

DYSGLOBULINEMIES

Dr .Moussaoui: Moussaoui_hanan@yahoo.fr

Dr Bouteldja: lyndida@yahoo.fr

Dr Ahmidatou :ahm-hadjira@hotmail.com

Dr: Zerkout: zerkout.sarah@gmail.com

Dr Boumaida: boumaida.i@gmail.com

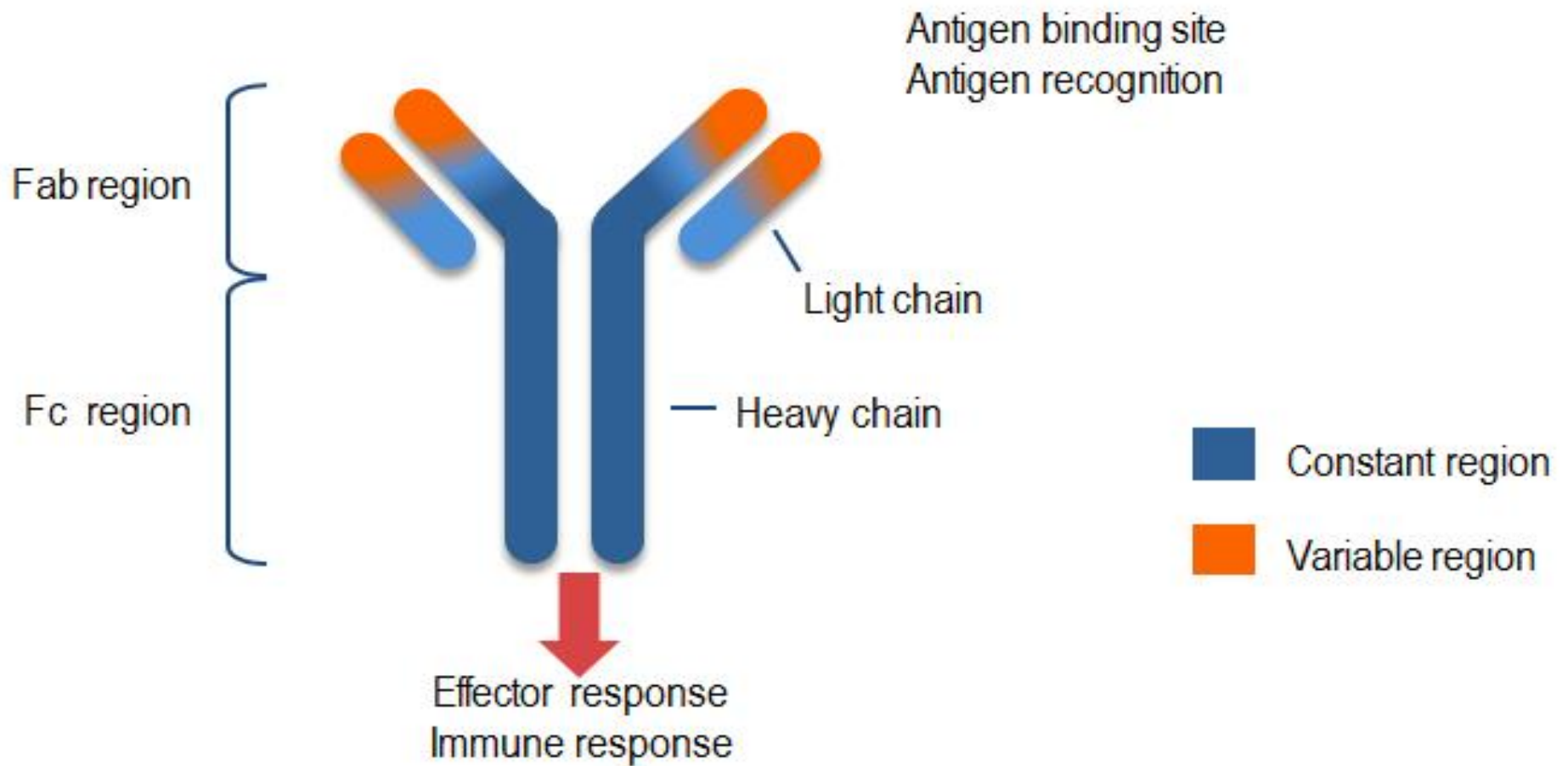
Définition :

Dysglobulinémie ou gammopathie :

- Désordre de la synthèse des immunoglobulines
- Dysglobulinémies monoclonales et polyclonales

Rappel physiologique :

- **Immunoglobuline** : **glycoprotéine** plasma sanguin ,liquides biologiques, sécrétions
- **Synthétisées** : **plasmocytes**
- **Immunité humorale**
- **Structure** : **4 chaines polypeptidiques** identiques **2 à 2 : 2 chaines lourdes** qui définit l immunoglobuline et **2 chaines légères kappa ou lambda** communes pour toutes les immunoglobulines



5 classes d immunoglobulines :

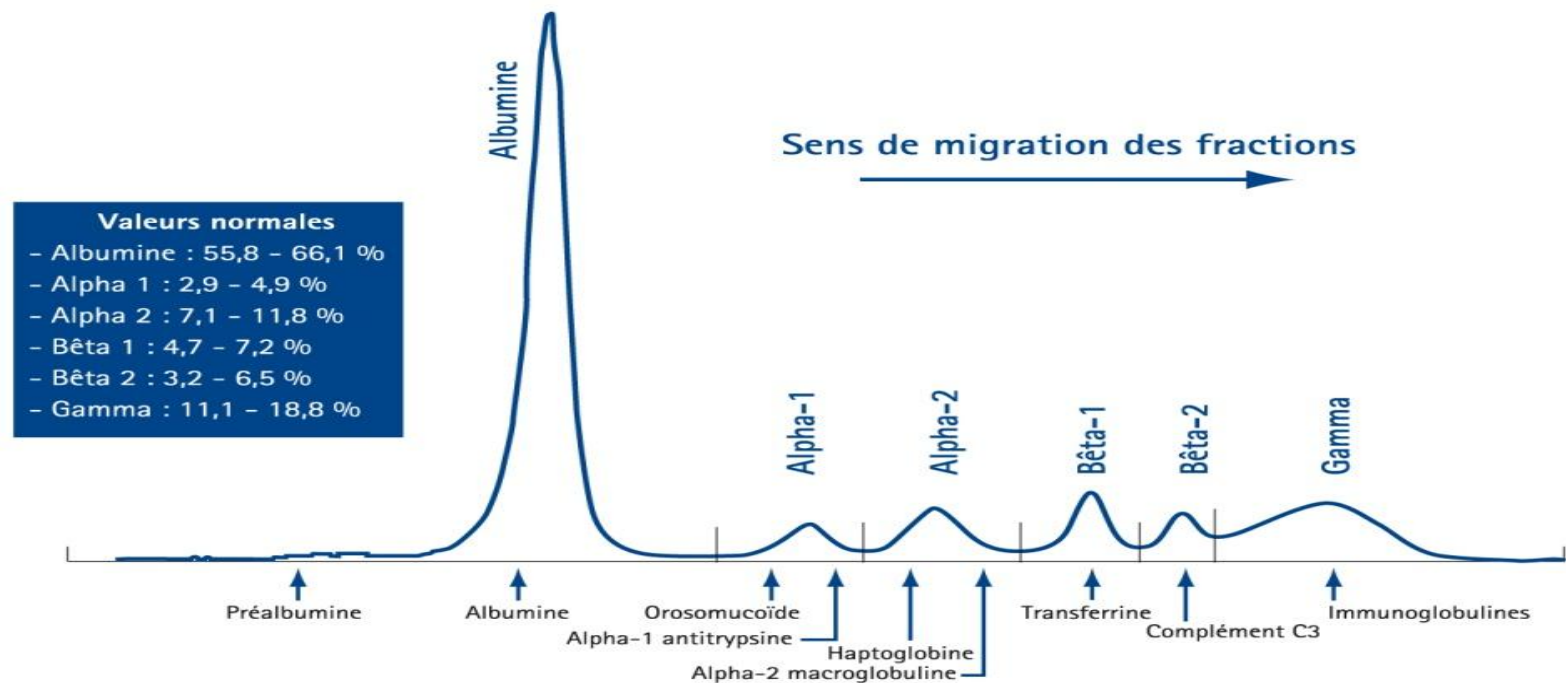
- 2 chaines lourdes: - **IgG** : chaîne lourde Gamma
- **IgM** : chaîne lourde Mu
- **IgA** : chaîne lourde Alpha
- **IgD** : chaîne lourde Delta
- **IgE** : chaîne lourde Epsilon
- 2 chaines légères: Lambda (λ) ou Kappa (κ)

FONCTIONS

- Fonction de connaissance de l'Ag spécifique qui se fixe sur le fragment Fab, une Ig fixe 2 déterminants antigéniques
- Fonction effectrice du fragment FC: fixation du complément après fixation de l'Ag

Méthodes d'étude :

- Electrophorèse des protéines sériques
- Profil normal :



Electrophorèse des protéines sériques
Electrophorèse normale avec zone de migration normale
des principales protéines du sérum.

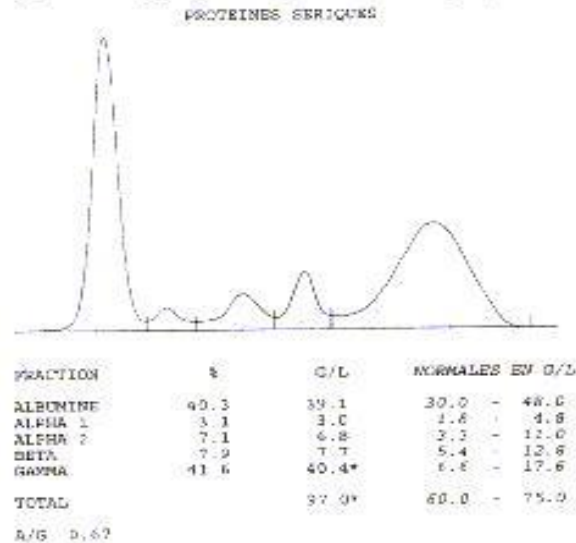
- **Immunofixation des protéines sériques :**
définir les chaînes lourdes et légères d'une immunoglobuline
- **Electrophorèse et immunofixation des protéines urinaires :** rechercher une atteinte rénale et une **protéinurie de Bence Jones** (chaîne légère libre d'Ig)

Classification des dysglobulinémies

Polyclonales

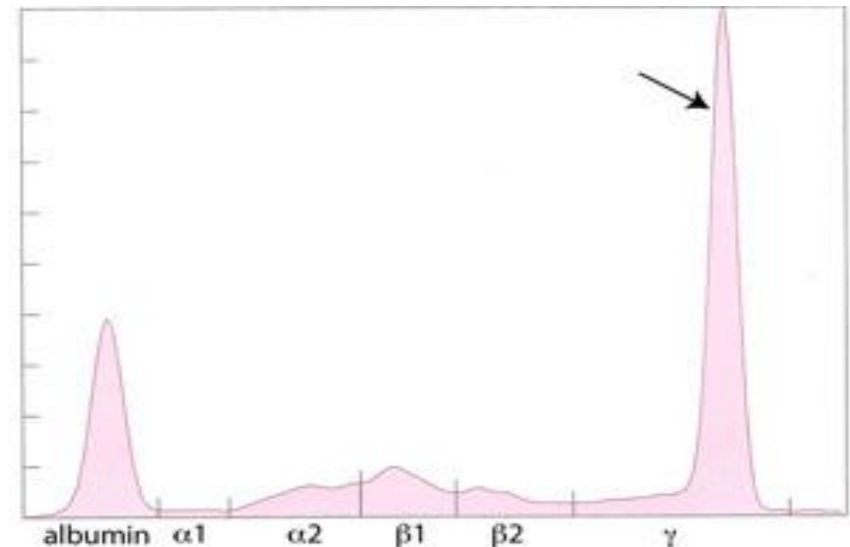
- taux sup à 35g/l en dôme, base large

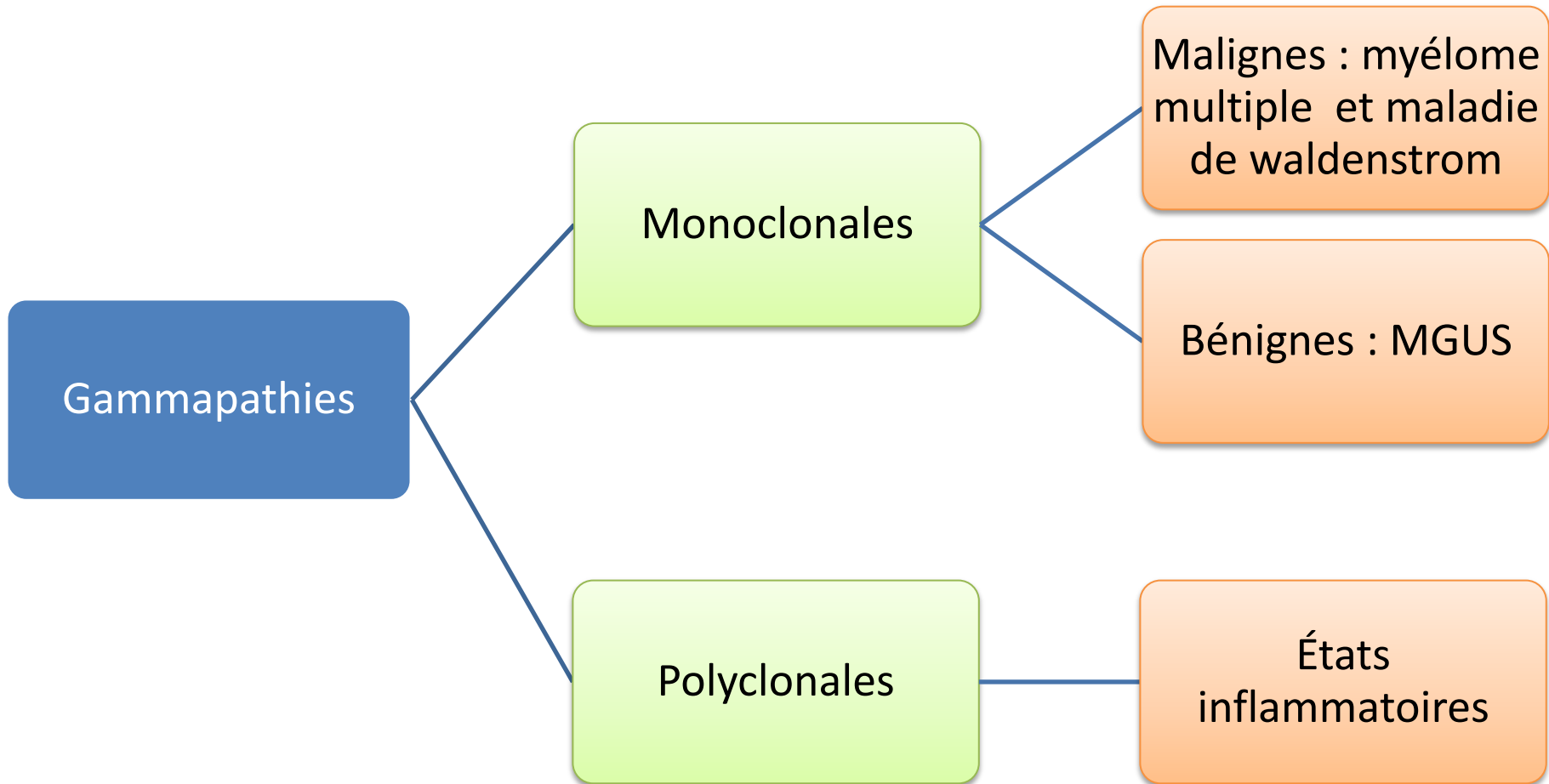
Figure 2 : Hypergammaglobulinémie polyclonale



Monoclonales

- taux sup à 35g/l en pic à base étroite





Myélome multiple ou maladie de Kahler

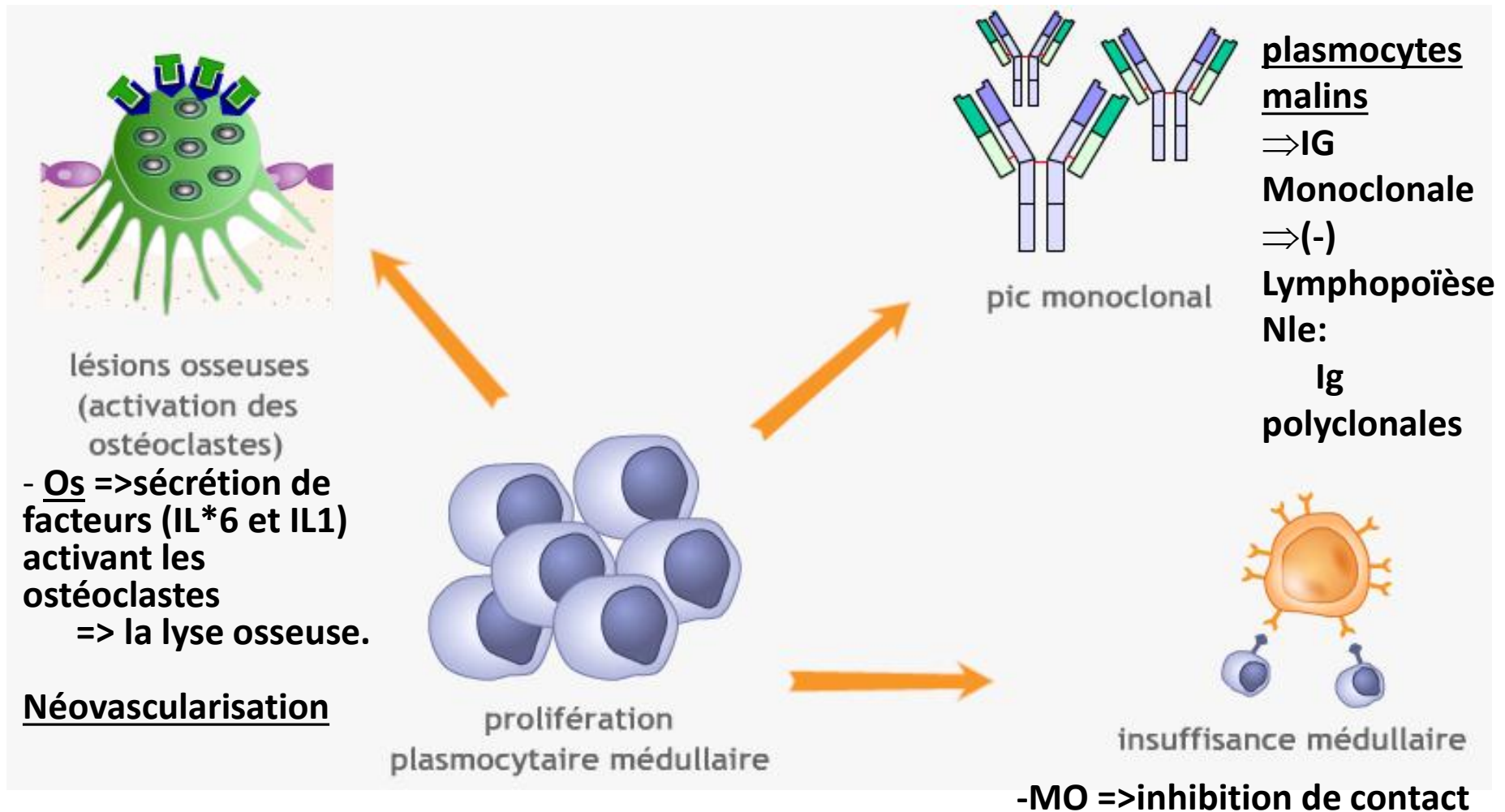
Définition :

- hémopathie maligne chronique
- Prolifération monoclonale plasmocytaire
- Localisation osseuse prédominante
- Immunoglobuline monoclonale
- Syndromes lymphoprolifératifs chroniques

Epidémiologie

- Dysglobulinémie maligne la plus fréquente
- Deuxième hémopathie maligne en Algérie après le LNH
- Age : maladie du sujet âgé ,rare avant 40 ans
- Sexe: Homme > Femme

Physiopathologie



Physiopathologie

Prolifération plasmocytaire dans la moelle osseuse

Ostéopathie :

hypercalcémie

Lésions lytiques

ostéoporose

Fractures
pathologiques

Complications
ostéoneurologiques

Ig monoclonale

Syndrome d
hyperviscosité

Cryoglobulines

Troubles de l
hémostase

Insuffisance rénale

Amylose

Infiltration médullaire :

anémie

Insuffisance
médullaire globale
(pancytopénie)

Hypogammaglobulin émie

par effondrement
des clones
lymphocytaires :
infections

Etude clinique

- Circonstances de découverte :

- Manifestations osseuses : 70 – 90% +++++
- Une altération de l'état général
- Signes fonctionnels d'anémie
- Fortuite : VS élevée , pic monoclonal
- Complication: infection ;insuffisance rénale aigue
neurologique

Signes cliniques

- Manifestations osseuses: 1^{er} plan
Douleurs osseuses: 70% patients
Fractures spontanées
Tumeurs osseuses (plasmocytome)
- Examen clinique: négatif
sauf complication

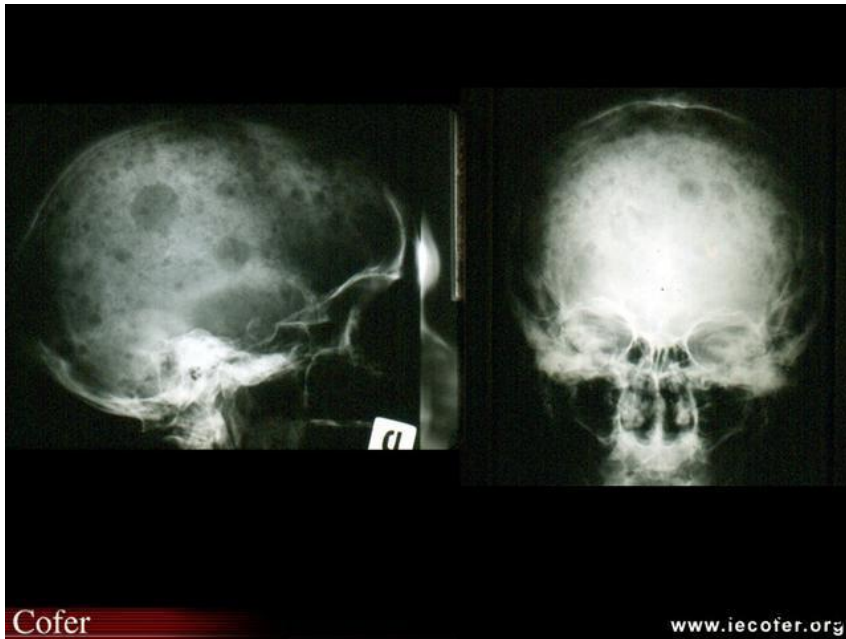
Signes radiologiques :

- **Radiographies standards** : crane , rachis , bassin , thorax, humérus , fémur
- Lésions lytiques : lacunes à l emporte pièce :
Géodes

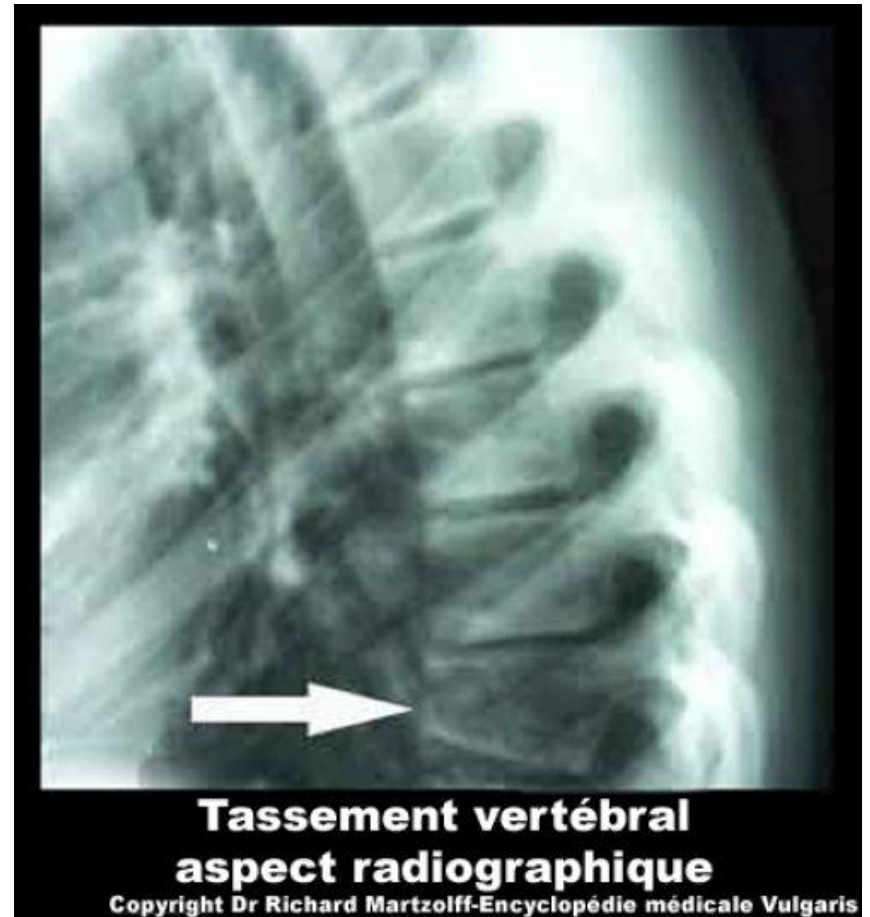
Lacunae osseuses



Géodes craniennes



Tassement vertébral



Tassement vertébral



Géodes



Fracture pathologique



- **Déminéralisation diffuse**
- **Tumeurs** : os plats , métaphyse proximale fémur et humérus

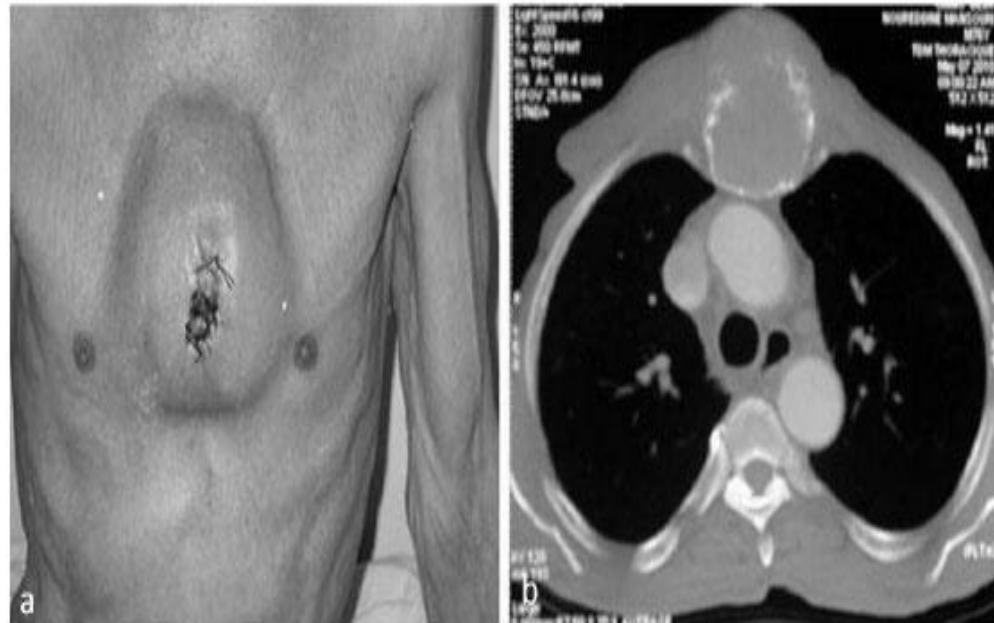
Plasmocytome

- Plasmocytome osseux solitaire du tiers inférieur du fémur



Figure 1 : a - Volumineuse tuméfaction thoracique antérieure (Plasmocytome solitaire)

b - Tomodensitométrie thoracique (Plasmocytome solitaire) : Processus ostéolytique centré sur le sternum avec extension aux parties molles



- **IRM** : si radiographies normales , étendue atteinte osseuse et médullaire , **épidurite**



Biologie

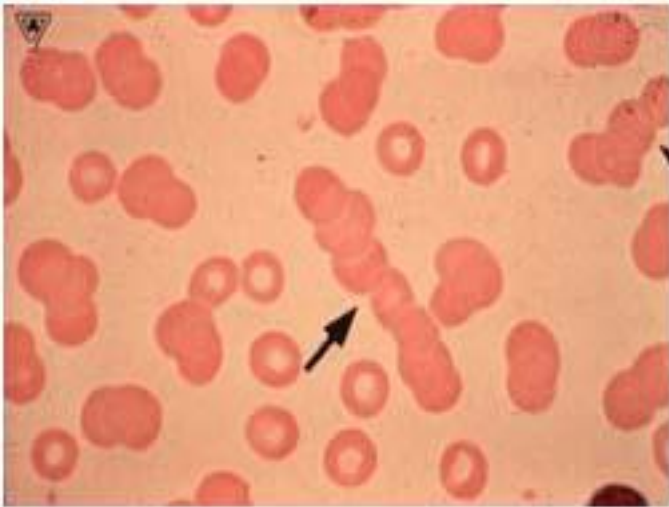
signes hématologiques :

Hémogramme :

anémie normocytaire normochrome
arégénérative , mécanismes multiples :
insuffisance médullaire , hémodilution , déficit
en EPO

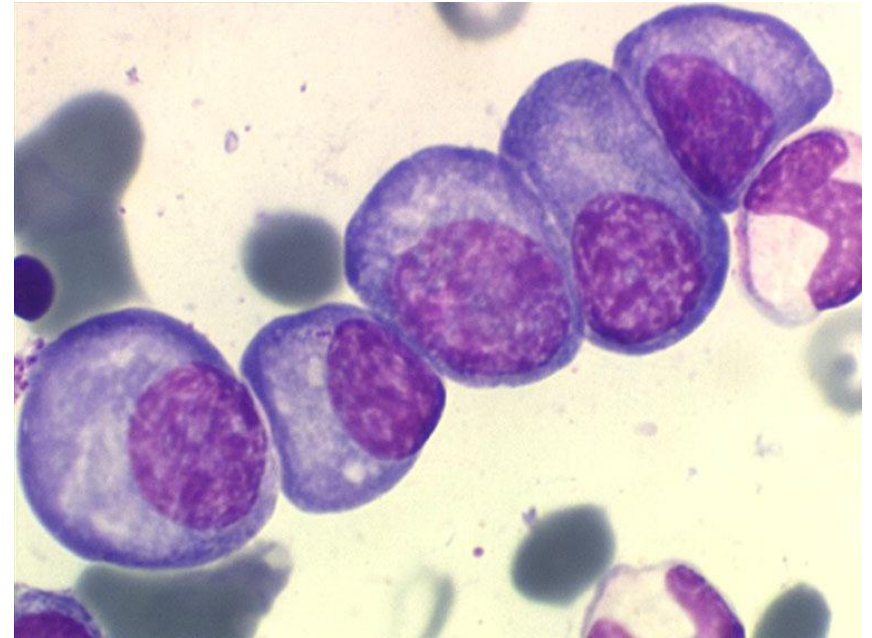
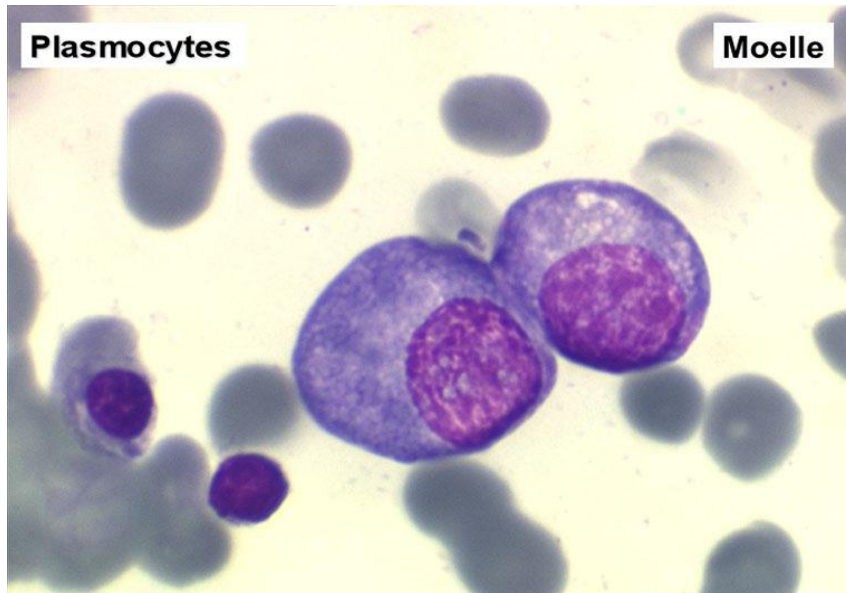
Pancytopenie dans les formes évoluées

- **Frottis sanguin** : globules rouges en rouleaux ,signe de dysglobulinémie



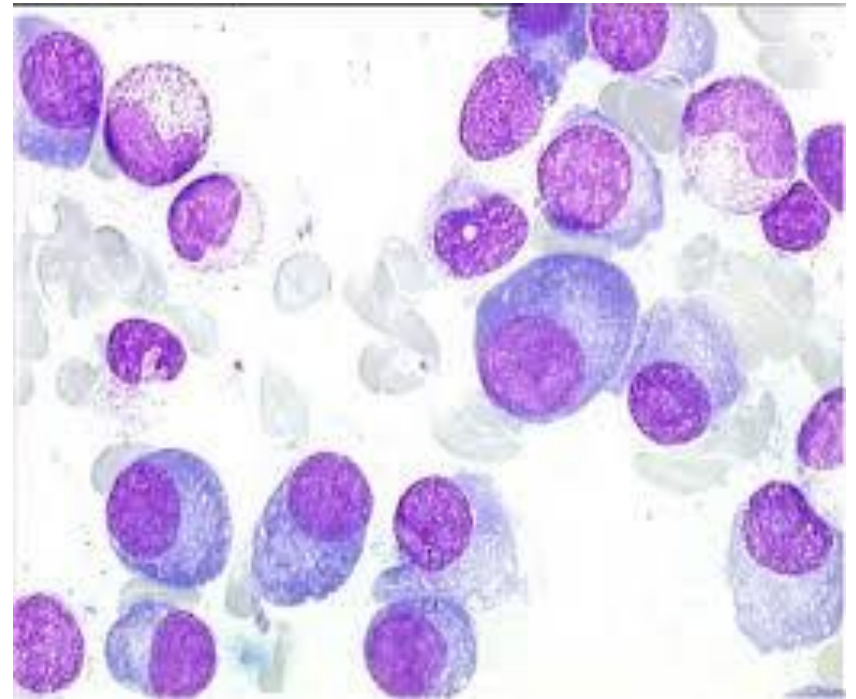
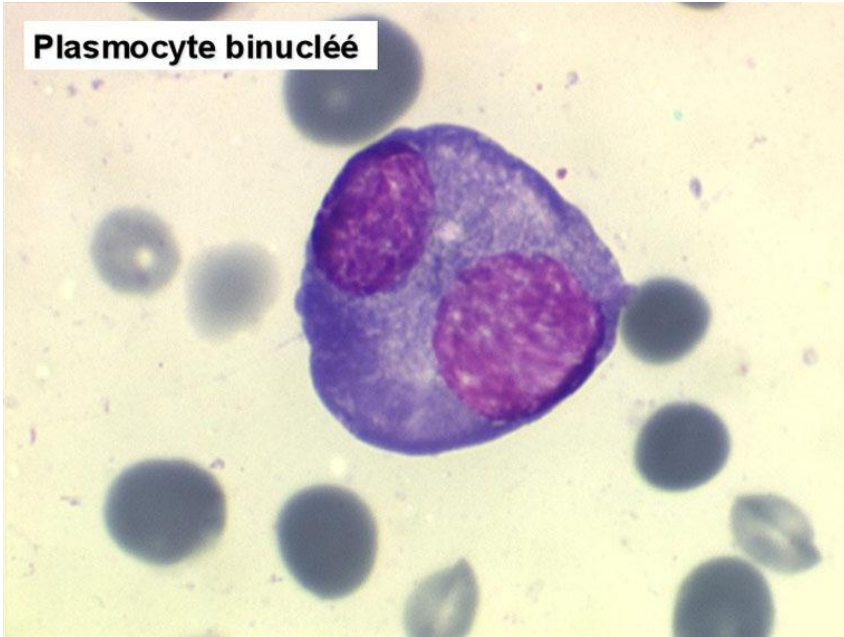
- **Médullogramme :**
- Indispensable au diagnostic => **systematique**
- Os est mou
- plasmocytes ≥ 10 souvent atypiques ,si normal intérêt de **la PBO**

Plasmacytes



Plasmocytes

Plasmocyte binucléé



Signes liés à l'immunoglobuline monoclonale :

- Dans le serum :
- Augmentation de la VS
- Hyperprotidémie
- Électrophorèse des protéines : pic monoclonal étroit en gamma ou beta globulines
- Immunofixation : classe et type de l'Ig monoclonale IgG 2)3 et IgA 1)4
- Ig quantitatives : diminution autres classes d'Ig
- Chaînes légères libres kappa et lambda et rapport K)L

Electrophorèse des protéines sériques

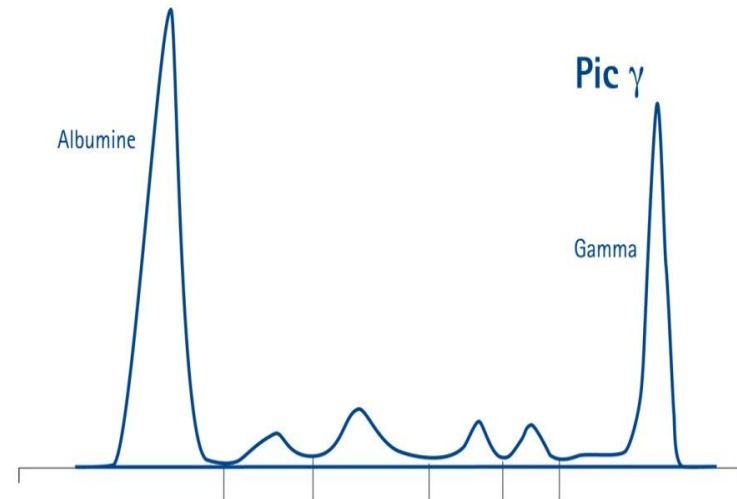
Pic monoclonal pointu a base étroite en β ou γ

- Diminution des autres Ig
- Quantification du pic
- Quantification Albumine (Pc)

- Exception :

- Myélome à chaîne légère
Ig monoclonale D
non sécrétant

– Pas de pic sérique



Electrophorèse des protéines sériques
Pic monoclonal moyennement abondant dans la zone Gamma
chez un patient atteint d'un myélome multiple.

Dans les urines :

- Électrophorèse des protéines et immunofixation
- Dosage des chaînes légères dans les urines de 24 heures (protéine de Bence Jones)
- **Le labstix ne détecte pas les chaînes légères**

Autres examens biologiques :

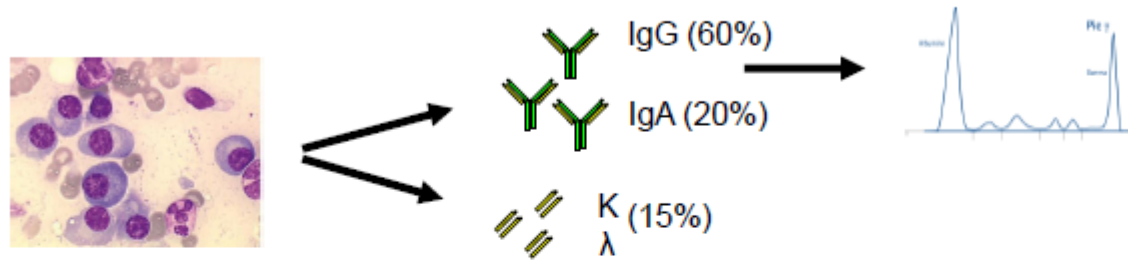
- Bilan rénal
- Bilan phospho calcique
- Hémostase
- Béta 2 microglobuline
- Caryotype : délétion 1 3, translocation 14

Confirmer le diagnostic :

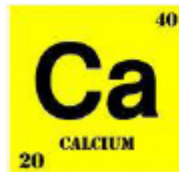
- Plasmocytose medullaire ≥ 10
- Une immunoglobuline monoclonale dans le sérum ou les urines quel que soit sa concentration
- Myélome symptomatique : **CRAB**
- **C: calcémie**
- **R : bilan rénal**
- **A : anémie**
- **B : bone marrow Moelle**

Résumé: critères diagnostiques

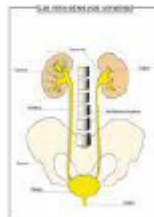
Le Myélome Multiple



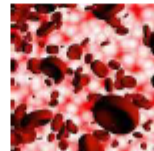
ATTEINTE ORGANIQUE : **CRAB**



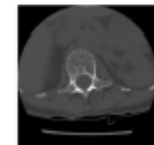
hyper**C**alcémie



Insuffisance **R**énale



Anémie



Bone lesions

Myélome multiple

EMC - Hématologie

G. Fouquet, S. Guidez, V. Richez, T. Systchenko, C. Gruchet, N. Moya, D. Desmier, A. Machet, A. Levy, A. Bobin, F. Sabirou, X. Leleu

Volume 12 > n°4 > novembre 2017
[http://dx.doi.org/10.1016/S1155-1984\(17\)50914-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1155-1984(17)50914-0)

Myélome multiple actif

Présence des trois critères :

- Envahissement médullaire par au moins 10 % de plasmocytes clonaux, ou un plasmocytome osseux ou extraosseux prouvé par une biopsie
- Preuve de la clonalité prouvée par une restriction des chaînes légères kappa ou lambda en cytométrie de flux, ou immunohistochimie
- Présence d'au moins un événement définissant le myélome (anciennement myélome symptomatique) :
 - (a) atteinte d'organe cible attribuable à la prolifération plasmocytaire, ou critères CRAB :
 1. hypercalcémie : calcémie > 2,75 mmol/l (> 110 mg/l) ou plus de 0,25 mmol/l (10 mg/l) au-dessus de la limite supérieure
 2. insuffisance rénale : clairance de la créatinine < 40 ml/min ou créatinine sérique > 177 μ mol/l (> 20 mg/l)
 3. anémie : hémoglobine < 10 g/dl ou plus de 2 g/dl en dessous de la limite inférieure
 4. lésions osseuses : une ou plusieurs lésions ostéolytiques sur les radiographies standards du squelette entier, un scanner, ou un TEP-scan
 - (b) ou biomarqueurs de malignité :
 1. ≥ 60 % de plasmocytes clonaux médullaires
 2. ratio des chaînes légères libres sériques ≥ 100
 3. > une lésion focale d'au moins 5 mm sur une IRM

[12] Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;**15**:e538–48.

Complications osseuses

- L'**ostéolyse** peut entraîner :
- des **fractures rachidiennes** (avec compression médullaire ou tronculaire), **costales**, ou au niveau des **os longs**.
- **une hypercalcémie** : menace vitale par les complications associées (neurologiques, rénales, digestives et cardiaques)

Complications rénales:Insuffisance rénale

- **Fonctionnelle** par déshydratation ou hypercalcémie
- **Tubulo-interstitielle** par dépôt et catabolisme des chaînes légères (cette lésion de base est la constante du rein myélomateux) **Souvent elle s'installe à bas bruit** : IR progressive à diurèse conservée; parfois se révèle ou évolue rapidement vers la forme aiguë oligo-anurique

Les infections :

- Liées à l'**hypogammaglobulinémie**, elles se traduisent par des pneumopathies (pneumocoque +++). Elles représentent la première cause de mortalité.

Complications neurologiques :

- **atteinte médullaire**(paraplégie ou quadriplégie) par infiltration épidurale imposant un traitement urgent (chirurgie, radiothérapie, corticoïdes à haute dose) afin de préserver la motricité .
- **neuropathies périphériques** (liées à un composant monoclonal exprimant une activité anti myéline, liées à des dépôts de substance amyloïde, liées aux traitements)

Syndrome d hyperviscosité :

- Le syndrome d'hyperviscosité par hyperprotidémie
- Il est **rare** mais nécessite des **plasmaphérèses** en urgence. Il associe : céphalées, oedème rétinien, syndrome hémorragique par thrombopathie , coma.

L amylose :

- Elle survient dans 15% des cas environ. Elle entraîne des manifestations **rénales** (syndrome néphrotique), **cardiaques** (insuffisance cardiaque congestive), **digestives** (macroglossie, hémorragies), **neurologiques** (canal carpien, neuropathies périphériques), **hématologiques** (déficit acquis en facteur X). Le pronostic est sombre.

Facteurs pronostiques : Classification de Salmon –Durie

Stade I = faible masse tumorale

HB > 10 g/dl

Ca⁺⁺ < 120 mg/l

Radio: normale ou
 plasmocytome

EDP: IgG < 50 g/l

 IgA < 30 g/l

PBJ < 4 g/24h

Médiane de suivie: **72** mois

Tous les critères si dessus

stade III = haute masse tumorale

HB < 8 g/dl

Ca⁺⁺ > 120 mg/l

Radio: lésions osseuses multiples

EDP: IgG > 70 g/l

 IgA > 50 g/l

PBJ > 12 g/24h

Médiane de suivie: **28** mois

Au moins un des critères si dessus

Stade II = masse tumorale intermédiaire

Médiane de suivie: **52** mois

A = créatinine < 20 mg/l

B = créatinine > 20 mg/l

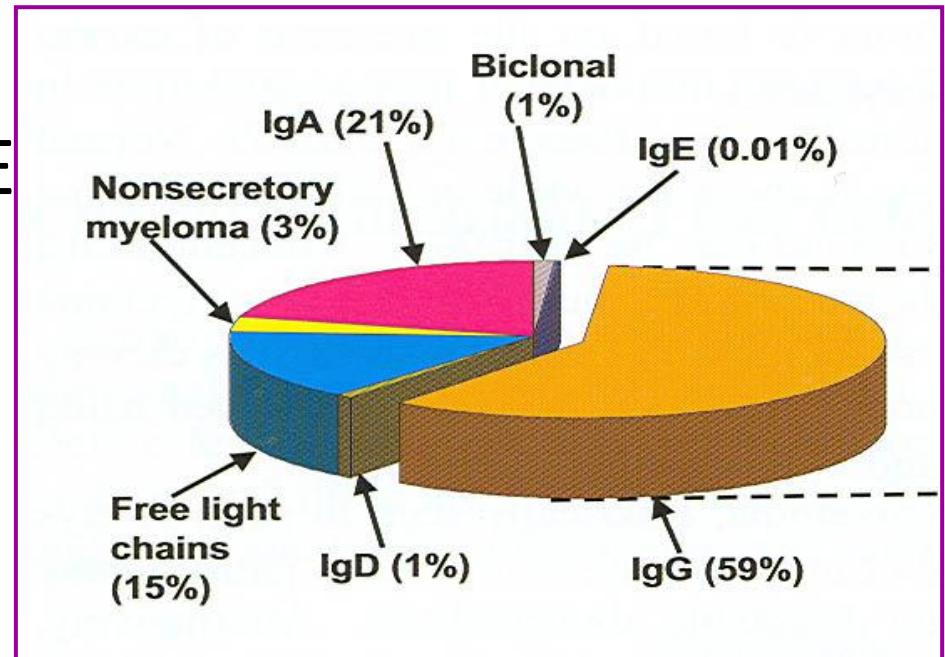
Classification internationale ISS :

	Stade 1	Stade 2	Stade 3
Critères	bêta 2-microglobuline < 3,5 mg/L et Albumine > 3,5 g/dL	bêta 2-microglobuline < 3,5 mg/L et albumine < 3,5 g/dL, Ou 3,5 mg/L < 2-microglobulineβ < 5,5 mg/L	2 bêta -microglobuline >5,5 mg/L
Survie mediane	62 mois	45 mois	29 mois

Formes cliniques :

- **Formes immunochimiques :**

- Myélome à IgG
- Myelome à IgA
- Myélome à IgD : rare , grave ; CLL lambda , IR , amylose
- Myélome à IgM et IgE



- **Myélome non secretant** :infiltration plasmocytaire sans sécrétion d'Immunoglobuline synthétisée mais non excrétée.

Dg sur la cytologie + IF des plasmocytes
avec des AC antiK, anti lambda intra-cytoplasmique

- **Myélome à chaines légères :**

Vs basse peu augmentée

Hypogama à l EDP

IR

Plasmocytome solitaire :

- Tumeur plasmocytaire unique
- Osseuse ou extra osseuse
- Traitement : chirurgie , radiothérapie
- Évolution myélome multiple

Leucémie à plasmocytes

- Insuffisance médullaire
- Hépatosplénomégalie
- SG : fièvre
- FS: plasmocytes ≥ 20
- Pc : défavorable

POEMS

- P: polyneuropathie
- O: organomégalie
- E : endocrinopathie
- M : Ig monoclonale
- S : skin : atteinte cutanée

Diagnostiques différentiels

- **Devant des signes osseux :**
- ostéoporose
- hyperparathyroïdie
- tumeurs bénignes
- cancers métastatiques osseux : prostate ,
thyroïde , sein

Devant une plasmocytose médullaire

- les plasmocytoses réactionnelles :
 - cancers
 - collagénoses
 - réactions d'hypersensibilité
- mais **caractère polyclonal en IF.**

Sur le plan immunologique : devant un pic monoclonal à l'EDP

- Immunoglobulinémies monoclonales de signification indéterminée (MGUS) :
 - absence des critères du CRAB
 - plasmocytose médullaire < 10 %
 - IgG < 20 g, IgA < 10 g
 - les autres Ig ne sont pas abaissées
 - absence de protéinurie de Bence Jones
 - surveillance prolongée car risque de transformation tardive

- immunoglobulinémies monoclonales d'accompagnement :

- hémopathies lymphoprolifératives
- cancers
- collagénoses (LED, PR)
- infections chroniques
- cirrhoses
- maladies de surcharge (Gaucher)

- **maladies des chaînes lourdes alpha:**

Syndrome lymphoprolifératif particulier atteignant les populations défavorisées du pourtour méditerranéen

une infiltration plasmocytaire massive de la muqueuse digestive (forme particulière de lymphome), responsable :

- d'un syndrome de malabsorption ;
- de diarrhées ;
- de douleurs abdominales ;
- l'immunoglobuline pathologique est un fragment de chaîne lourde alpha (souvent le fragment FC)

L'évolution est variable avec la possibilité de transformation en un lymphome de grande malignité, souvent immunoblastique.

- **maladie de Waldenström**

Traitement

TRAITEMENT

BUT

- Améliorer la survie globale [augmentation du taux de RC et RP].
 - RCs (rémission complète vraie) : idem RC + immun phénotype plasmocytaire négatif.
 - CR (rémission complète ou RC) : IG monoclonale négative dans S et U, <5% de plasmocytes médullaires.
 - VGPR (réponse partielle de bonne qualité ou RPBQ) IG monoclonale S diminuée de 90%, IG U <100mg/24h.
 - PR (réponse partielle ou RP) : IG monoclonale S diminuée de 50%, IG monoclonale U diminuée de 90%, Chaînes légères libres diminuées de 50%.
- Améliorer le confort de vie
- Eviter les complications infectieuses.
- Limiter la toxicité du traitement [sujets > 65 ans ++].

TRAITEMENT

TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

Traitement de l'insuffisance médullaire :

- Support transfusionnel
- Eprex

Traitements des lésions osseuses :

- Bisphosphonates
- antalgiques
- Immobilisation des fractures périphériques ou rachidiennes, corset ;
- fixation chirurgicale ou réparatrice d'une fracture pathologique ou lésion ostéolytique menaçante
- **Compressions neurologiques inaugurales nécessitent un geste chirurgical en urgence à visée thérapeutique (rechercher une sécrétion monoclonale associée .**

Insuffisance rénale:

- Une hydratation
- Une hémodialyse est mise en place si nécessaire.
- Attention aux injections iodées.

Hypercalcémie :

- réhydratation + bisphosphonates + traitement spécifique

Hyperviscosité: plasmaphérèse

Infections : elles sont fréquentes en phase inaugurale ou évolutive de la maladie.

- La vaccination anti-pneumococcique est efficace chez un tiers des patients.

Traitement spécifique :

- **Monochimiothérapie** : associée aux corticoïdes

Alkylants: Méphalan

Thalidomide (anti angiogénique)

Bortézomib (inhibiteur du protéasome)

.Polychimiothérapie :

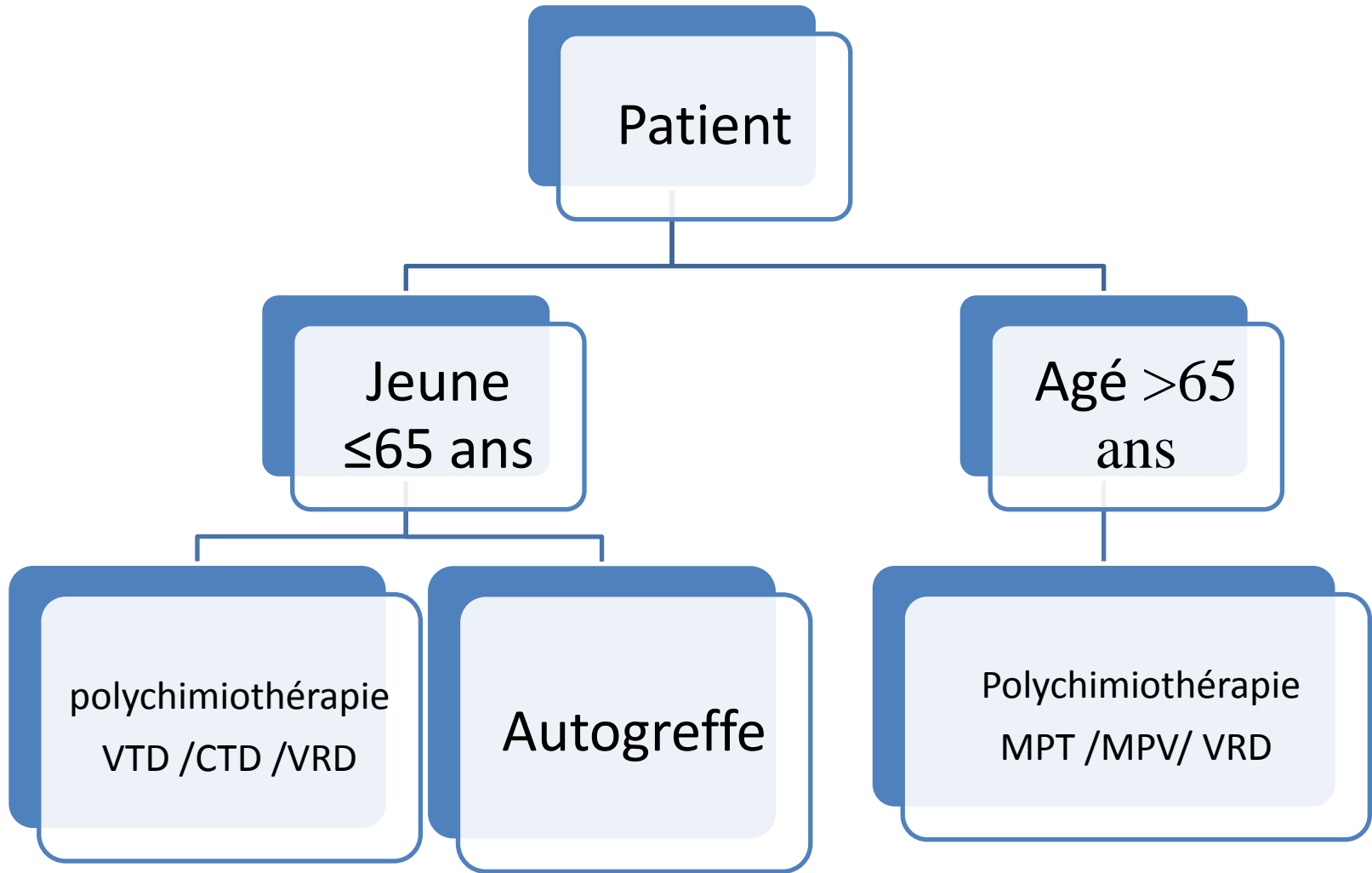
VTD (Bortézomib – Thalidomide – Dexa)

CTD (Cyclophosphamide – Thalidomide – Dexa)

VAD (vincristine – Adriamycine – Dexa)

- **Révlimid= lenalidomid** (traitement de rattrapage)
- **Intensification thérapeutique suivie d autogreffe**
- **Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques** à partir d'un donneur HLA compatible

Indications :



Évolution-Surveillance

Évolution:

- Les traitements du myélome induisent une réponse thérapeutique.
- Mais malgré les progrès thérapeutiques récents, la survenue répétée de rechutes est inévitable.
- Au stade final après la ou les rechutes réfractaires aux traitements, a ce stade la médiane de survie ne dépasse pas 6 à 9 mois.

Surveillance:

- Examen clinique
- EDP (plus fiable que le dosage pondéral des Ig)
- Protéinurie des 24h
- FNS, créatinine, calcémie.
- Pas de surveillance osseuse (à faire 1x/an)

Maladie de Waldenström

- Définition :
- gammapathie monoclonale maligne (dysglobulinémie)
- syndrome lymphoprolifératif chronique
- infiltration de la MO par des cellules lymphoïdes B matures à prédominance lymphoplasmocytaires
- sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale sérique de type IgM.

Physiopathologie

- Envahissement lymphoïde de la MO: entraine un retentissement sur la lignée myéloïde avec myélofibrose responsable **d'insuffisance médullaire**.
- Cette infiltration peut aussi toucher d'autres organes lymphoïdes : ganglion, foie, rate, responsable **d'adénomégalie, HPM, SPM**.
- La secretion d' IgM est responsable de : **syndrome d'hyperviscosité** avec des signes neurosensoriels sur tout avec des taux d' IgM supérieure à 30 g/dl.
- L'activité auto Ac des IgM est responsable de **manifestations immunologiques (hémolyse, agglutinines froides)**
- Dépôts dans les tissus (rein, cœur, foie, poumon) responsable **d'Amylose**

Signes cliniques

- Sujet de **plus de 60 ans**, 80% des cas symptomatique.
- **Signes généraux** : amaigrissement, +/- fièvre.
- **Signes fonctionnels** :
 - syndrome anémique généralement bien toléré
 - altération de l'état général
 - asthénie progressive
- **Signes physiques** :
 - PCM modérée
 - syndrome tumoral (SPM 40% souvent associée à une HPM, ADP périphériques 30%)
 - signes d'hyperviscosité.

Diagnostic

- Hémogramme :

Anémie de degré variable NN peu régénérative (insuffisance sanguine, saignement, hypersplénisme, hémodilution),

GB normaux parfois hyperleucocytose mais inférieure à 15000 /mm³ sans hyper lymphocytose,

PLQ souvent normal, thrombopénie modérée 10%

- FS : globules rouges en rouleaux non spécifique.
- VS : accélérée

EDP : hyperprotidémie sup à 80g/l, pic à basse étroite en δ ou β globuline de 10 – 30g/l.

MO : prolifération lymphoïde polymorphe 20% - 40% (lymphocyte, lymphoplasmocyte, plasmocyte).

PBO et Bx ganglionnaire : inutile.

Immunoélectrophorèse : $\text{IgM} \geq 5\text{g/l}$

Complications

- signes d' hyperviscosité neurosensoriels,
- et neuropathie périphérique
- complications rénales (néphropathie , glomerulopathie; Amylose)
- , pleuropulmonaires (infiltration parenchymateuse, pleurésie)

Pronostic

- médiane de survie sans traitement est estimée à 1 an cependant 10% peuvent atteindre 15 ans

Traitement

- Buts :
 - prolonger la survie
 - Améliorer le confort et qualité de vie
 - Trt des complications
- **Trt symptomatique** : plasmaphérèse

Transfusion à éviter

Corticoides

Traitement spécifique :

- **Monochimiothérapie:** Chloraminophène, cyclophosphamide, fludarabine, cladribine, rituximab
- **Polychimiothérapie:** CHOP ou R-CHOP ; FC
- Sujet de moins de 65 ans : **intensification thérapeutique** puis **autogreffe** si rémission complète post chimiothérapie.

Surveillance

- **Clinique** syndrome tumoral, hyperviscosité et infection.
- **Biologique** : EDP, MO, FNS