$	Suivie 62mois
Stade II	albuminémie $< 35\text{g/l}$	Beta 2micro 3,5-5,5	Survie 44 mois
Stade III	Quelque soit le taux	Beta 2 micro $> 5,5$	Survie 29mois

*** Forme particulières:** POEMS syndrome (associant poly neuropathie, organomégalie, endocrinopathie, myélome multiple, atteinte cutanée=

Diagnostic différentiel

A/ devant signes osseux:

- ostéoporose sujet âgé ou sous corticoïdes
- lacunes osseuses : hyperparathyroïdie
- métastase cancer ostéophile

B/ devant un pic monoclonal:

- maladie de Waldenstrom :infiltration lymphoplasmocytaire avec pic a IgM
- MGUS gamopathie monoclonal bénigne (précède le myélome ou Waldenstrom)

-
- **C/ devant une plasmocytose (réactionnelle):** infections bactérienne, cirrhose hépatique, connectivite, autres cancer.

Traitement

- **But du traitement:**

- prolonger le survie patient par un traitement anti tumoral
- améliore la qualité de vie du patient par un traitement symptomatique
- lutter contre les complication

Traitement symptomatique

- **Antalgiques** :selon paliers de L'OMS , radiothérapie antalgique, biphosphonate
- Transfusions en sang et plaquettes
- Traitement hypercalcémie (hyperhydratation saline corticoïde et biphosphonate)
- Traitement insuffisance rénale (hémodialyse)
- Traitement des infections
- Traitement des complications neurologiques(radiothérapie, laminectomie)

Traitement de fond

- Poly chimiothérapie associant nouvelle molécules (bortézomib, thalidomid.....)
- Abstention en cas de myélome indolent(asymptomatique)!!!!
- Traitement du myélome symptomatique

Chez le sujet jeune (< 65 ans) :

Plusieurs protocoles : VTD, VRD,VCD,VAD, thalidomide-dexamethasone, VD

Autogreffe de la moelle osseuse : patients de moins de 65 ans

Chez le sujet âgé :

Le traitement VMP,VRD,MP,,,

Conclusion

- Le myélome multiple est une hémopathie maligne hétérogène , reste incurable malgré le progrès thérapeutiques
- L'évolution est emmaillés par de nombreuses complications (notamment infectieuse)
- Reste une maladie chronique évoluant par RC-rechute

Maladie de Waldenström

- **Définition**

La maladie de Waldenström (MW) est un syndrome lympho-prolifératif B caractérisé par une infiltration médullaire par des cellules lympho-plasmocytaires et la sécrétion d'une IgM monoclonale.

Son incidence est faible, de l'ordre de 3 cas par million d'habitants. C'est une pathologie du sujet âgé, avec un âge médian de 63 ans au diagnostic

- **Clinique**

Splénomégalie : > 50% cas

Adénopathies : rarement volumineuses

Manifestations hémorragiques : 30 - 50% des cas. Siège : muqueux (rétine, bouche), cutané.

Syndrome d'hyperviscosité sanguine : fréquent. Signes neurosensoriels : céphalées, vertiges, acouphènes

- **Biologie**

Hémogramme : hyper-lymphocytose (30% cas), anémie (fréquente) normocytaire, normochrome (fausse anémie par hémodilution)

Vitesse de Sédimentation : accélérée

Moelle osseuse : infiltration médullaire ≥ 20 % de lymphoplasmyocytes

Electrophorèse des protides : Présence d'un pic étroit monoclonal

Immunoélectrophorèse et/ou immuno-fixation : immunoglobuline type IgM

- **Traitement**

Chimiothérapie : Chlorambucil, Cyclophosphamide, Fludarabine

Plasmaphérèses : pour épurer l'IgM plasmatique : syndrome d'hyperviscosité, complications neurologiques

Gammapathie Monoclonale de Signification Indéterminée(MGUS)

- La gammapathie de signification indéterminée (état pré-myélomateux) est caractérisée par :

Gammapathie monoclonale à taux faible (< 30 g/l)

Patient strictement asymptomatique, la découverte le plus souvent fortuite

Faible plasmocytose médullaire (< 10 %)

Protéinurie de Bence Jones absente

Absence de lésion osseuse associée, d'anémie, d'hypercalcémie, d'atteinte rénale

Evolution vers le myélome ou waldenstrom



Merci