

Les Dysglobulinémies

M.Saïdi

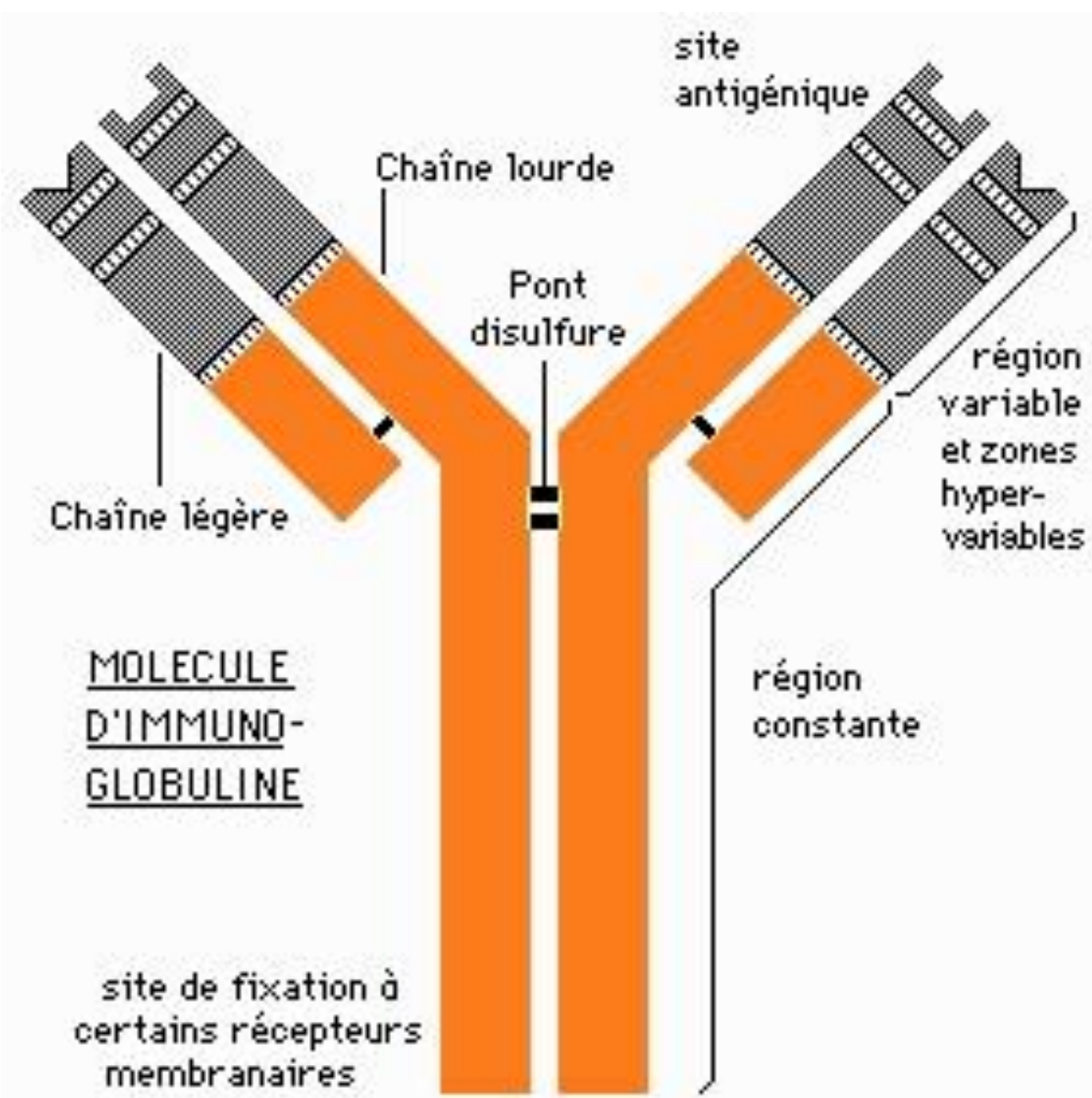
19 mai 2019

PLAN

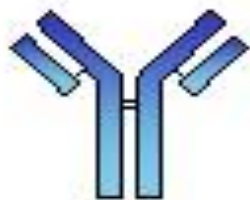
- Rappels sur les Immunoglobulines (Ig) :
- Les dysglobulinémies:
 - Définition
 - Fréquence
 - Classification
- Les dysglobulinémies malignes
 - Le myélome multiple des os
 - La macroglobulinémie de Waldenström

Rappels

- Les Ig sont des glycoprotéines plasmatiques
- sécrétées par le plasmocyte ,après une activation antigénique
- ont une activité anticorps (Ac), rôle majeur dans l'immunité humorale.
- Retrouvées dans les liquides biologiques: plasma, LCR, sperme, lait maternel,
- Constituée d'une unité structurale de base: 2 chaines lourdes H (Heavy)et 2 chaines légères L(Light).



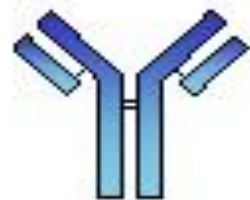
IgG



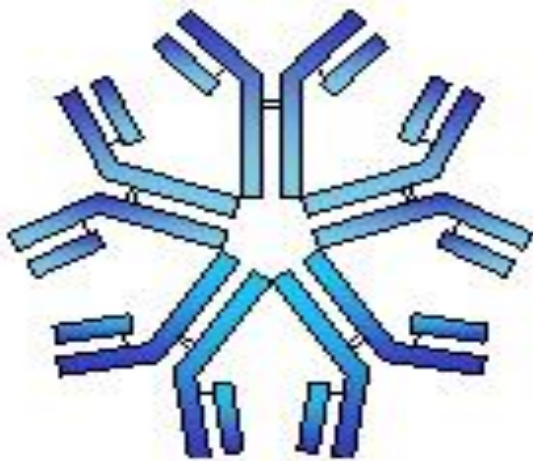
IgE



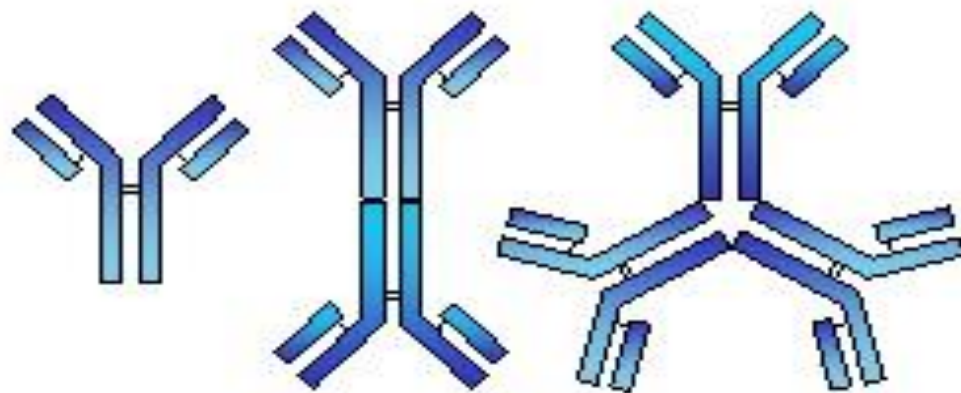
IgD



IgM



IgA



	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Structure	H2L2	H2L2 ou (H2L2) ₂	(H2L2) ₅	H2L2	H2L2
Poids M	150 kD	160 ou 400	950	185	190
½ vie	21 j	3j	5j	4j	2 – 3j
Taux g/l	8 à 13	1 à 4	0,5 à 2	0,05 à 0,4	< 0,001

Dysglobulinémies

Ou gammopathies.

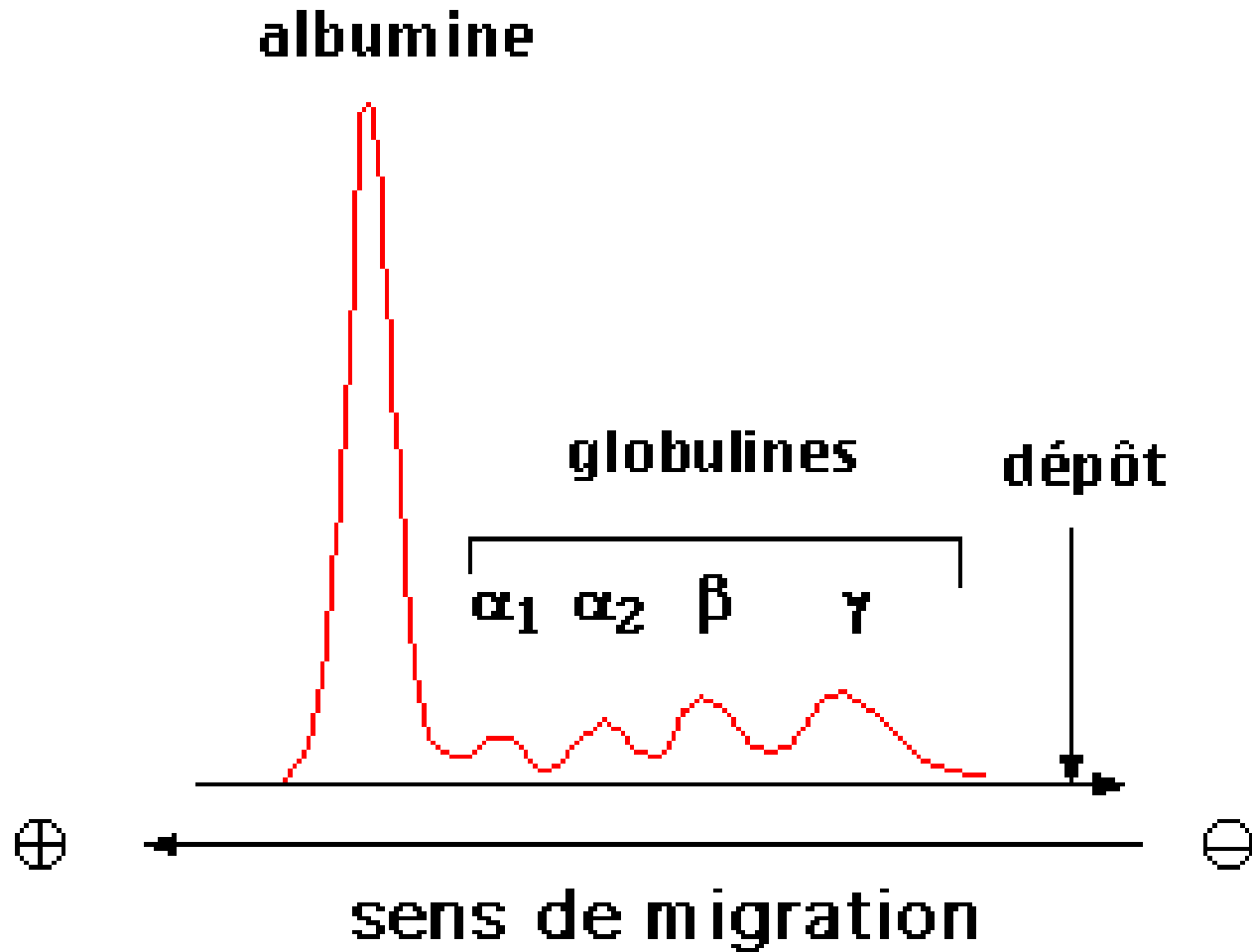
Définition:

Anomalies quantitatives et/ou qualitatives des immunoglobulines (Ig).

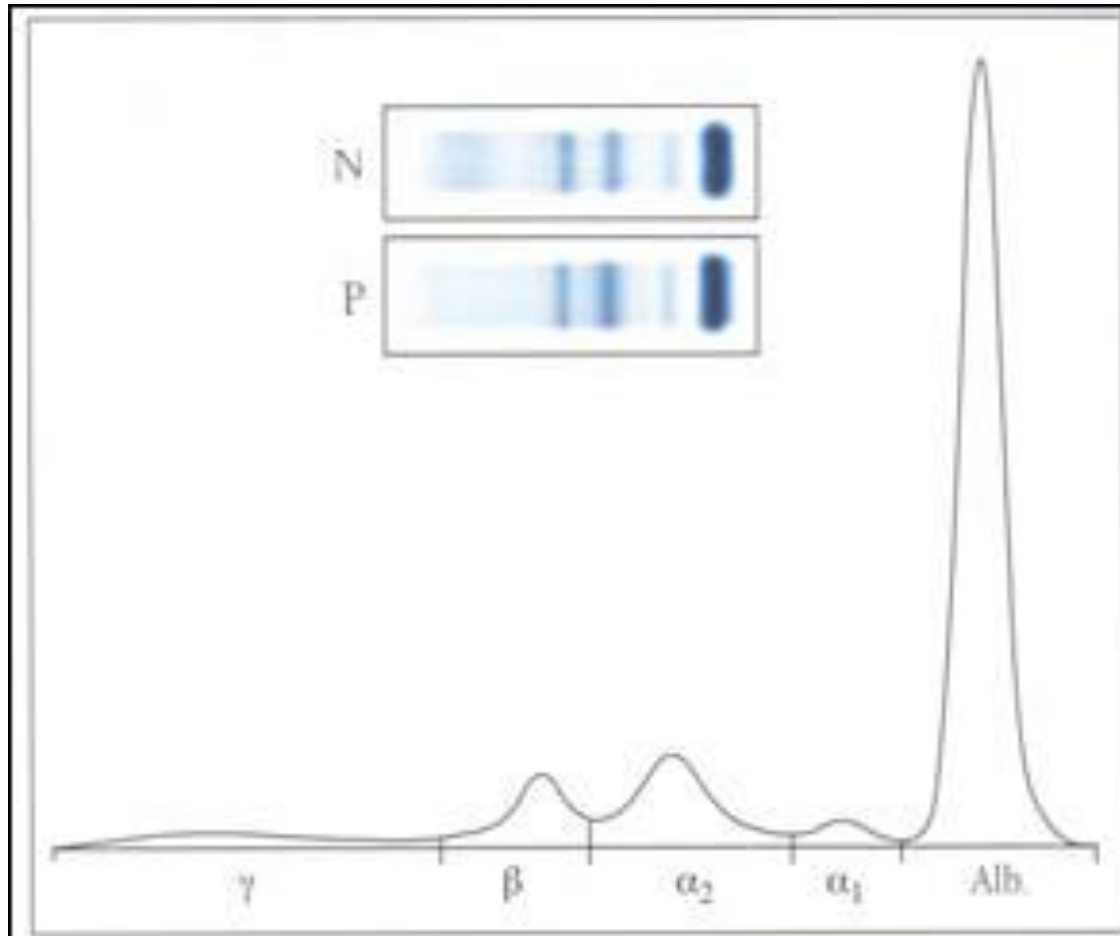
Exploration

- Protidogramme :
 - profil des protéines par électrophorèse : migration selon leur charge électrique.
- Dosage des Ig
- Typage des Ig par immunofixation

Electrophorèse des protéines plasmatiques normale

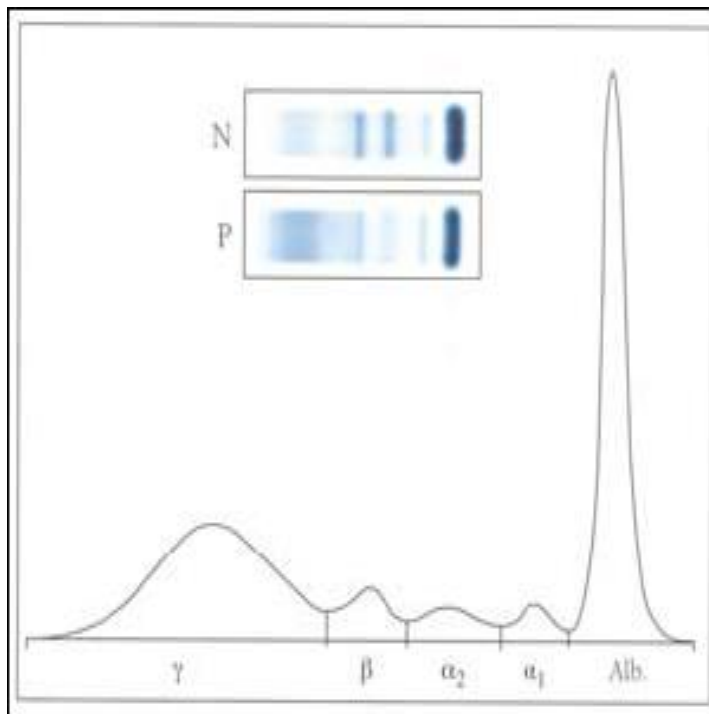


Hypogammaglobulinémie

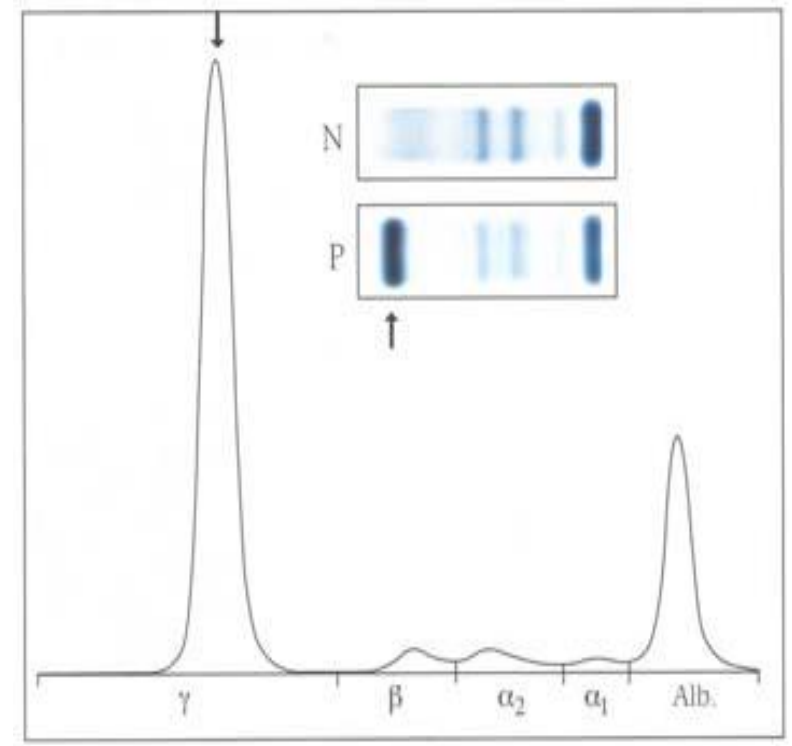


Hypergammaglobulinémie

Polyclonale



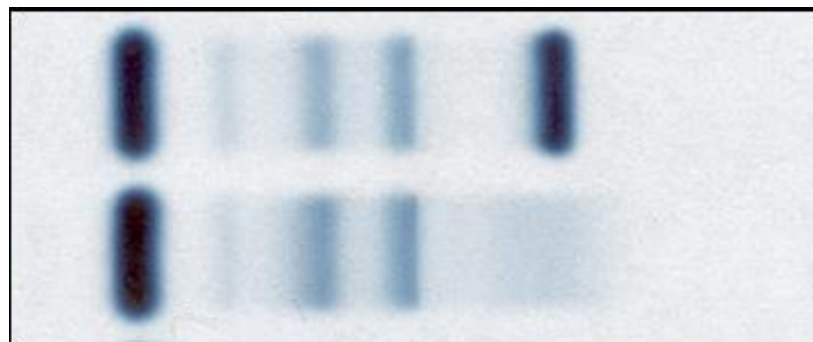
Monoclonale



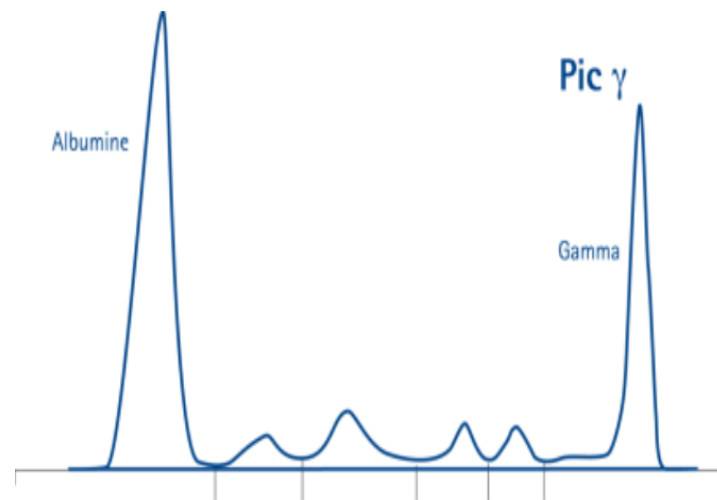
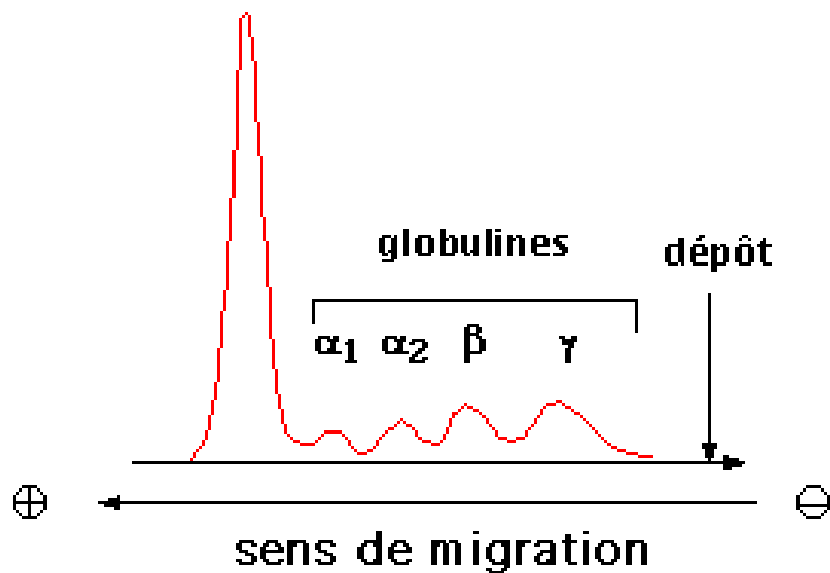
ELECTROPHORÈSE DES PROTÉINES SÉRIQUES

Sérum pathologique

Sérum normal



albumine



2. CLASSIFICATION

HYPOGAMMAGLOBULINÉMIES

Physiologiques: Nné

Pathologiques:

Primitives:

- Agammaglobulinémie primitive liée au sexe (les garçons): infections répétées , à pyogènes dès 3-6 mois.

Acquises:

- SIDA,
- Hémopathies lymphoïdes malignes,
- Après transplantation d'organe , de tissus ou cellules.....

HYPERGAMMAGLOBULINÉMIES

Polyclonales:

- Infections chroniques: Tuberculose, leishmaniose viscérale ou Kala Azar,...
- Maladies auto-immunes, de système: Lupus E D,
- Hépatite chronique,
- Lymphome de Hodgkin,

Monoclonales:

Bénignes

Malignes:

- Myélome X
- Mie de Waldenström

Le myélome multiple des os.

Définition:

- Hémopathie maligne , caractérisée par la prolifération monoclonale de plasmocytes malins à point de départ médullaire (le plus souvent) avec sécrétion d'une Ig complète ou d'une CL monoclonale.
- Décrite par Otto Kahler en 1873 : MM ou maladie de Kahler.

Le MM: Données épidémiologiques

- Rare: 2% des cancers
- Incidence : 2 à 4 / 10^5 hbts/ an en Occident.
= **1,7 / 10^5 hbts / en 2015 en DZ**
- 2^{ème} après les lymphomes mais en constante augmentation,
- Âge médian : 65 ans, en **DZ:63ans**,
- Sex ratio ≈ 1
- Cause?? Il existent des facteurs favorisants R*, benzène, amiante, cas familiaux,...

Singularités épidémiologiques:

Europe-USA

- 2% des cancers
- 2^{ème} cause d'HM
- Incidence : **2 à 4** / 10^5
- Age M : **65 ans** ,
70 en France,
 - **< 65 ans: 14%**

Algérie

- Incidence: **1,7**/ 10^5
- Pts > 60 ans: **12**/ 10^5
- Age M: **63 ans.**
 - **< 65 ans: 55%**
 - < 50 ans: 14%
 - SR : 1,04.

Le MM: Physio-Pathologie

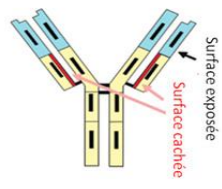
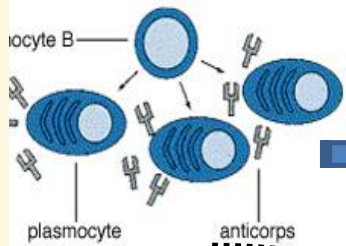
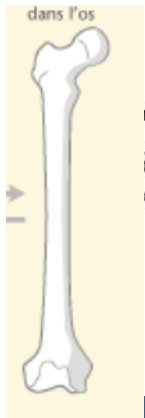
Il existe 2 types de signes cliniques:

1. Ceux liés à la prolifération plasmocytaire:

- **Syndrome osseux:** stimulation des ostéoclastes par des chémokines: Il6, OAF; douleurs, fractures pathologiques, masses plasmocytaires,
- **Hypercalcémie:** troubles digestifs, de la conscience,
- **Insuffisance médullaire** : anémie, leucopénie, thrombopénie..

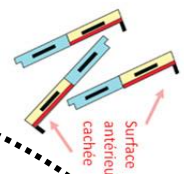
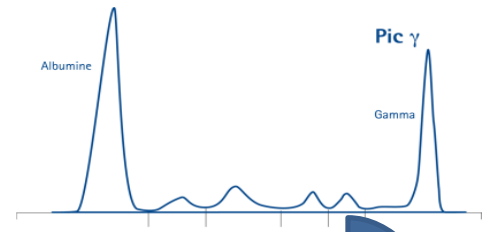
2. Ceux liés à l'excrétion de l'Ig monoclonale:

- **Syndrome d'hyperviscosité:** signes neurosensoriels,
- **Signes rénaux:** protéinurie de Bence Jones, insuf rénale,
- **Trombopathie,**
- **L' amylose,**
- **Déficit immunitaire** (Ig normales sont diminuées):
infections,



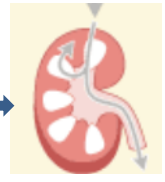
Immunoglobuline Intacte

Sang



Chaîne légère libre

Urines: PBJ (CL)



IR



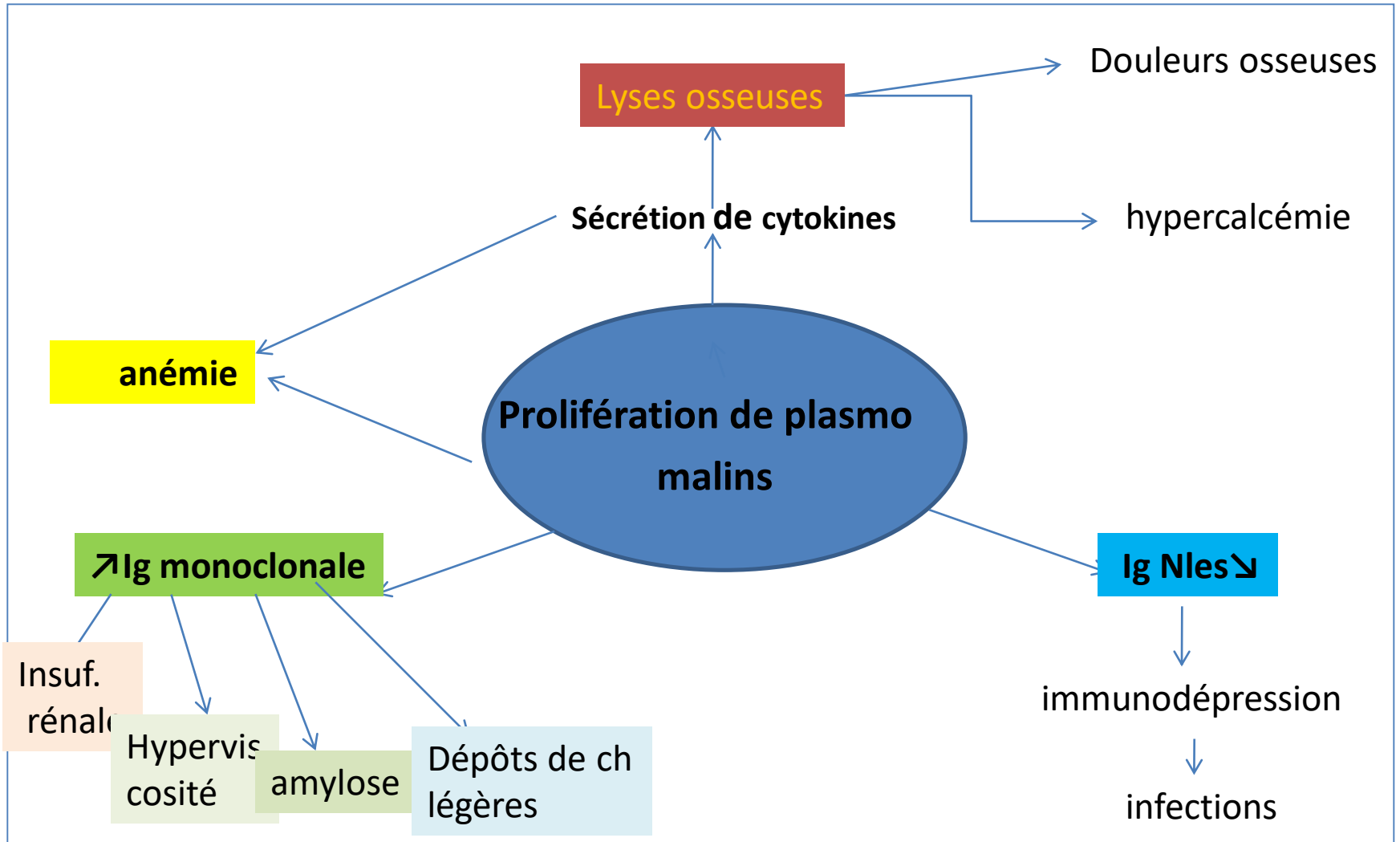
Infections +++



Hyper Ca



Physio - path



Le MM: Circonstances de découverte:

1. Douleurs rachidiennes tenaces chez un sujet âgé,
2. Anémie inexpliquée récente,
3. En occident: 50% sont découverts par des examens bio systématiques,
4. Dans les pays émergents: 90% sont symptomatiques et souvent diagnostiqués lors d'une complication: neurologique, osseuse, métabolique: hypercal ou insuf rénale.

Le MM: Signes cliniques

1. Syndrome osseux:

- **Douleurs osseuses: 80%** , tenaces surtout rachidiennes, non calmées par antalgiques mineurs,
- tumeurs plasmocytaires: sternales,
- fractures pathologiques des os longs,

2. Signes radiologiques:

- ostéolytiques: crâne(géodes), rachis: tassements,

3. **Signes hématologiques: anémie +++**

4. Complications:

- neurologiques: compressions médullaires, sciatique,
- métabolique: hyperca, insuf rénale,

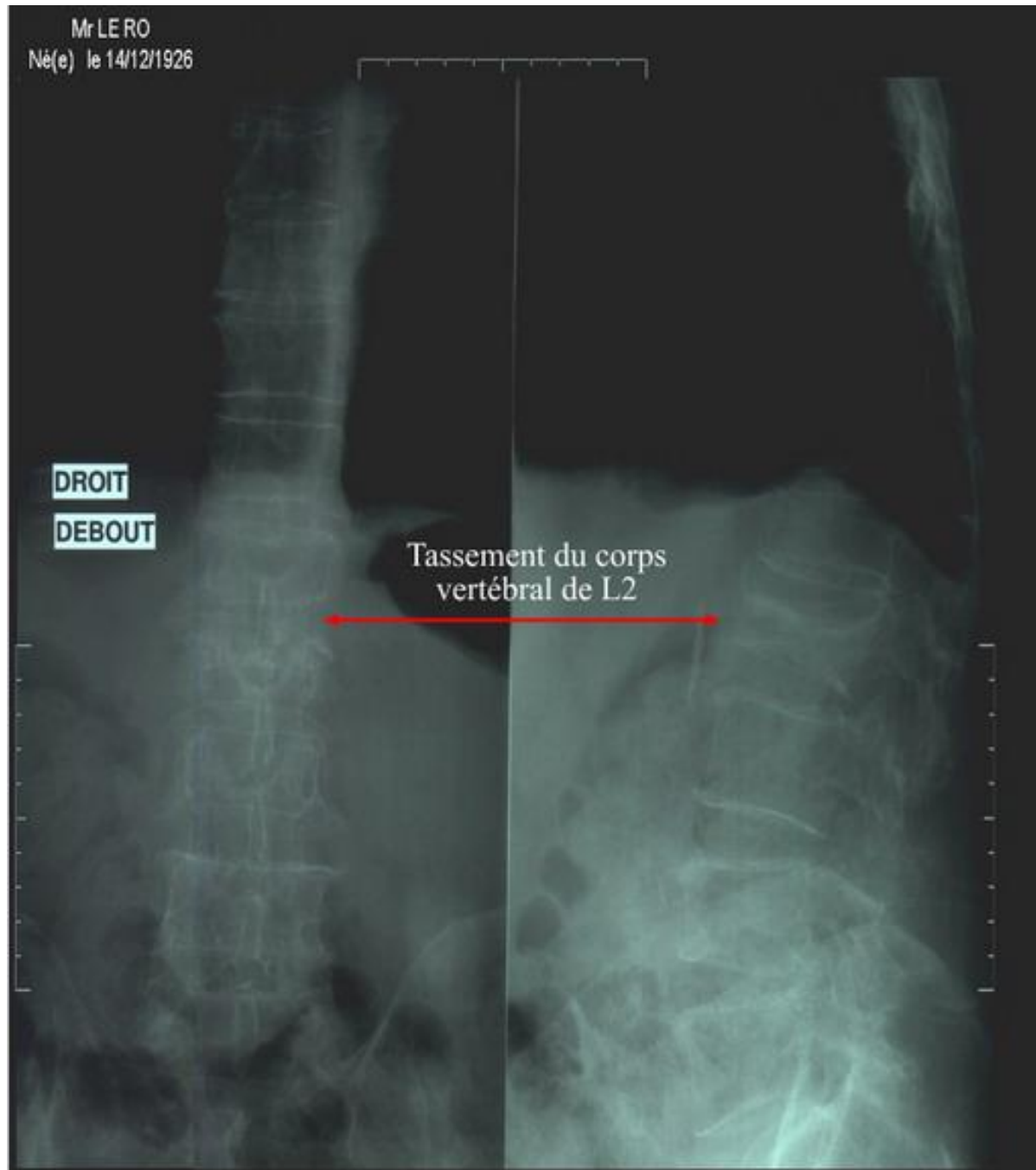
A



Mr LERO
Né(e) le 14/12/1926

DROIT
DEBOUT

Tassement du corps
vertébral de L2



Mr LE RO
Né(e) le 14/12/1926

H

IMAGE 24
STUDY 3

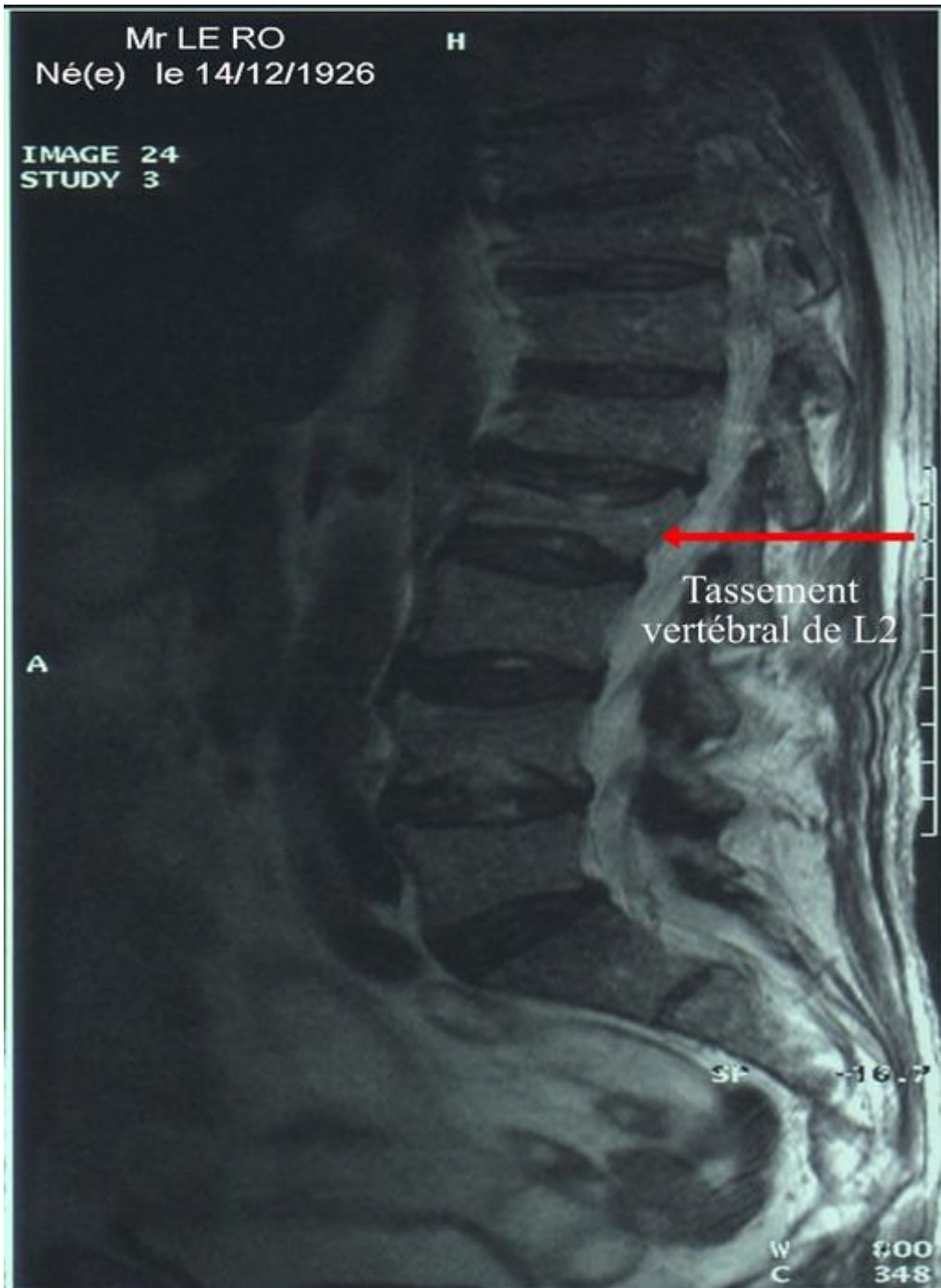
A



Tassement
vertébral de L2

SF -16.7

W 000
C 348



Le MM: signes biologiques

1. Hémogramme:

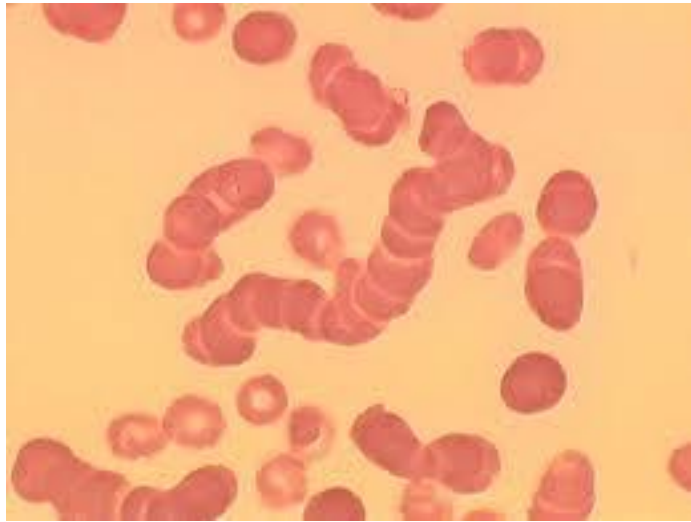
- anémie normocyt normochr arég +++
- GB normal ou diminué, Plq: normales ou basses,
- Frottis sang : GR en rouleaux.

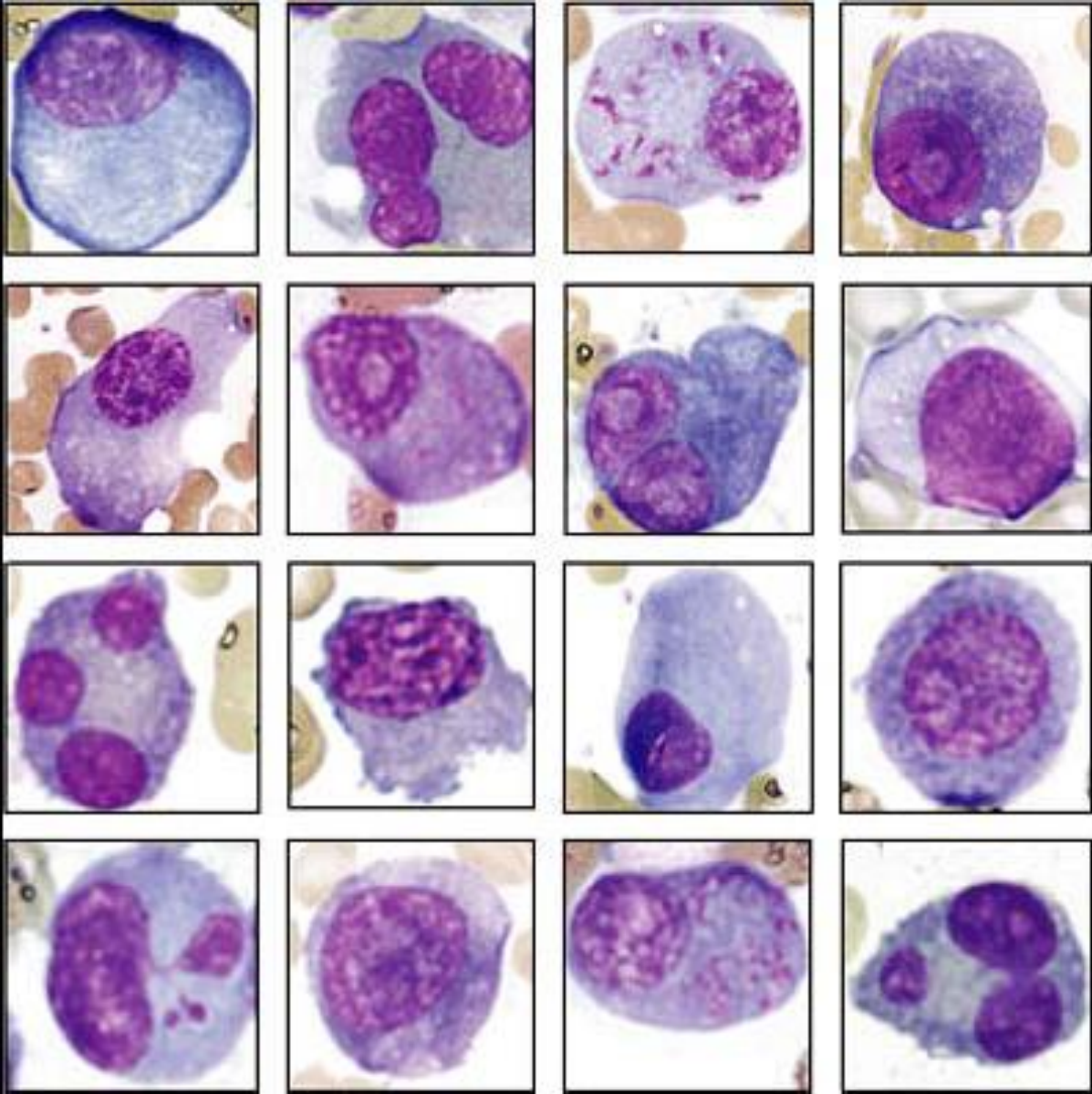
2. **Médullogramme:** clé du diagnostic met en évidence les plasmocytes anormaux : aspect flammé du cytopl, dystrophies: binuclées , vacuoles cytopl...

3. **VS:** 3 chiffres > 100mm /1^{ère} heure

4. Protidogramme :

- présence du pic monoclonal en γ ou en β : 90%
- absence de pic dans 10%: chaîne L, non sécrétant,





Signes biologiques-2-

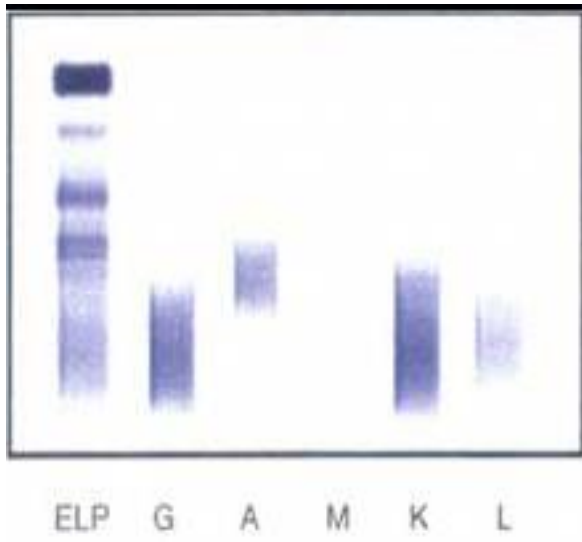
5 . Immuno électrophorèse ou immunofixation permet de typer l'Ig monoclonale: Ig G 85%, IgA, L,

6. Autres examens :

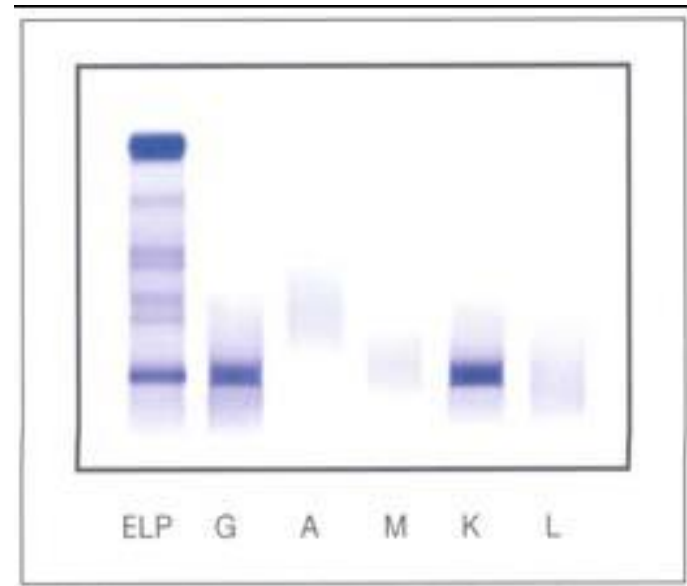
- calcémie,
- créatinémie,
- protéinurie de Bence Jones: L urinaires,
- bêta 2 microglobulinémie reflète la masse tumorale.

Immunofixation: permet de séparer les H et les L.

Sérum normal



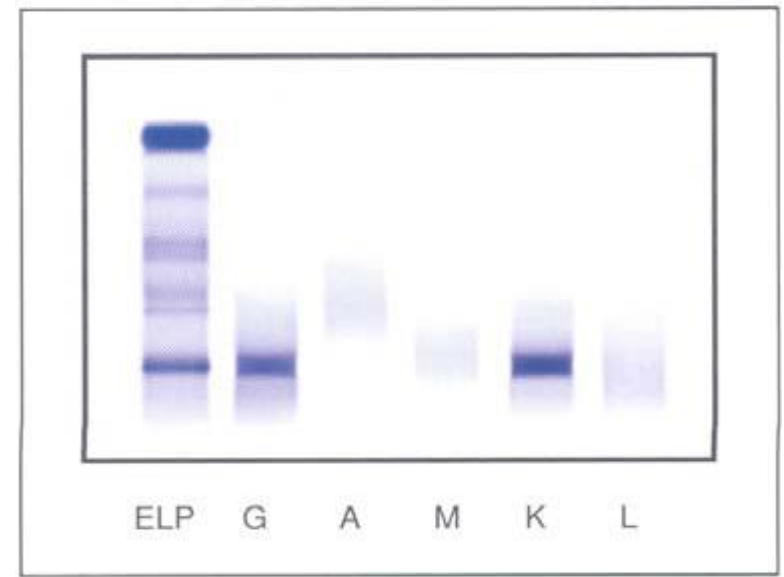
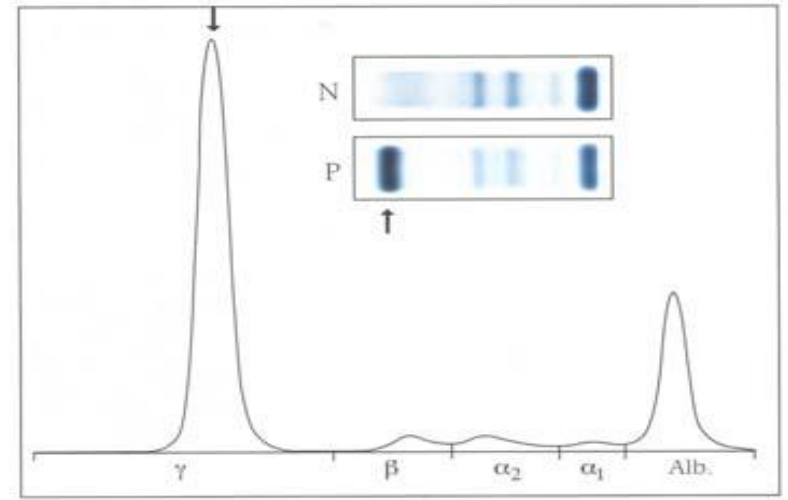
Sérum Pathologique
IgG K



Analyse de l'Ig monoclonale

☐ Mise en évidence de l'Ig à l'ELP

☐ Typage par IF



Diagnostic

1. Positif: facile:

- plasmocytose médullaire >10% dystrophiques,
- Ig monoclonale sérique et/ou urinaire
- lésions osseuses ostéolytiques,

2. Différentiel:

- Clinique: douleurs osseuses \neq articulaires,
- R* = ostéoporose , métastases osseuses = images d'ostéocondensation,
- Biologique: gammopathie monoclonale bénigne.

Critères diagnostiques actuels

Critères de l'IMWG :

1. Plasmocytose médullaire $\geq 10\%$,
2. Une Ig ou une chaîne légère sérique et / ou urinaire, (IgG > 30g/L; IgA > 25g/L; PBJ > 1g/24h)
3. Ainsi qu'au moins un des critères CRAB:
 - **C** : hyperCalcémie,
 - **R** : insuffisance Rénale (créat > 20mg/L ou 177 μ mol/L)
 - **A** : Anémie (Hb < 10g/dL)
 - **B** : lésions osseuses lytiques (lytic Bone lesions)

(The IMWG. Br J Haematol 2003;121:749-757)

Classification pronostique:

- 1. De Salmon et Durie:1978** > 3 stades I, II, III,
 - A si créat < 20mg/l; B si > 20mg
- 2. ISS: International Staging System**
 - Albumine et bêta 2 microglobuline,
 - 3 stades pronostiques.
- 3. Cytogénétique:** mise en évidence d'anomalies telles que: del du bras long du chrom 13(13(13q-), translocation t(4;14).

CLASSIFICATION de DURIE-SALMON

stade I : présence de tous les caractères suivants :

- Hb > 100g/l
- Calcémie = N
- Radios osseuses = N ou masse isolée
- Ig monoclonale à taux faible (IgG<50 g/l-IgA<30 g/l)
- chaînes légères urinaires< 4g/ 24 h

stade II : cas qui ne sont ni I ni II

stade III: 1 ou plusieurs parmi les caractères suivants :

- Hb < 85 g/l
- Calcémie > 120 mg/l
- Nombreuses géodes osseuses
- Ig monoclonale élevée
 - Ig G > 70g/l
 - IgA > 50g /l
 - BJ> 12g

International Staging System: (Greipp, JCO 2005)



	Bêta microglobulinémie.	2 albumine	Médiane de survie
Stade I^a	<3,5	≥3.5g/dl	62 mois
Stade II	Ni stade I ou III		44 mois
Stade III	≥5,5	--	29 mois

I^a : les 2 critères sont requis.

Traitement

Le MM reste une maladie incurable en 2019, mais la survie a augmentée ces 10 dernières années: autogreffes, nouvelles molécules.

1. TRT symptomatique:

- antalgiques: paliers de l'OMS
- RT* si compression médullaire ou laminectomie décompressive, **Urgence+++ thérapeutique**
- Hypercalcémie : hyperH2O saline + biphosphonates :
: acide zolédronique (Zometa), amp de 4 mg : une inj Ov /
mois pendant 2 ans.

2. TRT spécifique:

- Abstention et surveillance si sujet très âgé et asymptomatique,

TRT spécifique-suite-

❖ Chimio conventionnelle:

- protocole Alexanian: Alkéran(melphalan)+prednisone,
- polychimio : VAD (vincristine, adriamycine,
dexaméthasone)

➤ Résultats: médiane de survie 03 ans

✓ Nouvelles molécules actuelles :

- **THALIDOMIDE**: antiangiogénique,
- **BORTEZOMIB**: inhibiteur du protéasome, rôle dans la dégradation des protéines,

➤ **Résultats**: augmentation de la survie de 03 à **8 ans**.

TRT actuel:

➤ **Sujet < 65 ans:**

- Une induction incluant une nouvelle molécule: Bortézomib ou Thalidomide
- Suivie d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSP) ou autogreffe,

➤ **Sujet > 65ans:**

- induction incluant une nouvelle molécule , pas d'autogreffes: exple:

MPT: mel+pred+thalidomide.

La maladie de Waldenström

Déf: prolifération polymorphe de lymphocytes B: lympho, lympho-plasmo et plasmocytes dans la mo avec passage sanguin et organes lymphoïdes périphériques, avec production d'une **Ig M** > à la normale.

- Rare, âge moyen: 60 ans,
- Frontière entre lymphome, LLC et myélome



Signes cliniques

1. Signes révélateurs: asthénie, amaigrissement, saignements muqueux; signes neurosensoriels en relation avec une hyperviscosité (confusion, visuels, auditifs)
2. Signes physiques:
 - EG: moyen,
 - pâleur, purpura,
 - syndrome tumoral: adénopathies, splénomégalie
 - signes d'hyperviscosité en relation avec le taux d'IgM, présents lorsque le taux est $> 30\text{g/L}$:
 - * céphalées, confusion mentale \gg coma hyperprotidique
 - * troubles visuels: scotomes,
 - * troubles auditifs: accouphènes, vertiges invalidants.

Signes biologiques

1. Hématologiques:

- Anémie normocytaire normochrome arégénérative
- Plq: variable,
- GB: hyperleucocytose modérée 20 à 30000/mm³

* Frottis sanguin:

GR= rouleaux

GB= 32- 03- 00-45-05; 15% lymphoplasmo et plasmocytos

* Médullogramme:

prolifération polymorphe de plasmocytos; lymphocytos;
lymphoplasmocytes > 30%.

Signes biologiques –suite-

2. Biochimiques:

- VS: 3 chiffres
- EDP: pic monoclonal à la jonction bêta-gamma
- Immunofixation : Ig M

Diagnostic

1. Positif:

- hémogramme: hyperlymphocytose polymorphe,
- présence d'une **IgM > normes** ,

2. Différentiel:

- Leucémie lymphoïde chronique: syndrome tumoral symétrique, hyperlymphocytose **mais: VS non accélérée et absence de pic.**

Traitement

1. Symptomatique:

- **plasmaphérèse** : si signes fonctionnels d'hyperviscosité invalidants.

2. Spécifique: antitumoral, justifié que si symptômes,

- formes biologiques: à surveiller.
- formes symptomatiques: anémie, signes d'hyperviscosité:
traiter: CHOP, Chloraminophène ; actuellement FCR
Fludarabine + Cyclophosphamide + ou - Rituximab

Survie des patients traités: 5ans.

Leucémie lymphoïde chronique

Déf: hémopathie lymphoïde chronique caractérisée par une accumulation de lymphocytes B (mo, sang, gg,rate) morphologiquement normaux mais immunologiquement incompetents.

Terrain:

- âge > 60 ans,
- M/F=2/1

Clinique:

Tableau clinique:

- Adénopathies symétriques :2, 3 ou 4 aires,
 - +/- spm,
 - +/- signes généraux.
-
- Rarement découverte fortuite lors d' un examen biologique systématique,

Biologie:

➤ Hémogramme:

- GB >> 50 000/
- Hb, Plq variable
- Frottis sanguin: inversion de la formule

GB= 25-03-00- **65**-07 (lymphocytes morphologiquement normaux)

➤ Médullogramme:

- envahissement de lymphocytes >30%

➤ Immunophénotype: mise en évidence d'antigènes membranaires spécifiques de la LLC:

CD19+CD23+CD5+ (2 marqueurs B et 1 marqueur T)

Diagnostic:

1. Positif:

- Syndrome tumoral particulier,
- Hyperlymphocytose sanguine $>15000/$
- immuno Ψ :CD19+CD23+CD5+
- Mo: lympho $>30\%$,

2. Différentiel:

- Adénopathies chroniques,
- Mie de waldenström: mais **VS:normale**, **EDP:absence de pic**,
- Autres hémopathies lymphoïdes chroniques: l'immuno Ψ qui les différencie.

Classification:

De Binet:

- **Stade A:** < 3 aires ggl avec Hb>10g et plq>100 000/,
- **Stade B:** > 3 aires ggl , Hb>10g et plq>100 000/
- **Stade C:** quelque soit le syndrome tumoral mais Hb<10g et/ou plq<100 000/.

Complications:

Deux types:

1. Infectieuses+++ pulmonaires, ORL, cutanées,
2. Autoimmunes:
 - AHAI à test de Coombs direct positif,
 - PTI: mo riche en mégacaryocytes

Traitement:

But: prolonger la survie, pas de traitement curatif.

1. Symptomatique:

- ATB adapté selon l'infection,
- Préventif: Bactrim: 2cp/j 1j/2,
- Transfusion si anémie centrale,
- Corticoïdes si anémie hémolytique ou PTI?

2. Spécifique:

- Stade A: abstention thérapeutique,
- Stades B et C: CHOP, actuellement >
Fludarabine + Cyclophosphamide +Rituximab
(FCR)

Pronostic:

- Dépend du stade et de la réponse au traitement,
- Maladie chronique,
- Les complications infectieuses peuvent gréver le Pc.