

République Algérienne Populaire Démocratique
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique
Université de Constantine 3
Faculté de médecine

Dysglobulinémies

Polycopié destiné aux étudiants de 4^{eme} année de médecine

Présenté par Dr : Meriem BENHALILOU

Dysglobulinémies :

I- Définition

Une dysglobulinémie ou gammopathie monoclonale est caractérisée par la présence dans le sang et ou dans les urines d'une immunoglobuline monoclonale.

II- Etiologies

On distingue les gammopathies monoclonales bénigne et malignes.

- Les gammopathies monoclonales bénignes :

C'est une immunoglobuline monoclonale isolée sans hémopathie lymphoplasmocytaire (MGUS).

Des pics monoclonaux peuvent se voir dans certaines situations :

Les infections virales : CMV

La tuberculose

Les maladies auto-immunes : LED, PR...

La cirrhose

La réaction du greffon contre l'hôte après greffe de moelle

Les maladies de surcharges (Gaucher)

La mucinose papuleuse

- Les gammopathies monoclonales malignes :

On distingue :

Le myélome multiple

La maladie de Waldenström

La maladie des chaînes lourdes

La leucémie lymphoïde chronique et les lymphomes malins non hodgkinien peuvent s'accompagner d'une immunoglobuline monoclonale.

Myélome multiple : Maladie de Kahler

I- Définition :

Le myélome multiple (MM) est une hémopathie maligne caractérisée par une prolifération plasmocytaire clonale dans la moelle osseuse. Ces plasmocytes produisent une immunoglobuline monoclonale complète ou incomplète dans le sang et/ou dans les urines

II- Physiopathologie

1- Prolifération plasmocytaire :

- **Caractéristiques :**

- Elle siège dans la moelle osseuse (envahissement médullaire)
- Une cinétique de croissance tumorale lente (plusieurs mois ou années)
- Un aspect cellulaire dystrophique : noyaux multiples, inclusions intra cytoplasmiques...
- Une stimulation par l'interleukine 6

- **Conséquences :**

- La synthèse d'une immunoglobuline complète ou incomplète
- Inhibition de l'immunité humorale (en inhibant la lymphopoïèse B) avec une baisse des immunoglobulines normales et une tendance accrue aux infections.
- Une insuffisance médullaire par envahissement de la moelle responsable de cytopénies
- Une augmentation de la résorption osseuse liée à une activation des ostéoclastes par des OAF (Osteoclast Activating Factors) qui sont des molécules libérées par les plasmocytes tumoraux (IL6, IL1, TNF) responsables d'une fragilisation de l'os et hypercalcémie.

2- Immunoglobuline monoclonale :

- **Caractéristiques**

La structure est normale soit complète (2 chaînes lourdes et 2 chaînes légères), soit formée d'une chaîne légère kappa ou lambda.

- **Conséquences :**

- Une hyperprotidémie, une VS très augmentée, une protéinurie
- Un phénomène de rouleaux
- Un syndrome d'hyper viscosité sanguine
- Une néphrotoxique directe des chaînes légères polymérisées sur les cellules tubulaires distales (Tubulopathie à cylindres myélomateux)
- Une glomerulopathie par dépôt amyloïde
- Un syndrome de Raynaud : une Cryoglobuline

- Une activité autoanticorps : ex (anticoagulant circulant)

III- Etude clinique :

1- Circonstances de découvertes :

- Douleurs osseuses, une fracture pathologique
- Altération de l'état général, perte de poids, infections répétées
- Syndrome anémique
- Syndrome d'hyperviscosité
- Une complication neurologique
- Une complication rénale
- La découverte fortuite d'une augmentation de la VS, d'une protéinurie

2- Examen clinique :

Il est souvent dominé par le syndrome osseux :

- Douleurs osseuses et ou radiculaires
- Absence de syndrome tumoral (ni hépatosplénomégalie ni splénomégalie)
- Rares tumeurs superficielles des os.

IV- Examens complémentaires :

• Bilan hématologique :

- Hémogramme :

Anémie souvent modérée normochrome normocytaire arégénérative

Le taux de leucocytes et de plaquettes peut être normal ou diminué.

- Frottis sanguin :

Hématies en rouleaux.

- Myélogramme :

Une prolifération plasmocytaire clonale $\geq 10\%$

• Bilan protidique sanguin :

- La VS est accélérée, généralement > 100 mm/h

Il y a trois situations où la VS peut ne pas être élevée : le myélome à chaînes légères, non sécrétant et en cas de cryoglobulinémies.

- La protidémie est élevée. Elle est évocatrice lorsqu'elle est supérieure à 100 g/l.
- L'électrophorèse des protéines sériques : elle montre un pic étroit et élevé dans la zone des gammaglobulines, parfois dans la zone des beta globulines.
- L'immunofixation : elle affirme l'aspect monoclonal du pic et permet de le typer : IgG ou IgA et plus rarement IgD ou IgE

- **Bilan protidique urinaire :**

- La protéinurie des 24 h avec la recherche d'une protéinurie de Bence Jones composée de polymères de chaînes légères précipitant à 56°C redissoute à ébullition pour réapparaître lors du refroidissement (protéine thermo soluble)
- L'électrophorèse des protéines urinaires : elle peut détecter une albuminurie liée à une glomerulopathie ou une chaîne légère identique à celle du sérum typé par immunofixation urinaire.

- **Autres examens biochimiques :**

- Le bilan rénal : la créatinine sanguine peut être élevée
- La calcémie peut être élevée
- La beta 2 microglobuline a un intérêt pronostique

V- Diagnostic positif :

Myélome symptomatique (Myélome actif): les deux critères doivent être présents.

- Plasmocytose médullaire $\geq 10\%$
- La présence d'au moins un critère CRAB :

C : hypercalcémie

R : insuffisance rénale

A : Anémie

B : lésions osseuses

VI- Diagnostic différentiel

1- Gammopathie monoclonale de signification indéterminée : MGUS

Tous les critères doivent être présents :

- Plasmocytose médullaire $< 10\%$
- Le composant monoclonal < 30 g/l
- Absence de tous les critères CRAB

Le MGUS nécessite une surveillance car il peut évoluer vers un authentique MM.

2- Maladie de Waldenström :

Il s'agit d'une prolifération lympho-plasmocytaire associée à un pic monoclonal de type IgM. Elle se caractérise par la présence d'un syndrome tumoral hépatosplénique ou ganglionnaire, des manifestations d'hyperviscosité et une activité anticorps de l'Ig (ex : anti facteur VIII, anti plaquettes).

3- La leucémie lymphoïde chronique et le lymphome non hodgkinien : peuvent s'accompagner d'un pic monoclonal.

- 4- La maladie des chaînes lourdes alpha(rare) : il s'agit d'un syndrome lymphoprolifératif, caractérisé par une forte infiltration plasmocytaire des muqueuses digestives entraînant malabsorption et diarrhées avec la sécrétion d'un fragment de chaîne lourde alpha.
- 5- Une plasmocytose réactionnelle : dans certains cancers, hépatites, cirrhoses et connectivites.
- 6- Lesions osseuses : l'hyperparathyroïdie, et les métastases osseuses de certains cancers dits ostéophiles : sein, prostate, thyroïde.

VII- Formes cliniques :

- 1- plasmocytome solitaire : La prolifération plasmocytaire est localisée soit au niveau de l'os soit dans les parties molles: plasmocytome extra osseux (ORL,tractus digestif).
- 2- formes selon l'Ig monoclonale :
 - Le MM à chaînes légères isolées se complique volontiers d'insuffisance rénale.
 - Les MM IgD (2% des cas) sont presque toujours de type lambda, avec insuffisance rénale, hypercalcémie et amylose, de mauvais pronostic.
 - Il existe aussi des MM non excréteurs (2% des cas)
- 3- Myélomes asymptomatiques (indolents) :
 - Le pic monoclonal sérique ≥ 30 g/l ou urinaire ≥ 500 mg / 24h
 - Ou
 - Prolifération plasmocytaire $\geq 10\%$ jusqu'à 60%.
 - Et
 - Pas de critères CRAB
- 4- Leucémie à plasmocytes : La présentation clinique est proche de celle d'une leucémie aiguë avec anémie et thrombopénie sévères, plasmocytose sanguine supérieure à $2 \times 10^9/L$, hépatosplénomégalie et fièvre. Le pronostic reste dramatique malgré les traitements actuels.

VIII- Evolution :

Elle est marquée par de nombreuses complications :

- 1- Complications osseuses :
 - Aggravation de l'ostéolyse : crises hyperalgiques, fracture, tassement vertébral, avec risque de compression médullaire (paraplégie)
 - Hypercalcémie : nécessitant une réanimation en urgence
- 2- Complications rénales :

Elles sont fréquentes et de mauvais pronostic :

La tubulopathie distale à cylindre myélomateux et le syndrome néphrotique liée à une glomerulopathie amyloïde. L'insuffisance rénale peut être aggravée par la déshydratation,

l'hypercalcémie, les médicaments néphrotoxiques : AINS, IEC, le produit de contraste iodé et les infections.

3- Complications neurologiques :

- Compression médullaire ou radiculaire (par fracture, tassement vertébral, ou infiltration tumorale intrarachidienne)
- Polyneuropathie périphérique (rare) par amylose ou par dépôt d'Ig

4- Complications infectieuses :

Ce sont les premières causes de mortalité, le plus souvent des pneumopathies et des infections urinaires.

5- Syndrome d'hyperviscosité :

Rare, pouvant aller jusqu'au coma.

6- Amylose : rare, il s'agit d'un dépôt amyloïde sur les différents organes de l'organisme.

IX- Facteurs de mauvais pronostic

Il existe des classifications d'intérêt pronostic :

1- Classification de Salmon et Durie :

Tableau 1: Classification de Salmon et Durie

Stade	Critères	Masse tumorale (x10 ¹² /m ²)
I	Tous les critères suivants sont présents : -Hb >10 g/100 ml -Calcémie normale -Os normal ou présence d'une lésion solitaire - Taux du composant monoclonal sérique: • IgG <50 g/L • IgA <30 g/L - Taux du composant monoclonal urinaire : < 4g/24 heures	< 0.6 faible masse tumorale
II	Ni les critères du stade I ni les critères du stade III	0,6-1,2 (Masse tumorale intermédiaire)
III	Un ou plusieurs des critères suivants :	>1,2

	-Hb <8.5 g/100 ml - calcémie >120 mg/l -Au moins 3 lésions lytiques - Taux du composant monoclonal sérique: • IgG >70 g/L • IgA >50 g/L - Taux du composant monoclonal urinaire : >12g/24 heures	(haute masse tumorale)
Sous classification	A : créatinine < 20 mg/l B : créatinine ≥ 20mg/l	

2- L'ISS : International Scoring System

Tableau 2 : Classification ISS

Stade	Critères	Médiane de survie
I	β2 microglobuline < 3,5mg/l et albuminémie ≥ 35 mg/l	62 mois
II	Pas de critères de stade I ou III	44 mois
III	β2 microglobuline ≥ 5,5 mg/l	29 mois

X- **Traitement :**

Le myélome multiple est une hémopathie incurable, la survie a été améliorée ces dernières années grâce à l'avènement des nouvelles molécules avec une survie médiane de 5 à 7 ans.

- **Traitement symptomatique :**
- Douleurs osseuses : les antalgiques
- Anémie mal tolérée : transfusion
- Hypercalcémie : réhydratation, corticothérapie, biphosphonates
- Compression médullaire : laminectomie ou radiothérapie en urgence
- IRA : épuration extrarénale
- **Traitement spécifique :**

Il repose sur la chimiothérapie et l'autogreffe de CSH pour les patients jeunes

Bibliographie :

- 1- Abrégé d'hématologie. Coordinatrice : Professeure Farida Smaili
- 2- Fouquet G. Myélome multiple. Encycl Méd Chir Hématologie. 2017
- 3- Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. American journal of hematology. 2018;93(8):1091-110.