

Dysglobulinémies

Introduction / Définition

- 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

Myélome Multiple

Définition

Le Myélome Multiple (MM) ou maladie de Kahler est une hémopathie maligne chronique caractérisée par :

- Infiltration plasmocytaire maligne de la moelle osseuse
- Sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale complète ou seulement d'une chaîne légère
- Manifestations osseuses cliniques ou radiologiques

Epidémiologie

- Le myélome multiple représente 1% des cancers et 10 % des hémopathies malignes
- **Incidence en Algérie** : 1.1/100000
- **Sex-ratio** : 1.05
- **Médiane d'âge** : 60 ans.
- **Facteurs de risque** : certaines expositions professionnelles, irradiation, chimiothérapie cytotoxique

Physiopathologie

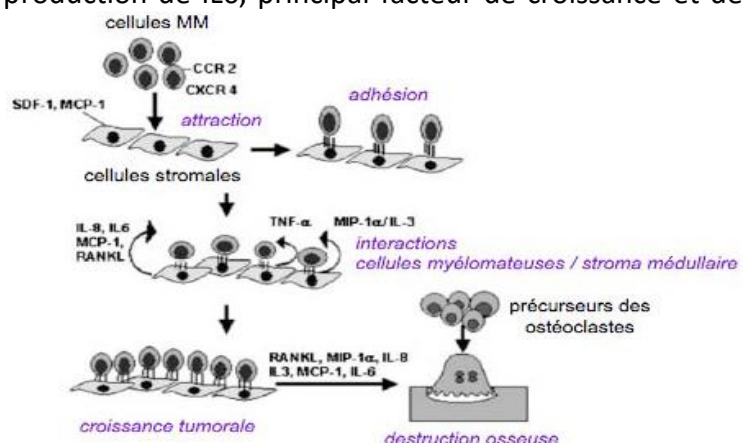
Cytogénétique et altérations moléculaires : dans le MM, les anomalies chromosomiques sont observées chez près de 90% des patients, caractérisées par l'existence d'anomalies cytogénétiques : numériques et/ou structurales.

- **Caryotype** : 15 -20% anomalies chromosomiques
 - **Hyperdiploïdie** : chez plus 50% des patients
 - **Hypodiploïdie** : 30 à 40% des cas
 - Il peut s'agir d'une délétion 13q-

Interactions avec le micro-environnement médullaire : la relation étroite entre les cellules malignes et le micro-environnement local où elles résident est une caractéristique de nombreux néoplasies. L'adhésion entre ces cellules induit une augmentation de la production de IL6, principal facteur de croissance et de survie des cellules myélomateuses

Rôle des Cytokines :

- **IL-6** : est un facteur de croissance et de survie essentiel des plasmocytes malins, produite par les cellules myélomateuses, les cellules stromales médullaires, les ostéoblastes et les ostéoclastes
- **Insulin Growth Factor 1 (IGF-1)** : contribue à la prolifération des cellules myélomateuses grâce à ses propriétés anti-apoptotique



Mécanismes de l'ostéopathie :

- L'accumulation des cellules myélomateuses dans la moelle osseuse : résulte un envahissement et une destruction de l'os
- L'ostéolyse est la conséquence d'une augmentation de l'activité de résorption ostéoclastique, associée à une inhibition de la formation osseuse (ostéoblastes)
- L'activité ostéoclastique est augmentée dans le MM, sous l'effet des cytokines produites par les cellules myélomateuses, les cellules stromales
- Plusieurs molécules : RANK ligand (RANKL, Receptor Activator for Nuclear Factor Kappa b Ligand), l'ostéoprotégérine, l'IL-6 et l'IL-3

Clinique

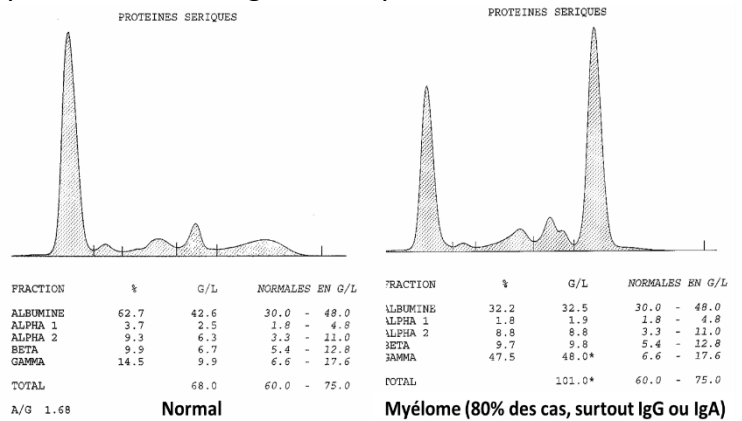
Signes cliniques

- **Douleurs osseuses** : très fréquentes (70 % des cas), rebelle au antalgiques, localisées ou diffuses, au niveau du rachis dorso-lombaire +++
- **Tassements vertébraux** : compression médullaire par protrusion du mur postérieur dans le canal rachidien
- **Fractures pathologiques** : spontanées ou après un effort minime
- **Tumeurs osseuses** : rares et plus tardives, essentiellement au niveau des os plats (crâne, sternum), ou extra-osseuses (plasmocytome)
- **Syndrome d'insuffisance médullaire** : anémie ++, infections +, syndrome hémorragique

Biologie

- **Hémogramme** :
 - Anémie normocytaire, normochrome, arégénérative est très fréquente (environ 60 % des cas), souvent multifactorielle : insuffisance médullaire, insuffisance rénale, hyper-volémie plasmatique
 - Aspect de rouleaux d'hématies sur lame
 - Leucopénie et/ou thrombopénie sont plus rares
- **Moelle osseuse** : par ponction sternale, une plasmocytose médullaire franche supérieure à 10%, (inclusions cytoplasmiques, asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique) ;
- **Vitesse de Sédimentation** : très augmentée, souvent supérieure à 100 mm à la 1^{ère} heure. Dans certains cas, la VS est peu ou pas élevée : myélome à chaîne légère ou myélome non sécrétant

- **Electrophorèse des protides** : une augmentation de la protidémie, parfois supérieure à 100 g/l et une gammopathie monoclonale : pic élevé à base étroite, qui migre dans les bêta- ou les gammaglobulines



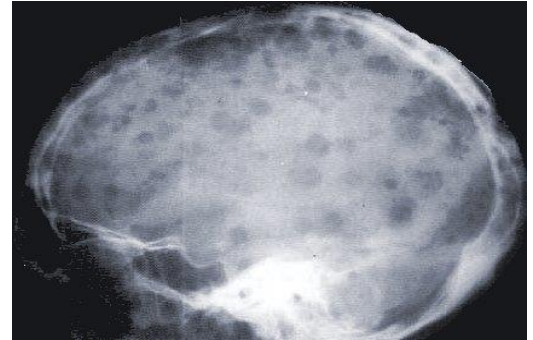
- **Immuno-fixation des protides sanguins** :

- IgG (2/3 à 3/4 des cas)
- IgA (1/4 à 1/3 des cas)
- IgD (rarement)
- IgM ou IgE (exceptionnellement)
- Chaîne légère : kappa, deux fois plus souvent que lambda

- **Dosage pondéral des diverses classes d'immunoglobulines** : montre une diminution, voire un effondrement des autres classes d'immunoglobulines.
- **Protéinurie des 24 heures** : la recherche d'une protéinurie de Bence-Jones
- **Immunoélectrophorèse des urines concentrées** : confirme qu'il s'agit d'une chaîne légère, kappa ou lambda, identique à celle retrouvée dans le sérum

Radiologie

- Le bilan radiographique du squelette est l'examen standard, à la recherche de lésions le plus souvent lytiques. Il comprend des clichés du crâne (Face et Profil), du rachis complet (Face et Profil), du bassin (Face), du thorax (Face et Profil) et du gril costal, des humérus et des fémurs (Face).
- L'IRM du rachis et du bassin doit être réalisée en urgence en cas de suspicion de compression médullaire et/ou radiculaire
- La scintigraphie au Technétium 99m n'a pas d'intérêt diagnostique car, contrairement à la plupart des lésions malignes, les lésions osseuses du myélome ne fixent pas le pyrophosphate de Technétium (sauf lorsqu'elles sont fracturaires)
- L'aspect radiologique caractéristique est celui de :
 - **Géodes** : zones de lyse rondes ou ovalaires à l'emporte-pièce
 - **Déminéralisation osseuse diffuse isolée** : simulant une ostéoporose ou associée à des géodes et/ou à des fractures-tassements vertébraux
 - **Fractures** : au niveau du rachis, biconcaves ou en galette



Classification Durie-Salmon

Stade I	Tous les critères suivants sont présents : <ul style="list-style-type: none"> • Hémoglobine > 10 g/dl • Calcémie < 100 mg/l ou 2,5 mmol/l • Os normal ou une seule lésion osseuse • Dosage du pic IgG < 50 g/l ou IgA < 30 g/l • Protéinurie de Bence-Jones < 4 g/24h.
Stade II	Absence de critères de stade I ou III.
Stade III	Présence d'au moins un des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> • Hémoglobine < 8,5 g/dl • Calcémie > 120 mg/l ou 3 mmol/l • Lésions osseuses multiples • Dosage du pic IgG > 70 g/l ou IgA > 50 g/l • Protéinurie de Bence-Jones > 12 g/24h.
Sous-classification	Stade A : créatininémie < 20 mg/l ou 180 µmol/l Stade B : créatininémie > 20 mg/l ou 180 µmol/l.

Formes cliniques

Gammopathie monoclonale de signification indéterminée	Pas de symptômes [Pas de critères CRAB]	Immunoglobuline monoclonale détectée mais < 30 g/L si IgG et plasmocytose médullaire < 10 % Aucun signe clinique ou biologique de myélome.
Myélome multiple asymptomatique	Pas de symptômes [Pas de critères CRAB]	Immunoglobuline monoclonale détectée à des taux > 30 g/L si IgG ou IgA ou IgD monoclonale et/ou plasmocytose médullaire ≥ 10 %
Myélome multiple symptomatique	Symptômes [Critères CRAB]	Immunoglobuline monoclonale détectée dans le sérum et/ou les urines et/ou plasmocytose médullaire ≥ 10 %

Complications

- **Complications osseuses** : fractures hyperalgiques, tassements vertébraux (compression médullaire et épidurite)
- **Insuffisance rénale** : due à une tubulopathie, parfois aiguë, oligo-anurique, nécessitant le recours à l'épuration extra-rénale. Elle peut être déclenchée ou aggravée par une déshydratation, l'injection de produit de contraste iodé

- **Syndrome d'hyperviscosité** : 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 plasmaphèreses
- **Hypercalcémie** : liée à l'importance de la résorption osseuse
- **Complications neurologiques** : compression médullaire essentielle
- **Infections (++)** : favorisées par l'effondrement des immunoglobulines poly-clonales, la toxicité granuleuse des chimiothérapies

Traitement

Traitement symptomatique

- **Traitement de la douleur** :
 - Antalgiques mineurs, les antalgiques morphiniques
 - Irradiation de localisation lytique hyperalgique
 - Bi-phosphonates au long cours
- **Insuffisance rénale** : doit être prévenue par :
 - Maintien d'une bonne hydratation
 - Proscription de drogues néphro-toxiques
 - Correction des troubles métaboliques tel que l'hypercalcémie
- **Hypercalcémie** : un traitement d'urgence : hydratation saline, bi-phosphonates intraveineux, corticoïdes, diurèse forcée par furosémide.
- **Complications neurologiques** (compression médullaire) : imposent un geste de décompression (laminectomie +/- radiothérapie)
- **Syndrome d'hyperviscosité** : plasmaphèreses en attendant l'efficacité de la chimiothérapie.
- **Insuffisance médullaire** : fait appel au support transfusionnel à la demande.
- **Anémie** : érythropoïétine

Traitement curatif : chimiothérapie

- Abstention pour les stades asymptomatiques
- Traitement du myélome symptomatique
 - **Chez le sujet jeune** (< 65 ans) :
 - Plusieurs protocoles : VAD, thalidomide-dexaméthasone, VD
 - Autogreffe de la moelle osseuse : patients de moins de 65 ans
 - **Chez le sujet âgé** :
 - Chimiothérapie conventionnelle
 - Le traitement de référence est l'association orale de Melphalan et de Prednisone (MP)
 - Les taux de réponse observés : 40-65%

Plasmocytome (myélome solitaire)

- Tumeur plasmocytaire isolée de siège osseux ou extra osseux
- **Clinique** : tuméfaction, douleur osseuse, fracture pathologique
- **Siège** : rachis dorsal ou lombaire +++
- **Myélogramme** : normal
- **Diagnostic différentiel** : métastases osseuses
- **Diagnostic de certitude** : biopsie + anatomopathologie

Evolution / Pronostic

- Variables selon le stade clinique, la médiane de survie globale est de 24 mois
- Des survies très prolongées sont décrites dans des formes asymptomatiques.
- La médiane de survie des sujets répondeurs à la chimiothérapie est de 30 mois
- Intérêt du Score Pronostic International (β 2-microglobuline)

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 de 30 à 80 % de lymphocytes B et de plasmocytes
- **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

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