



**HAL**  
open science

# Dépistage d'une immunoglobuline monoclonale à l'occasion d'un don de sang : à propos de 127 dossiers pour la période de 1992-2002

Valérie Burattini

► **To cite this version:**

Valérie Burattini. Dépistage d'une immunoglobuline monoclonale à l'occasion d'un don de sang : à propos de 127 dossiers pour la période de 1992-2002. Sciences du Vivant [q-bio]. 2005. hal-01734293

**HAL Id: hal-01734293**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01734293>**

Submitted on 14 Mar 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ NANCY 1  
2005

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY  
N° 15

24 MARS 2005



**THÈSE**

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

**VALÉRIE BURATTINI**

Le 21 MARS 2005

**DÉPISTAGE D'UNE IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE A L'OCCASION  
D'UN DON DE SANG.  
A PROPOS DE 127 DOSSIERS POUR LA PÉRIODE DE 1992-2002.**

Examineurs de la thèse :

M. C. JANOT	Professeur	Président
M. J-P. NICOLAS	Professeur	}
M. P. LEDERLIN	Professeur	}
M. E. JACQUOT	Docteur en Médecine	} Juges





**THÈSE**

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

**VALÉRIE BURATTINI**

Le 21 MARS 2005

**DÉPISTAGE D'UNE IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE A L'OCCASION  
D'UN DON DE SANG.  
A PROPOS DE 127 DOSSIERS POUR LA PÉRIODE DE 1992-2002.**

Examineurs de la thèse :

M. C. JANOT	Professeur		Président
M. J-P. NICOLAS	Professeur	}	
M. P. LEDERLIN	Professeur	}	Juges
M. E. JACQUOT	Docteur en Médecine	}	

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

-----  
Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Patrick NETTER

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

**Asseseurs**

du 1<sup>er</sup> Cycle :

du 2<sup>ème</sup> Cycle :

du 3<sup>ème</sup> Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

Mr le Professeur Hervé VESPIGNANI

Mr le Professeur Bruno LEHEUP

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Jacques ROLAND

=====

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET  
Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Marcel RIBON  
Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE  
Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT  
Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT  
Pierre LAMY – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ  
Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT  
Gérard DEBRY – Georges GRIGNON – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI  
Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET  
Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES  
Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER  
Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY  
Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT  
Philippe CANTON – Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU – Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT  
Michel WEBER – Gérard FIEVE – Daniel SCHMITT

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -  
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

1<sup>ère</sup> sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3<sup>ème</sup> sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Eric LABOUYRIE

-----

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Alain BERTRAND – Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE

2<sup>ème</sup> sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

-----

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie cellulaire)**

Professeur Claude BURLET

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Nutrition)**

Professeur Olivier ZIEGLER

-----

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)**

Professeur Alain LE FAOU – Professeur Alain LOZNIEWSKI

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et mycologie)**

Professeur Bernard FORTIER

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)**

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

-----

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine et santé au travail)**

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)**

Professeur Henry COUDANE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)**

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

-----

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

-----

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)**

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS - Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation médicale)**

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)**

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique)**

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

-----

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes)**

Professeur Jean-Pierre KAHN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie)**

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean-Marie ANDRE

-----

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénérologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)**

Professeur François DAP

-----

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie)**

Professeur Yves MARTINET - Professeur Jean-François CHABOT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL –

Professeur Christian de CHILLOU

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

-----

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)**

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie digestive)**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme) – Professeur Luc FRIMAT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

-----

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne)**

Professeur Francis PENIN – Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Abdelouahab BELLOU

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD

-----

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Michel VIDAILHET – Professeur Pierre MONIN  
Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL – Professeur Pierre JOURNEAU

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)**

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)**

Professeur Hubert GERARD

-----

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeur Michel STRICKER – Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeur Daniel BURNEL

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cytologie et histologie)**

Docteur Edouard BARRAT – Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

-----

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

-----

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteur Xavier HERBEUVAL – Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Bernard NAMOUR – Docteur Marc MERTEN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

Docteur Bruno CHENUÉL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Nutrition)**

Docteur Didier QUILLIOT

-----

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)**

Docteur Francine MORY – Docteur Michèle WEBER – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et mycologie)**

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Docteur François ALLA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)**

Docteur Pierre GILLOIS

-----

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Docteur François SCHOONEMAN

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**

Docteur Marie-Nathalie SARDA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Docteur Christophe PHILIPPE

-----

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)**

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)**

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

-----

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET  
RÉÉDUCATION**

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Docteur Jean PAYSANT

-----

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,  
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)**

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**05<sup>ème</sup> section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE**

Monsieur Vincent LHUILLIER

-----

**32<sup>ème</sup> section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE**

Monsieur Jean-Claude RAFT

-----

**40<sup>ème</sup> section : SCIENCES DU MÉDICAMENT**

Monsieur Jean-François COLLIN

-----

**60<sup>ème</sup> section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE**

Monsieur Alain DURAND

-----

**61<sup>ème</sup> section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

-----

**64<sup>ème</sup> section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Madame Marie-Odile PERRIN – Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

-----

**65<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY – Madame Anne GERARD  
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

-----

**67<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE**

Madame Nadine MUSSE

-----

**68<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE DES ORGANISMES**

Madame Tao XU-JIANG

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**

**Médecine Générale**

Docteur Alain AUBREGE  
Docteur Francis RAPHAEL  
Docteur Jean-Marc BOIVIN

=====

**PROFESSEURS ÉMÉRITES**

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Michel BOULANGE - Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel WAYOFF  
Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Paul VERT  
Professeur Jean PREVOT – Professeur Jean-Pierre GRILLIAT - Professeur Philippe CANTON – Professeur Pierre MATHIEU  
Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Daniel SCHMITT – Mme le Professeur Colette VIDAILHET

=====

**DOCTEURS HONORIS CAUSA**

Professeur Norman SHUMWAY (1972)  
*Université de Stanford, Californie (U.S.A)*  
Professeur Paul MICHIENSEN (1979)  
*Université Catholique, Louvain (Belgique)*  
Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*  
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)  
*Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)*  
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
Harry J. BUNCKE (1989)  
*Université de Californie, San Francisco (U.S.A)*

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*  
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur James STEICHEN (1997)  
*Université d'Indianapolis (U.S.A)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des  
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*

*A notre Maître et Président,  
Monsieur le Professeur Christian JANOT,  
Professeur d'hématologie et transfusion  
(Option biologie)  
Chevalier de la Légion d'Honneur*

Vous nous avez fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.  
Nous avons apprécié votre disponibilité, votre implication pour notre travail.  
Nous vous prions de trouver ici l'expression de notre respect et de notre gratitude.

*A notre Maître et Juge,  
Monsieur le Professeur Jean-Pierre Nicolas,  
Professeur de biochimie et biologie moléculaire,  
Membre correspondant de l'académie de médecine,  
Officier dans l'Ordre des Palmes Académiques,*

Vous avez contribué à notre formation initiale, à l'apprentissage de nos bases médicales.  
Nous vous remercions de participer à ce jury et nous nous souvenons de votre grande  
pédagogie.

*A notre Maître et Juge*

*Monsieur le Professeur Pierre LEDERLIN,*

*Professeur de Médecine Interne,*

Nous gardons un des meilleurs souvenirs de notre passage dans votre service pendant nos études de médecine.

Nous nous souvenons de votre implication dans notre formation de médecin.

Nous sommes honorés de votre participation à notre jury de thèse.

*A notre Directeur de thèse, Maître et Juge,*

*Monsieur le Docteur Eric JACQUOT*

Nos chemins se sont croisés très tôt à l'occasion de notre travail comme préleveur aux équipes mobiles.

Vous nous avez permis de prendre confiance en nous, de nous épanouir.

Nous avons été honoré de travailler avec vous sur ce sujet.

Nous garderons toujours de merveilleux souvenirs de ces années passées à travailler auprès de vous.

Nous vous remercions pour votre disponibilité, votre rigueur, votre patience et surtout votre gentillesse.

*A ma mère, ma sœur Cécile, mon beau-frère Basile et mon neveu Jules.*

Vous avez été ma bouffée d'oxygène, mon énergie, mon réconfort.

Je vous remercie d'avoir toujours cru en moi, d'avoir été là dans les moments de doute.

Vous êtes ma seule famille, je vous aime et j'espère que vous vous rapprocherez bientôt de moi.

*A mon père et mes grands parents.*

Disparus trop tôt, vous êtes présents à chaque instant de ma vie.

Là où vous êtes, je sais que vous êtes fiers de moi et qu'à chaque instant vous m'aidez à progresser.

*A Pascal,*

Ma moitié, mon amour et complice.

La vie m'a fait le cadeau de t'avoir rencontré.

Je souhaite nous voir vieillir ensemble et d'être toujours heureux.

*A mes deux amies, Cathy et Farida,*

Nous avons vécu toute ces années de faculté ensemble et partagé des moments inoubliables.

J'espère que la distance entre nous ne nous séparera pas.

Je vous souhaite beaucoup de bonheur dans votre vie.

*Au Docteur Françoise Maire,*

Merci de m'avoir aidé dans mon travail, de votre disponibilité et de vos conseils précieux.

*A mes deux secrétaires préférées, Colette et Marie Thérèse,*

Je vous remercie de votre soutien, de votre générosité.

*Aux médecins enquêtés,*

Merci d'avoir pris le temps de répondre à notre enquête.

Sans vous, ce travail n'existerait pas.

*A tous les médecins, personnels paramédicaux et malades croisés pendant mes études,*

Vous avez tous contribué à mon épanouissement.

## **SERMENT**

*"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

*Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.*

*J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.*

*Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".*

## **TABLE DES MATIERES**

<b>I- INTRODUCTION.....</b>	<b>19</b>
<b>II- RAPPELS SUR LES AFFECTIONS S'ACCOMPAGNANT D'UNE IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE.....</b>	<b>21</b>
II.A- RAPPEL SUR LES IMMUNOGLOBULINES.....	21
II.B- LES DIFFERENTES AFFECTIONS S'ACCOMPAGNANT D'UNE IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE.....	22
II.B.1- Pathologies non spécifiques s'accompagnant d'un pic monoclonal.....	22
II.B.2- Rappel des différentes affections lymphocytaires s'accompagnant d'un pic d'immunoglobuline monoclonale à l'EPP.....	24
II.B.2.a- Les gammopathies monoclonales d'origine indéterminée.....	24
II.B.2.b- Le myélome multiple.....	24
II.B.2.c- La maladie de Waldenström.....	26
II.B.2.d- Les lymphomes non Hodgkiniens.....	27
II.B.2.e- La leucémie lymphoïde chronique.....	27
II.C- DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE D'UNE IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE.....	28
II.C.1- Découverte fortuite d'une immunoglobuline monoclonale.....	28
II.C.2- Découverte d'une immunoglobuline monoclonale au décours de manifestations cliniques d'une pathologie lymphoproliférative B.....	29
II.C.3- Dépistage électrophorétique des dysglobulinémies monoclonales chez les donneurs de sang.....	30
II.C.4- Méthodes diagnostiques des immunoglobulines monoclonales.....	31
II.C.4.a- Etude de la charge : l'électrophorèse.....	32
II.C.4.b- Caractérisation isotypique.....	34
II.C.4.c- Dosage pondéral des immunoglobulines.....	39
<b>III- MATERIEL ET METHODE.....</b>	<b>41</b>
III.A- CONTROLES BIOLOGIQUES OBLIGATOIRES A TOUS TYPES DE DONTS.....	41
III.B- DISPOSITIONS SPECIFIQUES AU DON DE PLASMA PAR APHERESE.....	42
III.B.1- L'arrêté du 3 novembre 1986.....	42
III.B.2- Techniques biologiques utilisées par le laboratoire de l'ETS de Nancy concernant l'EPP (dans le cadre de la législation).....	42
III.B.2.a- L'électrophorèse des protéines plasmatiques.....	42
III.B.2.b- L'analyse immunochimique.....	43
III.B.3- Traitement de l'information : donneur et médecin traitant.....	44
III.C- PRESENTATION DE L'ETUDE.....	45
III.C.1- Méthode de recueil des données.....	45
III.C.2- Création du questionnaire.....	45
III.C.3- Envoi du questionnaire.....	47
<b>IV- RESULTATS DU QUESTIONNAIRE.....</b>	<b>47</b>
IV.A- TAUX DE RETOUR.....	47
IV.A.1- Taux de retour au questionnaire.....	48
IV.A.2- Pourcentage de donneurs suivis/non suivis/perdus de vue.....	49
IV.B- RESULTATS DE L'ENQUETE.....	50
IV.B.1- Taux d'immunoglobulines monoclonales découvertes.....	50
IV.B.1.a- Evaluation du nombre de donneurs en plasma entre 1992 et 2002.....	50
IV.B.1.b- Incidence de la découverte d'une immunoglobuline monoclonale entre 1992 et 2002.....	52
IV.B.2- Résultats recueillis à partir des dossiers donneurs. (n = 127).....	53
IV.B.2.a- Répartition en fonction du sexe des donneurs en plasma par aphérèse.....	53
IV.B.2.b- Répartition en fonction du sexe des donneurs de plasma par aphérèse présentant une anomalie à l'EPP entre 1992 et 2002.....	53
IV.B.2.c- Répartition des donneurs en plasma par aphérèse en fonction de l'âge.....	54
IV.B.2.d- Répartition des donneurs ayant anomalie à l'EPP en fonction de l'âge.....	55
IV.B.2.e- Répartition des immunoglobulines.....	57
IV.B.3- Résultats recueillis à partir du questionnaire (n = 69).....	58
IV.B.3.a- Répartition des examens effectués par le médecin traitant.....	58
IV.B.3.b- Pourcentage de myélogrammes réalisés par les spécialistes.....	59
IV.B.3.c- Mode de suivi de la gammopathie par le médecin traitant.....	60
IV.B.3.d- Résultat du suivi.....	61

<b>V- DISCUSSION DES RESULTATS.....</b>	<b>63</b>
<b>V.A- ANALYSE DES RESULTATS.....</b>	<b>63</b>
<i>V.A.1- Taux de retour du questionnaire .....</i>	<i>63</i>
<i>V.A.2- Incidence de la découverte d'une immunoglobuline monoclonale entre 1992 et 2002.....</i>	<i>64</i>
V.A.2.a- Evolution des dons de plasma par aphérèse entre 1992 et 2002.....	64
V.A.2.b- Incidence de la découverte d'une immunoglobuline monoclonale .....	64
<i>V.A.3- Profil des donneurs ayant une anomalie à l'EPP .....</i>	<i>65</i>
V.A.3.a- Le sexe .....	65
V.A.3.b- L'âge.....	66
V.A.3.c- Autres facteurs épidémiologiques.....	66
<i>V.A.4- Profil des gammopathies monoclonales.....</i>	<i>67</i>
V.A.4.a- Répartition des immunoglobulines monoclonales.....	67
V.A.4.b- Répartition des chaînes légères.....	69
<i>V.A.5- Les examens réalisés par le médecin généraliste suite à la découverte d'une immunoglobuline monoclonale .....</i>	<i>69</i>
V.A.5.a- Les examens biologiques principaux .....	69
V.A.5.b- Les autres examens biologiques.....	72
V.A.5.c- Bilan radiologique.....	72
V.A.5.d- Avis spécialisé et myélogramme.....	73
<i>V.A.6- Le suivi de la gammopathie monoclonale .....</i>	<i>74</i>
<i>V.A.7- Evolution de la gammopathie monoclonale .....</i>	<i>77</i>
V.A.7.a- Stabilité du pic monoclonal.....	77
V.A.7.b- L'arrêt du suivi .....	78
V.A.7.c- Evolution vers une pathologie autre que lymphocytaire .....	78
V.A.7.d- Evolution vers une affection maligne lymphocytaire.....	79
<b>V.B- COMMENTAIRES .....</b>	<b>80</b>
<b>V.C- CRITIQUE DE L'ETUDE .....</b>	<b>80</b>
<b>VI- CONCLUSION.....</b>	<b>81</b>
<b>VII- BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>82</b>
<b>VIII- ANNEXES .....</b>	<b>87</b>

# **TABLE DES TABLEAUX**

<i>Tableau 1</i> : Répartition en pourcentage des différentes pathologies s'accompagnant d'une immunoglobuline monoclonale.....	23
<i>Tableau 2</i> : Dons en plasma / donneur sur trois années de référence (1992, 1993, 1994).....	50
<i>Tableau 3</i> : Reconstitution de la population des donneurs en plasma sur l'ensemble des années de l'étude.....	51
<i>Tableau 4</i> : Calcul du pourcentage de pics monoclonaux/ année.....	52
<i>Tableau 5</i> : Répartition du sexe des donneurs en plasma sur trois années de référence.....	53
<i>Tableau 6</i> : Répartition des donneurs en plasma par aphérèse en fonction de l'âge.....	55
<i>Tableau 7</i> : Quantité d'immunoglobulines monoclonales retrouvées à l'EPP par tranche d'âge.....	55
<i>Tableau 8</i> : Comparaison des résultats de notre étude à ceux obtenus dans divers établissements de transfusion sanguine.....	68

## TABLE DES FIGURES

<i>Figure 1</i> : Profil électrophorétique normal et principales protéines des différentes fractions.....	33
<i>Figure 2</i> : Electrophorèse des protéines plasmatiques. Petit pic monoclonal dans la zone des gammaglobulines.....	33
<i>Figure 3</i> : Electrophorèse des protéines plasmatiques. Pic monoclonal important dans la zone des gammaglobulines.....	34
<i>Figure 4</i> : Analyse comparée par électrophorèse et immunoélectrophorèse d'un sérum normal et du sérum d'un malade atteint d'un myélome à IgG monoclonale de type kappa.....	35
<i>Figure 5</i> : Recherche d'immunoglobuline monoclonale par immunofixation.....	36
<i>Figure 6</i> : Analyse par immunoempreinte d'un sérum comprenant des immunoglobulines monoclonales peu abondantes (IgG $\lambda$ , IgM $\kappa$ , très faible IgM $\lambda$ ).....	37
<i>Figure 7</i> : Taux de retour au questionnaire n= 127.....	48
<i>Figure 8</i> : Donneurs suivis/ non suivis/ perdus de vue n= 127.....	49
<i>Figure 9</i> : Répartition en fonction du sexe n= 127.....	54
<i>Figure 10</i> : Répartition des donneurs ayant anomalie à l'EPP en fonction de l'âge.....	56
<i>Figure 11</i> : Répartition des immunoglobulines monoclonales n= 127.....	57
<i>Figure 12</i> : Répartition des chaînes légères n= 127.....	58
<i>Figure 13</i> : Répartition des examens effectués par le médecin traitant n= 69.....	59
<i>Figure 14</i> : Pourcentage de myélogrammes effectués au cours d'avis spécialisés n= 60.....	60
<i>Figure 15</i> : Mode de suivi par le médecin généraliste n= 69.....	61
<i>Figure 16</i> : Résultat du suivi n= 69.....	62

# **I-Introduction**

La découverte d'une immunoglobuline monoclonale à l'électrophorèse des protéines plasmatiques est de plus en plus fréquente car elle augmente avec le vieillissement de la population. Après soixante- dix ans, l'incidence des immunoglobulines monoclonales est de trois pour cent et atteint dix pour cent après quatre vingt ans.

La prise en charge diagnostique de cette anomalie, fréquente chez le sujet âgé, est pourtant mal connue.

Les recherches scientifiques concernant les gammopathies monoclonales sont assez récentes et il existe peu d'études concernant le dépistage d'une immunoglobuline monoclonale sur la population générale.

Depuis l'arrêté du 3 novembre 1986, les donneurs de plasma par aphérèse sont soumis à la réalisation d'une électrophorèse des protéines plasmatiques au moins une fois par an.

L'étude de l'incidence d'une immunoglobuline monoclonale ainsi que leur devenir dans cette population constitue un panel de données intéressant. En effet, elle constitue une population « saine », de 18 à 61 ans, permettant de définir par extrapolation l'incidence d'une immunoglobuline sur l'ensemble de la population.

Notre étude utilise l'ensemble des dossiers des donneurs de plasma par aphérèse aux équipes mobiles de l'ETS de Nancy sur une période de 10 ans (de 1992 à 2002) ayant une immunoglobuline monoclonale à l'EPP.

Les premières descriptions de gammopathies monoclonales (1) sont liées à des observations de myélome; elles sont rapportées en 1845 par le docteur Bence Jones, qui met en évidence une protéine anormale dans les urines d'un patient présentant des dorsalgies intenses.

Le terme de «myélome multiple » apparaît pour la première fois en 1873 dans une publication du docteur Von Rustizky (1).

Il y a peu d'intérêt pour cette maladie, jusqu'à Otto Kahler, un neurologue tchèque, qui décrit en 1889 le cas d'un médecin de quarante six ans qui souffre de cette maladie (1).

Le diagnostic du myélome reste difficile jusque dans les années 1930 (2), date à laquelle le myélogramme devient un examen plus courant.

En 1937, le développement de l'électrophorèse des protéines plasmatiques et urinaires permet d'identifier les protéines anormales comme des immunoglobulines particulières. L'immunoélectrophorèse en 1953, permet l'identification exacte des protéines monoclonales. La première grande enquête scientifique sur les gammopathies monoclonales est réalisée aux Etats-Unis en 1960. Elle permet de conclure que les patients présentant un pic monoclonal dans le sang peuvent développer ultérieurement un myélome multiple, des affections apparentées comme la macroglobulinémie de Waldenström (décrite en 1944), la leucémie lymphoïde chronique, d'autres affections comme des maladies auto-immunes, des tumeurs solides, des infections bactériennes, virales, ou rester, dans la majorité des cas, asymptomatiques (gammopathie monoclonale d'origine indéterminée ou MGUS).

La réalisation d'une électrophorèse des protéines plasmatiques chez les donneurs de sang, nous a permis d'étudier l'incidence de la découverte d'une immunoglobuline monoclonale sur cette population et de définir leur devenir.

Dans un premier temps, nous avons réalisé un rappel des différentes affections s'accompagnant d'une immunoglobuline monoclonale et des différents examens biologiques permettant son diagnostic.

Puis, nous expliquons les modalités de cette étude et les moyens utilisés.

Nous décrivons ensuite les résultats obtenus aux différents items du questionnaire.

Enfin, nous analysons les réponses obtenues au questionnaire distribué aux médecins traitants, en essayant de définir la prise en charge diagnostique la plus adaptée de cette anomalie.

## **II-Rappels sur les affections s'accompagnant d'une immunoglobuline monoclonale**

Dans cette première partie, nous ferons un rappel succinct sur les immunoglobulines(Ig), les affections les plus souvent associées à la découverte d'une Ig monoclonale, les principaux examens biologiques spécifiques au diagnostic d'une Ig monoclonale.

### **II.A-Rappel sur les immunoglobulines**

Les immunoglobulines sont des protéines produites par les lymphocytes B. Chaque lymphocyte B issu de la moelle osseuse sécrète un anticorps spécifique, de sorte que cet anticorps soit spécifique à l'antigène susceptible d'être en contact avec l'organisme.

Chaque molécule d'immunoglobuline est composée de deux chaînes légères identiques et de deux chaînes lourdes identiques. Elles sont reliées entre elles par des ponts di-sulfures.

Chaque chaîne porte des motifs antigéniques qui la caractérise immunologiquement. Les chaînes légères peuvent être soit kappa (65 %) soit lambda (35 %) mais elles sont identiques dans toutes les classes d'immunoglobulines.

Au contraire, les chaînes lourdes sont différentes dans chaque classe ( $\gamma$  pour les Ig G,  $\alpha$  pour les Ig A, etc.) (3)

Ces immunoglobulines représentent un constituant important des protéines sériques (12 à 19% des protéines sériques). L'électrophorèse des protéines permet de différencier les différentes classes d'Ig :  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ . Cette migration dépend de la masse moléculaire et de la charge électrique des immunoglobulines.

Au sein de la sous population de lymphocytes B produisant les anticorps sériques, il arrive qu'un lymphocyte B unique puisse proliférer (clone), se différencier et produire un anticorps en quantité abondante au point que cette immunoglobuline devient individualisable (immunoglobuline monoclonale) par les techniques usuelles électrophorétiques sous la forme d'un pic qui déforme la zone bêta ou gamma.

## II.B-Les différentes affections s'accompagnant d'une immunoglobuline monoclonale

Dans cette partie, nous présentons les différentes affections qui s'accompagnent d'une immunoglobuline monoclonale d'abord dans un cadre général puis dans celui plus spécifique des pathologies lymphocytaires.

### II.B.1-Pathologies non spécifiques s'accompagnant d'un pic monoclonal

Différentes études réalisées chez des patients présentant une immunoglobuline monoclonale, ont permis de définir les principales étiologies s'accompagnant d'une gammopathie monoclonale.

Certains chercheurs, (4) ont repris 21079 pics d'immunoglobuline monoclonale découverts sur une période de 35 ans (de 1960 à 1995) aux Etats-Unis. La gammopathie monoclonale est associée à un **myélome multiple** dans 21 % des cas et à une **gammopathie monoclonale d'origine indéterminée** dans 62 % des cas. Si l'on reprend les résultats d'une autre étude clinique (5), basée sur 1275 pics monoclonaux découverts dans la partie ouest des Pays-Bas sur une période de trois ans, on retrouve des résultats comparables puisque 17,3 % des cas sont associés à un myélome multiple et 56% des cas sont associés à une gammopathie monoclonale d'origine indéterminée. Dans les deux séries précédemment citées, l'origine de la gammopathie monoclonale est très variable pour les 25 % de patients restants, avec des différences de distribution qui reflètent celles existant entre un recrutement spécialisé dans les hémopathies et celles se fondant sur une étude de la population générale. Par exemple, la série américaine trouve parmi les gammopathies monoclonales 8 % de patients avec une **amylose** à chaîne légère et 2,5 % avec un **plasmocytome extramédullaire**, tandis que ces deux maladies ne représentent que moins de 1 % des gammopathies monoclonales dans la série néerlandaise. Ainsi, en dehors du myélome multiple et des gammopathies monoclonales d'origine indéterminée, on peut retrouver un pic monoclonal dans des circonstances très

variées : les principales sont reprises dans le tableau 1, qui montre à titre indicatif les résultats de la série néerlandaise (5). Ce tableau n'est certes pas exhaustif, mais il nous semble indiquer un reflet plus réel des fréquences respectives de découverte d'une gammopathie monoclonale. La découverte d'une immunoglobuline monoclonale s'observe dans 12 % des cas de **syndrome myélodysplasique** (6), et l'incidence de découverte d'un pic est également non négligeable au cours des **affections auto-immunes** comme la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux aigu disséminé, les polymyosites, la sclérodermie, l'hépatite chronique active (4, 7, 8). On décrit de manière beaucoup plus occasionnelle un pic monoclonal dans le sida, la maladie de Gaucher, la maladie de Willebrand acquise, les aplasies médullaires, diverses affections dermatologiques, les transplantations d'organes (7, 8).

<i>Maladies</i>	Pourcentage
Gammopathie monoclonale d'origine indéterminée (MGUS)	56
Myélome multiple	17,3
Maladie de Waldenström	3,9
Autres lymphomes non hodgkiniens (y compris Burkitt)	3,6
Leucémie lymphoïde chronique	1
Maladie de Hodgkin	0,3
Lymphoproliférations diverses (tricholeucocytose)	0,3
Myélodysplasies	1
Myéloproliférations malignes (leucémie myéloïde chronique)	0,6
Tumeurs solides	7,8
Affections auto-immunes	2,4
Infections (bactériennes, virales)	4,7
Neuropathies	0,3
Divers	0,8

Tableau 1 : Répartition en pourcentage des différentes pathologies s'accompagnant d'une gammopathie monoclonale (selon 5)

## **II.B.2-Rappel des différentes affections lymphocytaires s'accompagnant d'un pic d'immunoglobuline monoclonale à l'EPP**

### **II.B.2.a-Les gammopathies monoclonales d'origine indéterminée**

La découverte fortuite ou lors d'exploration d'une vitesse de sédimentation augmentée, d'un pic monoclonal, peut entraîner de réelles incertitudes diagnostiques.

On parle de gammopathie d'origine indéterminée chez des patients présentant une immunoglobuline monoclonale à l'EPP, mais dont les examens complémentaires réalisés sont en faveur de la bénignité de cette immunoglobuline monoclonale :

- absence de protéinurie de Bence Jones
- taux normal des autres immunoglobulines sériques
- faible pourcentage et absence d'anomalie morphologique des plasmocytes médullaires
- taux sériques de l'immunoglobuline monoclonale inférieur à 20 g/l pour les IgG et à 10 g/l pour les IgA.

Le diagnostic d'une dysglobuline monoclonale de signification indéterminée requiert une surveillance clinique et biologique régulière, dans la mesure où on admet que plus de 20% de ces patients risquent d'évoluer vers une lymphoprolifération maligne sécrétant une immunoglobuline monoclonale, cette évolution pouvant être très tardive (plus de vingt ans après la découverte de la dysglobuline monoclonale).

### **II.B.2.b-Le myélome multiple**

Encore appelé maladie de Kahler, le myélome est une prolifération monoclonale B constituée principalement de plasmocytes sécrétant presque toujours une immunoglobuline monoclonale. Le plus souvent la prolifération cellulaire infiltre la moelle osseuse de façon diffuse. La mise en évidence d'une plasmocytose médullaire anormalement importante est un élément essentiel au diagnostic. Plus de 80% des patients atteints d'un myélome multiple ont une immunoglobuline monoclonale sérique.

Le myélome se caractérise par la présence presque constante, d'emblée ou au cours de l'évolution, de manifestations osseuses.

Dans la majorité des cas, l'intervalle de temps écoulé entre la transformation maligne d'une cellule et l'accumulation d'une masse tumorale accessible au diagnostic est d'au moins deux, parfois dix à vingt ans.

C'est une affection du sujet âgé, survenant dans la cinquième ou sixième décennie.

Le myélome reste encore une maladie incurable avec une médiane de survie d'environ trois ans.

Les symptômes faisant évoquer un myélome multiple sont les suivants :

- des signes osseux (70% des cas au moment du diagnostic) : douleurs, parfois fractures, spontanées ou non, aspect de géodes à l'emporte pièce sur les clichés radiologiques standards.
- altération de l'état général est le plus souvent retrouvée dans les formes avancées, sans fièvre, en dehors des complications infectieuses.
- anorexie, amaigrissement
- infections souvent des pneumopathies favorisées par un déficit immunitaire
- atteinte rénale, le plus souvent des néphropathies tubulo- interstitielles (environ 30% des myélomes)

Les manifestations biologiques sont les suivantes :

- vitesse de sédimentation accélérée (80 à la première heure)
- hypercalcémie
- hyperprotidémie
- hyperviscosité
- pic monoclonal à l'EPP
- anémie
- insuffisance rénale
- protéinurie de Bences-Jones

La classification de Durie et Salmon (annexe 1), permet d'établir en fonction de critères cliniques et biologiques simples, les myélomes de masse tumorale faible, forte ou intermédiaire, avec ou sans insuffisance rénale et de définir, en fonction du stade, la thérapeutique à envisager.

La thérapeutique utilise des chimiothérapies classiques, la radiothérapie, l'autogreffe de cellules-souches hématopoïétiques et le traitement des complications (hypercalcémie, anémie, infection, insuffisance rénale).

Malgré certains espoirs thérapeutiques, notamment liés à l'autogreffe de cellules souches, le myélome multiple reste incurable.

### **II.B.2.c-La maladie de Waldenström**

La macroglobulinémie de Waldenström est une prolifération monoclonale B médullaire, ganglionnaire et splénique, responsable de la sécrétion dans le sérum d'une IgM monoclonale.

Les symptômes les plus fréquents sont :

- altération lente de l'état général
- polyadénopathies
- hépatosplénomégalie
- syndrome d'hyperviscosité (atteintes neurologiques centrales et sensorielles)

Les signes biologiques sont :

- hyperlymphocytose sanguine
- anémie hémolytique
- thrombopénie modérée
- rouleaux érythrocytaires
- vitesse de sédimentation accélérée
- pic monoclonal à l'EPP
- existence d'une IgM monoclonale à l'immunoélectrophorèse

Les formes asymptomatiques ne doivent pas être traitées. Un traitement par chimiothérapie est débuté dès l'apparition de manifestations cliniques ou biologiques.

C'est une hémopathie qui peut être assez bien tolérée et dont l'évolution porte sur plusieurs années.

#### **II.B.2.d-Les lymphomes non Hodgkiniens**

Les lymphomes B regroupent des variétés très diverses de lymphoprolifération affectant les organes lymphoïdes, mais également d'autres viscères.

Leur diagnostic précis nécessite presque toujours une étude cytologique et histologique qui permet de définir le degré de malignité et de mettre en place un traitement.

Les principales localisations sont : - les ganglions

- la rate
- la moelle osseuse
- le foie
- la sphère ORL

Le traitement est principalement la chimiothérapie selon des protocoles précis.

#### **II.B.2.e-La leucémie lymphoïde chronique**

Cette maladie fréquente, affectant essentiellement des sujets âgés, plus souvent de sexe masculin, se caractérise par la présence dans le sang, la moelle osseuse et les organes lymphoïdes périphériques, d'une population monoclonale de cellules B bloquée dans leur différenciation au stade du lymphocyte B mature.

On retrouve une immunoglobuline monoclonale sérique à un taux significatif dans environ un cas sur dix. Il s'agit le plus souvent d'une IgM monoclonale.

La LLC est une maladie très lentement évolutive, dont la prise en charge thérapeutique dépend d'une part de la présence et de la gravité de certaines complications, et d'autre part de l'éventuelle transformation en une forme maligne sévère.

Les manifestations cliniques les plus fréquentes sont les infections répétées bactériennes, virales et fongiques, dues au déficit immunitaire humoral et cellulaire. Des manifestations auto-immunes ne sont pas rares, en particulier une anémie hémolytique.

## **II.C-Diagnostic biologique d'une immunoglobuline monoclonale**

D'une façon générale, la découverte d'une immunoglobuline monoclonale est faite :

- soit à l'occasion d'un bilan biologique complémentaire dans le cadre par exemple d'un syndrome inflammatoire : élévation de la vitesse de sédimentation par exemple.
- soit en raison de symptômes ou de complications qui évoquent une pathologie lymphoproliférative B.

### **II.C.1-Découverte fortuite d'une immunoglobuline monoclonale**

La découverte fortuite d'une immunoglobuline monoclonale se rencontre dans deux cas :

- soit lors de l'exploration d'un syndrome inflammatoire retrouvé au décours d'examens de dépistage réalisés en médecine générale. L'un de ceux-ci est la vitesse de sédimentation (VS) dont l'augmentation justifie le plus souvent la réalisation d'une électrophorèse des protéines sériques qui permet de distinguer les VS élevées des syndromes biologiques « inflammatoires » (avec hyper- $\alpha$ 2globulinémie, augmentation de la CRP et hyperfibrinémie) des VS élevées par augmentation des immunoglobulines sériques, dans leur ensemble (hypergammaglobulinémie polyclonale) ou d'une seule d'entre elles (immunoglobuline monoclonale).

- soit dans le cadre des contrôles électrophorétiques des protéines sériques chez les donneurs de sang au cours d'un don de plasma par aphérèse (réglementaires avec une fréquence annuelle). Ces contrôles ont permis de réaliser des études au sein d'une population en bonne santé apparente. Différentes études (9,10,11,12) ont permis de définir la fréquence d'un pic monoclonal sur une population asymptomatique spécifique comme les donneurs de sang et de comparer les résultats obtenus avec d'autres études faites sur la population globale (et dans une même tranche d'âge et pour un même sexe) (4,5).

## **II.C.2-Découverte d'une immunoglobuline monoclonale au décours de manifestations cliniques d'une pathologie lymphoproliférative B**

Un praticien peut être amené à rechercher une immunoglobuline monoclonale devant plusieurs manifestations cliniques évoquant une pathologie lymphoproliférative B.

Ces différents symptômes sont les suivants :

- **des manifestations osseuses** telles que des douleurs osseuses d'aggravation progressive, insomniantes, résistantes aux antalgiques banals; des fractures pathologiques; un aspect radiologique typique de géodes à l'emporte pièce. Ces lésions osseuses peuvent être responsables **d'un syndrome hypercalcémique** avec troubles confusionnels, coma, vomissements, douleurs abdominales, déshydratation et troubles du rythme cardiaque.
  
- **des signes neurologiques** en rapport avec une compression médullaire ou radiculaire liée aux lésions vertébrales ou l'apparition d'une **neuropathie périphérique** qui complique environ 5% des IgM monoclonales.
  
- **des signes généraux** comme une dégradation de l'état général, une anorexie, un amaigrissement.
  
- **des signes rénaux** d'insuffisance rénale principalement.
  
- **un syndrome d'hyperviscosité sérique** pouvant se traduire par des accidents d'allure thrombotique, sensoriels (vertiges rotatoires, surdité brutale), neurologiques périphériques.
  
- **des manifestations hémorragiques** surtout au niveau des muqueuses (épistaxis, gingivorragies), parfois cutanées (ecchymoses).

- **des infections** notamment dues aux bactéries encapsulées, principalement pulmonaires. En effet, la production de l'immunoglobuline monoclonale s'associe très fréquemment à une diminution considérable de la production des autres immunoglobulines par les lymphocytes B normaux.

Quelles qu'en soient les circonstances, la découverte d'une immunoglobuline monoclonale nécessite plusieurs examens spécifiques aux protéines plasmatiques permettant de quantifier les immunoglobulines et de confirmer la découverte d'une immunoglobuline monoclonale.

### **II.C.3-Dépistage électrophorétique des dysglobulinémies monoclonales chez les donneurs de sang**

En 1982, l'Organisation Mondiale de la Santé (O.M.S) a édité les recommandations d'un groupe d'experts concernant la collecte, le fractionnement, le contrôle de qualité et les utilisations du sang et des produits sanguins (13). Selon ces recommandations, les critères d'admission des donneurs entrant dans un programme de don de plasma par aphérèse tiennent compte des résultats d'un certain nombre d'épreuves de laboratoire qui doit être systématiquement effectué.

Certaines sont spécifiques aux donneurs de plasma par aphérèse ; elles concernent :

- le dosage des protéines totales,
- l'électrophorèse du sérum avec évaluation quantitative des différentes fractions
- le dosage immunochimique des IgG, IgM et IgA.

Cette stratégie a permis le dépistage d'anomalies à l'EPP chez des sujets en bonne santé et totalement asymptomatiques.

Une étude réalisée sur 3500 donneurs de plasma (12), en 1985, montre la présence d'**immunoglobuline monoclonale** dans le sérum de 0,3% des sujets testés, une **hypergammaglobulinémie polyclonale** supérieure à 17g/l chez 1,3% de ces mêmes donneurs et enfin une **concentration globale des immunoglobulines inférieure à 6 g/l** chez 0,4% d'entre eux.

Chaque donneur qui présente une immunoglobuline monoclonale fait l'objet d'un examen médical complet avec bilan hématologique (VS, NFS, plaquettes, contrôle électrophorétique et immunoélectrophorétique du sérum et des urines, dosages immunochimiques des différentes classes d'immunoglobulines).

Dans la majorité des cas, ces gammopathies monoclonales sont des formes « asymptomatiques » dont le caractère « bénin » sera confirmé par l'absence d'évolution vers une forme maligne : suivi de ces donneurs par un contrôle protéique et hématologique semestriel puis annuel. La plupart de ces donneurs ont été suivis pendant plus de dix ans.

Parmi les formes « asymptomatiques » de classe IgG, aucun cas de transformation maligne n'a été démontré après dix ans de suivi.

En revanche parmi les pics monoclonaux de type IgM, on note une transformation maligne (maladie de Waldenström) pour deux donneurs, l'un après sept ans de suivi et l'autre après quatorze ans.

D'autres études réalisées chez les donneurs de plasma (9, 10, 11) sont assez similaires : faible pourcentage de transformation maligne vers un myélome ou une maladie de Waldenström. Ces études démontrent néanmoins la possibilité d'un dépistage précoce des gammopathies monoclonales « asymptomatiques » et à travers l'EPP réservée aux donneurs de plasma par aphérèse, cette phase initiale, si elle est complétée par une surveillance périodique, permettra le diagnostic des transformations malignes à un stade infraclinique.

#### **II.C.4-Méthodes diagnostiques des immunoglobulines monoclonales**

Une immunoglobuline monoclonale se caractérise par l'augmentation sélective d'un seul type de molécule d'immunoglobuline sérique, causée par la prolifération incontrôlée d'un clone unique de lymphocytes B. Elle est constituée soit d'une seule classe de chaîne lourde et d'un seul type de chaîne légère, soit de chaînes légères isolées d'un seul type, soit beaucoup plus rarement de fragments de chaînes lourdes d'une seule classe. Sa présence n'est pas systématiquement synonyme de malignité.

Sa recherche et sa caractérisation dans les liquides biologiques visent à affirmer son homogénéité :

- de charge par électrophorèse
- d'isotypie (type de chaîne légère, classe, voire sous-classe de chaîne lourde) par immunoelectrophorèse, immunofixation ou immunoempreintes.

#### **II.C.4.a-Etude de la charge : l'électrophorèse**

Le principe de l'électrophorèse est fondé sur le déplacement de molécules chargées électriquement, placées dans un champ électrique. Selon leurs caractéristiques propres, notamment de taille et de charge électrique, les molécules placées dans un champ électrique vont montrer des mobilités différentes et ainsi pouvoir être séparées.

On distingue deux grands principes d'électrophorèses :

- **l'électrophorèse dite de « zone »**, où les molécules sont en solution dans une veine liquide stabilisée par un support sous la forme d'un gel imbibé d'une solution tampon, très souvent des gels (gel d'acétate de cellulose, d'agarose, ou de polyacrylamide). Cette technique est classiquement utilisée aujourd'hui pour la séparation des protéines du sérum. Le protéinogramme normal est constitué de cinq à six fractions : « préalbumine », albumine,  $\alpha$ 1-globulines,  $\alpha$ 2- globulines,  $\beta$ - globulines et  $\gamma$ - globulines.

La majeure partie des immunoglobulines se retrouve dans la zone des  $\gamma$ - globulines, certaines peuvent migrer jusque dans la zone  $\alpha$ 2- globulines.

Quand il existe une immunoglobuline monoclonale, au début, celle-ci étant produite en quantité très faible, elle ne peut être distinguée des autres immunoglobulines normales. Au fur et à mesure que le clone prolifère, la quantité d'immunoglobuline monoclonale produite augmente, et finit par « se distinguer » des autres et être observable sous la forme d'un pic fin, étroit, le plus souvent dans la zone des  $\gamma$ - globulines, mais parfois dans les zones des  $\beta$ - globulines ou même, des  $\alpha$ 2- globulines, où il est parfois difficile de la distinguer.

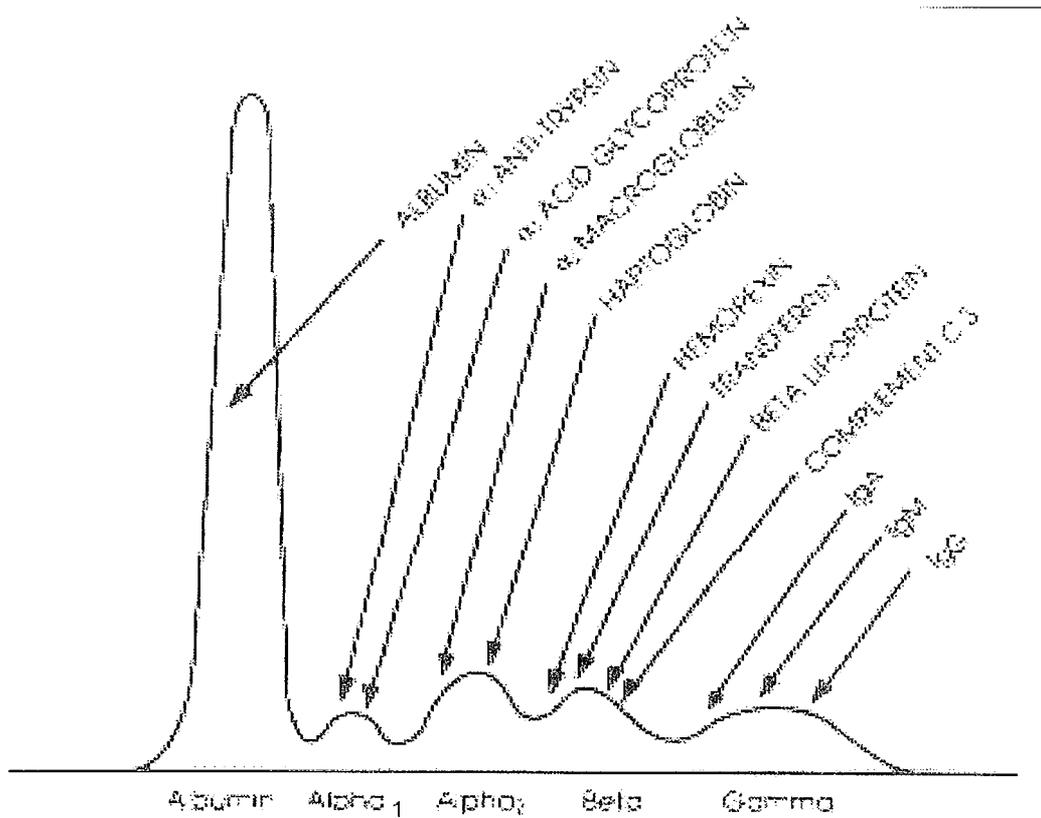


Figure 1 : Profil électrophorétique normal et principales protéines des différentes fractions

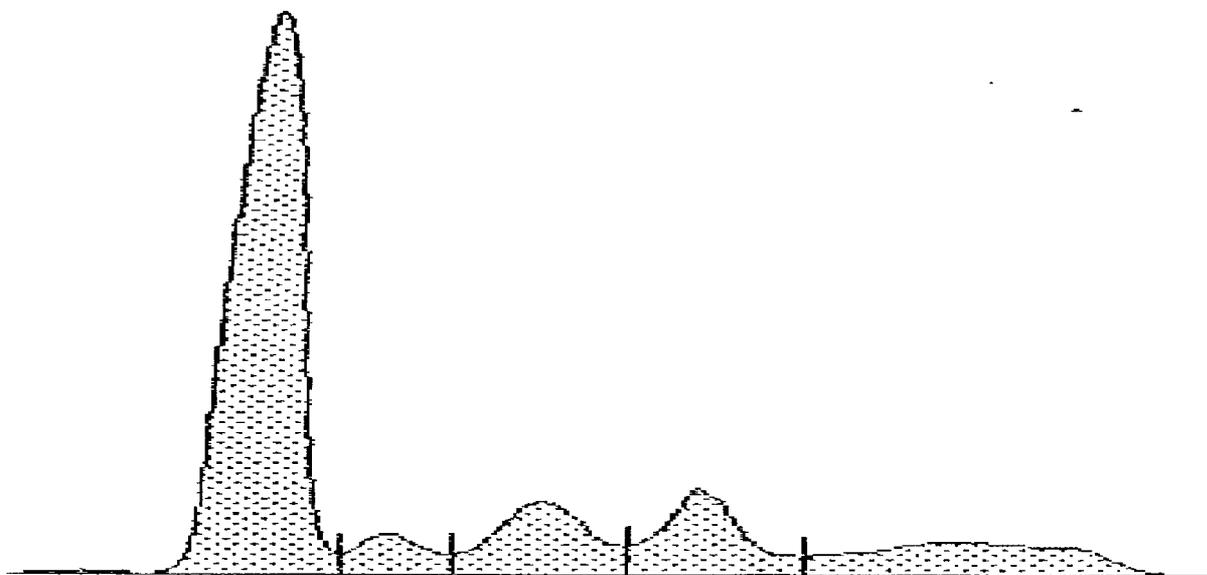


Figure 2 : électrophorèse des protéines plasmatiques. Petit pic monoclonal dans la zone des gammaglobulines

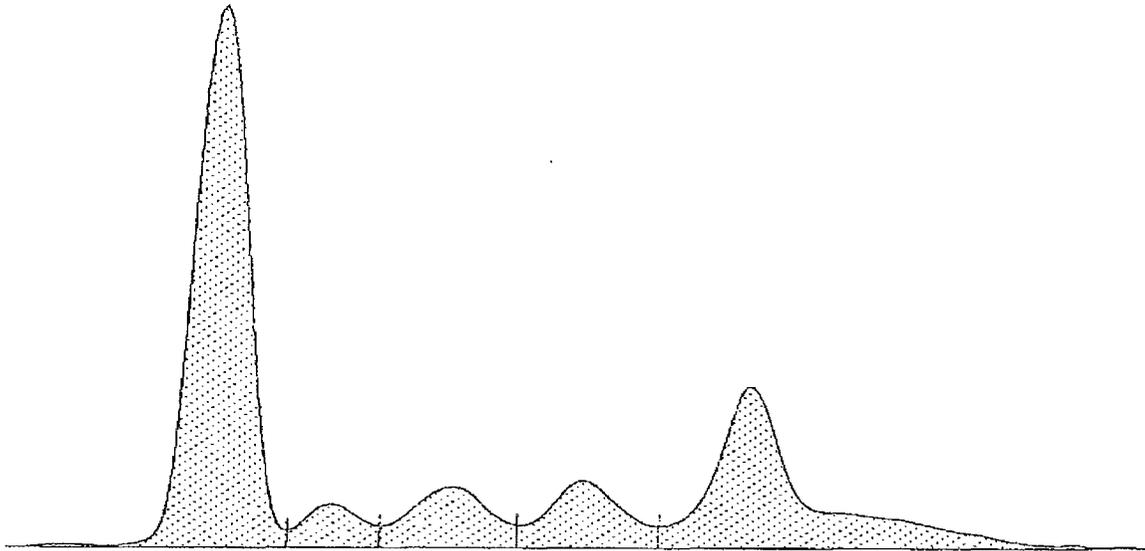


Figure 3 : électrophorèse des protéines plasmatiques. Pic monoclonal important dans la zone des gammaglobulines

- **l'électrophorèse dite « libre »**, où les molécules sont en solution dans une veine liquide. Cette technique est plus simple d'utilisation, permet une séparation très rapide et a un faible coût de fonctionnement.

L'électrophorèse permet d'apprécier l'importance du pic et celle des immunoglobulines résiduelles; elle est suffisante pour quantifier l'immunoglobuline monoclonale.

#### **II.C.4.b-Caractérisation isotypique**

L'analyse immunochimique d'une immunoglobuline monoclonale peut être réalisée par différentes techniques, complémentaires :

- **L'immunoélectrophorèse** : méthode de référence, l'immunoélectrophorèse est un outil informatif et peu onéreux. Dans un premier temps, les protéines sériques sont fractionnées par électrophorèse en gel d'agarose ou de gélose dans un tampon alcalin de faible molarité, puis un antisérum est déposé dans une rigole parallèle à l'axe de migration. Les protéines diffusent dans le gel à partir de leur zone de migration, les anticorps à partir de la rigole. Des lignes de précipitation se forment au niveau des zones d'équivalence. Selon sa migration, sa concentration et sa diffusion dans la gélose, et bien sûr, selon la spécificité de l'antisérum

utilisé, chaque protéine donne lieu à un **arc de précipitation** dont la forme et la position sont caractéristiques.

La présence d'une immunoglobuline monoclonale se traduit en général par une déformation de la ligne de précipitation en direction de la rigole.

L'interprétation de l'immunoélectrophorèse requiert compétence et expérience. Les pièges sont nombreux : phénomènes de zone, artefacts, interactions de certaines immunoglobulines monoclonales avec le gel.

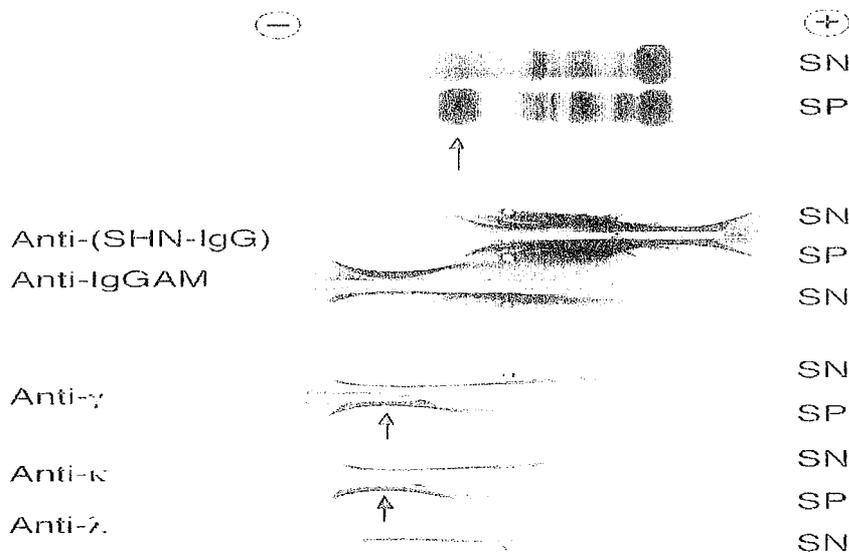


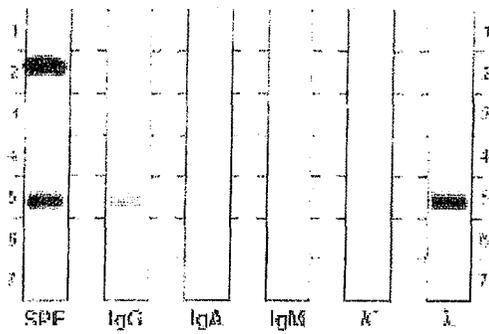
Figure 4 : Analyse comparée par électrophorèse et immunoélectrophorèse d'un sérum normal (SN) et du sérum d'un malade atteint d'un myélome à IgG monoclonale de type kappa (SP).

- L'**immunofixation** : variante méthodologique de l'immunoélectrophorèse, elle a l'avantage d'être plus rapide (délai de réponse en trois heures), un peu plus sensible, en partie automatisable et donc accessible à un plus grand nombre de laboratoires.

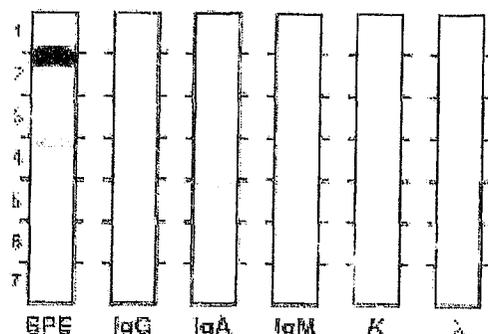
La première étape est identique et consiste en une migration électrophorétique du sérum dans un gel d'agarose. La deuxième étape, proprement immunologique, diffère, puisque l'anticorps spécifique est déposé à la surface du gel dans lequel il va pénétrer. Un précipité va se former s'il rencontre son antigène. Les complexes antigène-anticorps sont piégés directement dans le gel, ce qui élimine les inconvénients de l'immunodiffusion ; c'est la principale différence avec l'immunoélectrophorèse.

Après lavage, les immunoglobulines précipitées sont révélées par un colorant.

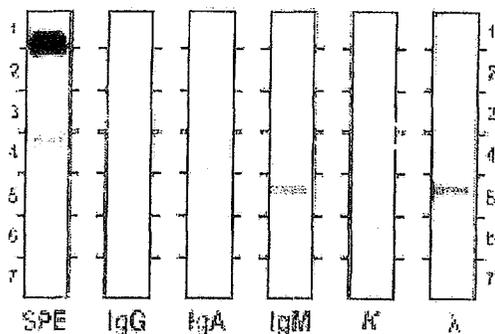
La présence d'une immunoglobuline monoclonale se traduit par une bande étroite révélée avec un antisérum anti-chaînes lourdes (anti- $\gamma$ ,  $\alpha$  ou  $\mu$ ), associée à une bande étroite révélée avec un antisérum anti-chaînes légères (anti- $\kappa$  ou  $\lambda$ ). Toutes deux sont précipitées au même niveau de migration électrophorétique que la bande étroite présente sur la piste témoin d'électrophorèse.



a- Immunoglobuline monoclonale de type IgG Lambda



b- Immunoglobuline monoclonale de type IgA Kappa



c- Immunoglobuline monoclonale de type IgM Lambda

Figure 5 : Recherche d'immunoglobuline monoclonale par immunofixation.

- **L'immunoempreinte sur nitrocellulose (Western blot)** : cette technique est la plus sensible pour détecter une immunoglobuline monoclonale (14, 15). Elle révèle les immunoglobulines monoclonales à des concentrations très faibles. C'est aussi la technique la plus discriminative, grâce à l'utilisation de gels plus résolutifs qu'en immunofixation.

Après fractionnement électrophorétique sur gel fin d'agarose, les protéines sériques sont transférées sur une membrane de nitrocellulose par simple pression, puis révélées avec des antisérums de spécificité donnée, conjugués à une enzyme chromogénique. On peut aussi

effectuer le transfert sur une membrane saturée par un antigène donné et révéler les immunoglobulines monoclonales ayant l'activité anticorps correspondante.

La présence d'une immunoglobuline monoclonale se traduit par une bande étroite révélée avec un antisérum anti-chaînes lourdes et une bande étroite révélée avec un antisérum anti-chaînes légères.

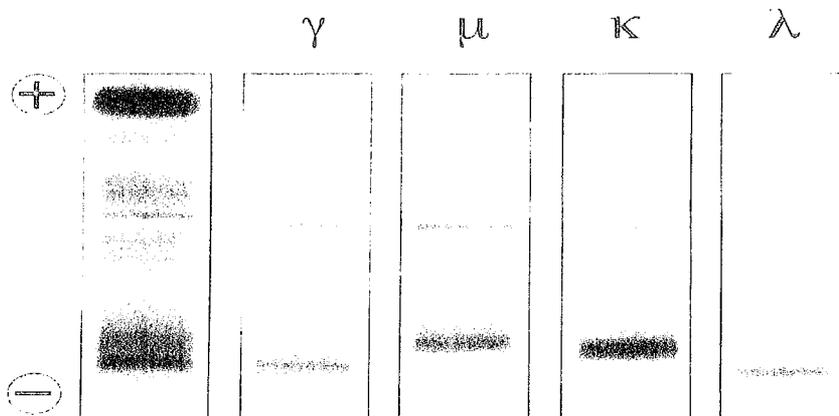


Figure 6 : Analyse par immunoempreinte d'un sérum contenant des immunoglobulines monoclonales multiples peu abondantes (IgGλ, IgMκ, très faible IgMλ)

#### **- L'électrophorèse capillaire de zone après immunosoustraction.**

Cette technique a été utilisée récemment pour la recherche d'immunoglobuline monoclonale (16, 17).

Elle utilise la séparation électrocinétique réalisée dans des tubes de faible diamètre. La recherche d'immunoglobuline monoclonale se fait après immunosoustraction préalable. La première étape consiste à mettre en contact protéines et anticorps spécifiques fixés sur billes de sépharose. Chaque échantillon dilué est déposé dans cinq puits différents. Chacun de ces puits contient des billes couplées respectivement à un antisérum anti-γ, α, μ, κ ou λ. Un sixième puits, sans billes ajoutées, sert de témoin. Les complexes antigènes-anticorps précipitent au fond des puits par sédimentation (immunosoustraction). Les surnageants sont

ensuite prélevés et injectés dans les capillaires où a lieu l'étape de séparation électrophorétique (électrophorèse capillaire de zone).

L'analyse des résultats se fait en comparant les six électrophorégrammes de l'échantillon testé. La présence d'une immunoglobuline monoclonale se traduit par l'absence ou la diminution d'un pic observé avec un antisérum anti-chaînes lourdes, et l'absence ou la diminution d'un pic observé avec un antisérum anti-chaînes légères, en superposition avec l'électrophorégramme de référence.

### **Avantages et inconvénients des différentes méthodes.**

**L'immunoélectrophorèse** reste la technique de référence pour la recherche d'immunoglobuline monoclonale, bien que largement remplacée par l'immunofixation dans les laboratoires de diagnostic. Certaines immunoglobulines monoclonales de classe IgM, en faible quantité dans le sérum, sont parfois mieux détectées en immunoélectrophorèse qu'en immunofixation. Cependant, le délai de réponse relativement long et surtout, la nécessité d'un personnel formé et expérimenté expliquent l'abandon progressif de l'immunoélectrophorèse au profit de techniques plus faciles à réaliser.

**L'immunofixation** est une technique rapide, simple d'exécution voire automatisable. La caractérisation d'une immunoglobuline monoclonale est effectuée en moins de quatre heures. La résolution de cette méthode permet de mettre en évidence des immunoglobulines monoclonales qui sont en petite quantité dans le sérum, et qui seraient plus difficiles à repérer en immunoélectrophorèse. Par ailleurs, l'immunofixation offre l'avantage de pouvoir facilement caractériser plusieurs immunoglobulines monoclonales présentes dans un même sérum. Néanmoins, la facilité de lecture qu'elle offre peut devenir un inconvénient notable lorsque l'immunofixation est interprétée par des biologistes insuffisamment formés.

Ainsi, si le choix de l'immunofixation dans la majorité des laboratoires est tout à fait justifié, en tant que technique simple et sensible, il faut cependant insister sur l'importance de la qualité de la formation à apporter aux biologistes.

**L'immunoempreinte** est la technique la plus sensible pour la recherche d'immunoglobuline monoclonale. Sa résolution permet de détecter des immunoglobulines monoclonales quantifiées à 20 µg/ ml. En plus de son moindre coût, de la possibilité d'effectuer plusieurs typages successifs sur une même bande de nitrocellulose, l'immunoempreinte a l'avantage d'être facile à interpréter. Comme l'immunofixation, cette technique permet de caractériser plusieurs immunoglobulines monoclonales présentes dans un même sérum. Elle reste une technique artisanale, puisqu'il n'existe aucune trousse commerciale. Cela explique que l'immunoempreinte ne soit utilisée que dans très peu de laboratoires spécialisés.

**L'électrophorèse capillaire de zone après immunosoustraction** est la méthode la plus récemment introduite pour la recherche d'immunoglobuline monoclonale. L'automatisation de la technique va de la préparation des échantillons à partir des tubes primaires, à l'obtention des électrophorégrammes après analyse simultanée des six échantillons. L'interprétation reste du domaine du biologiste. Le principal inconvénient de cette méthode découle de son principe même. En effet, l'identification d'une immunoglobuline monoclonale n'est possible que si la présence de cette dernière se traduit par un pic étroit « individualisable » à l'électrophorèse, permettant « d'appliquer » une immunosoustraction qui fera disparaître le pic étroit. Aussi, toute immunoglobuline monoclonale migrant en dehors de la zone des  $\gamma$ - globulines et/ou en dehors d'une « vallée » peut être méconnue par cette méthode (18). De même, la présence d'immunoglobuline monoclonale en faible quantité dans le sérum peut passer inaperçue. Ainsi, cette méthode est une technique de première intention qui nécessite d'avoir accès à l'immunofixation en complément d'exploration, pour certains patients.

#### **II.C.4.c-Dosage pondéral des immunoglobulines**

Ces dosages concernent les trois isotypes principaux des immunoglobulines, à savoir IgG, IgA, IgM. Les immunoglobulines sont des macromolécules antigéniques qui peuvent former des agrégats de forte masse moléculaire après liaison avec des anticorps spécifiquement dirigés contre elles. Cette réaction antigène-anticorps se révèle par un phénomène d'immunoprécipitation. Le dosage des immunoglobulines se fait donc par immunoprécipitation en utilisant l'immunonéphélométrie ou l'immunodiffusion radiale.

**L'immunonéphélémétrie** : le précipité, formé dans une solution par les complexes immuns, diffuse et absorbe la lumière. La néphélémétrie mesure la lumière diffusée. La réaction antigène-anticorps se déroule en excès d'anticorps et dans ces conditions, la quantité de lumière diffusée augmente avec la concentration d'antigène. Le problème de cette méthode est lié à la diffusion non immunologique de la lumière par des particules en suspension ou des substances lipidiques. Une filtration ou une délipidation améliore généralement les résultats.

L'interprétation des dosages des immunoglobulines par néphélémétrie chez un patient ayant une immunoglobuline monoclonale doit être fait avec prudence. Il peut arriver, en cas de pic important ou en raison du caractère polyclonal des antisérums utilisés, que le dosage de l'isotype correspondant à l'immunoglobuline monoclonale soit exagérément minoré, parce qu'il est fait en excès d'antigène ou que les épitopes spécifiques de cette immunoglobuline particulière ne sont pas reconnus par l'antisérum. Il est donc préférable d'utiliser les dosages obtenus par intégration de la courbe d'électrophorèse pour suivre l'évolution d'un pic, et de réserver les dosages à l'évaluation des immunoglobulines résiduelles.

C'est la méthode la plus utilisée en France pour doser les immunoglobulines.

**L'immunodiffusion radiale** : à partir d'un puits où on a déposé quelques  $\mu\text{L}$  d'échantillon, la diffusion de l'antigène dans un gel contenant un anticorps spécifique entraîne la précipitation, visible à l'œil nu, du complexe antigène-anticorps. Le diamètre du cercle de précipitation augmente progressivement avec la diffusion de l'antigène pour se stabiliser lorsque le point d'équivalence est atteint. En pratique, le carré du diamètre de l'anneau, mesuré à l'équivalence, est proportionnel à la concentration de l'antigène. Le dosage est réalisé par comparaison avec une droite d'étalonnage, établie en trois points avec des concentrations connues d'antigène.

L'immunodiffusion radiale est de mise en œuvre simple ; elle ne nécessite pas d'appareillage particulier. Les inconvénients majeurs de la méthode sont représentés par son caractère manuel et sa lenteur de réalisation (résultats obtenus après 48 heures, voir 72 heures pour les grosses molécules antigéniques). Le nombre de laboratoires français utilisant cette technique pour le dosage des immunoglobulines a considérablement diminué.

## **III-Matériel et Méthode**

### **III.A-Contrôles biologiques obligatoires à tous types de dons**

Les dons de sang total, de plasma, de plaquettes, de granulocytes et de globules rouges sont soumis à des analyses biologiques et tests de dépistage définis par le **code de la Santé Publique**, avec suppression du dosage des ALAT dans la dernière mise à jour au journal officiel de décembre 2003. Ces examens obligatoires pour tous types de don de produits labiles sanguins sont :

- la détermination du groupe sanguin du donneur dans le système ABO ;
- la détermination du groupe Rh ;
- la détection des allo-anticorps irréguliers anti-érythrocytaires
- la mesure du taux de l'hémoglobine ou de l'hématocrite
- le dépistage sérologique de la syphilis
- la détection de l'antigène HBs
- la détection des anticorps anti- HBc
- La détection des anticorps anti- VHC
- la détection des anticorps anti-HIV
- la détection des anticorps anti- HTLV I et II
- la détection des anticorps antipaludéens chez les donneurs ayant séjourné en pays endémique.

## **III.B-Dispositions spécifiques au don de plasma par aphérèse**

### **III.B.1-L'arrêté du 3 novembre 1986**

L'arrêté du 3 novembre 1986 relatif aux prélèvements de sang stipule pour la première fois le devoir de réalisation d'une EPP (art.10) au moins une fois par an au cours d'un don de plasmaphérèse (annexe 2).

Le Journal officiel des bonnes pratiques en transfusion sanguine édité en septembre 1993 rappelle qu'un dosage des protéines totales et une EPP sont à effectuer à l'occasion du premier don par aphérèse de plasma, puis au moins une fois par an. Le texte actuel, édité en septembre 2003, confirme cet examen.

### **III.B.2-Techniques biologiques utilisées par le laboratoire de l'ETS de Nancy concernant l'EPP (dans le cadre de la législation)**

#### **III.B.2.a-L'électrophorèse des protéines plasmatiques**

L'ETS de Nancy utilise la technique de l'électrophorèse de zone sur gel d'agarose. Le système utilisé est un instrument multiparamétrique semi-automatique.

Les étapes automatiques sont :

- application des échantillons
- migration électrophorétique
- séchage
- coloration, décoloration
- séchage final

Les étapes manuelles sont :  
- préparation des échantillons et du gel  
- lancement des séquences automatiques

Les résultats sont présentés sous deux formes :

- un graphique, résultat de l'intégration par densitométrie de la bande d'électrophorèse
- des valeurs chiffrées pour chacune des fractions, pourcentage et taux en g/l calculés à partir de la protidémie totale

### **III.B.2.b-L'analyse immunochimique**

L'ETS de Nancy utilise l'immunofixation sur gel d'agarose. Les immunoglobulines monoclonales sont détectées lors de l'électrophorèse des protéines. L'immunofixation effectuée à l'aide d'antisérums monospécifiques permet l'identification des bandes monoclonales dépistées par l'électrophorèse.

Elle se réalise en quatre étapes :

- Séparation électrophorétique des protéines en gel d'agarose.
- Fixation et immunoprécipitation des protéines séparées par électrophorèse : application du fixateur et des antisérums sur le gel, au niveau des pistes de migration. Le fixateur et les antisérums diffusent dans le gel. Le fixateur précipite toutes les protéines et les anticorps précipitent les antigènes correspondants.
- Elimination des protéines non précipitées par pompage et lavage. Les protéines précipitées restent piégées dans le gel.
- Coloration des protéines et comparaison de la position des bandes immunoprécipitées avec celle des bandes anormales observées après électrophorèse des protéines.

Ce système est également un instrument multiparamétrique semi-automatique.

Les étapes automatiques sont :

- application des échantillons
- migration électrophorétique
- incubation avec les réactifs
- séchage, lavage
- coloration, décoloration
- séchage final

Les étapes manuelles sont :

- préparation des échantillons et des gels
- dépôt des réactifs
- lancement des séquences automatiques

Pour identifier de façon précise la nature de la bande monoclonale, l'échantillon est testé sur six pistes. Après électrophorèse, une piste sert de référence grâce à la précipitation par le fixateur de toutes les protéines présentes; les cinq autres pistes permettent de caractériser la ou les bandes monoclonales grâce à des anticorps spécifiques anti-chaînes lourdes gamma, alpha et mu et anti-chaînes légères kappa et lambda.

Cette technique rapide donne une image claire et très facilement interprétable.

### **III.B.3-Traitement de l'information : donneur et médecin traitant**

Chaque fois qu'une anomalie à l'EPP est diagnostiquée, le donneur concerné est contacté par téléphone par un médecin de l'ETS afin de l'informer à propos de l'anomalie découverte; il lui est expliqué la nécessité de consulter son médecin traitant (tout en dédramatisant le problème) dont on obtient les coordonnées par la même occasion. Un courrier de confirmation est alors adressé au donneur par le médecin de l'ETS en charge du dossier : rappel de la nécessité de consulter le médecin destinataire du détail des résultats et confirmation de la contre-indication définitive à toute forme de don suite à la découverte de cette anomalie biologique.

Le médecin généraliste reçoit également un courrier confirmant la nature exacte du problème rencontré, accompagné d'un double de l'EPP et de l'immunofixation des protéines plasmatiques.

Le donneur garde le libre choix de consulter son médecin, qui lui-même, décide des meilleures suites à donner à ces premiers résultats. L'ETS est à disposition de ces médecins pour les faire profiter de l'expérience acquise dans ce domaine.

## **III.C-Présentation de l'étude**

### **III.C.1-Méthode de recueil des données**

Nous avons réalisé volontairement notre étude sur une période de dix ans. La base de données, servant de support à notre travail, est l'ensemble des dossiers correspondants aux donneurs de plasma par aphérèse ayant présenté une anomalie à l'EPP entre 1992 et 2002. Elle se limite aux dons effectués au sein des équipes mobiles de l'ETS de Nancy. On obtient ainsi une population de référence constante, indépendante des modifications sectorielles de l'ETS.

Ces dossiers sont complets puisque tous comportent les coordonnées exactes du donneur concerné (nom, prénom, date de naissance), le type d'anomalie retrouvé (EPP et immunoélectrophorèse), la date du diagnostic de l'anomalie, et enfin les coordonnées du médecin traitant contacté.

Le nombre de dossiers recueillis est de 127.

### **III.C.2-Création du questionnaire**

Le courrier adressé au médecin traitant (annexe 3) dans le cadre de notre étude explique:

- le but de l'étude
- l'intérêt du questionnaire
- la garantie de l'anonymat des réponses qui y figureront

Il est accompagné du questionnaire à remplir (annexe 4).

**La première partie du questionnaire** permet au médecin d'identifier son patient. Elle indique:

- le nom, prénom du donneur
- date de naissance du donneur
- l'année de découverte de l'anomalie à l'EPP.

**La deuxième partie** est composée de 5 questions; la plupart à réponse fermée afin de faciliter l'analyse des résultats.

**La question 1** permet de quantifier le nombre de donneurs ayant consulté leur médecin, et ainsi ceux ayant bénéficié d'examens complémentaires.

**La question 2** propose une liste des examens qui ont pu être initialement réalisés par le médecin traitant. Nous nous sommes appuyés sur les données de la littérature afin d'établir une liste assez exhaustive d'examens complémentaires:

- électrophorèse et l'immunoélectrophorèse des protéines sériques et urinaires caractérisent qualitativement et quantitativement le pic monoclonal.
  - mettre en évidence des complications liées à la prolifération plasmocytaire par :
    - un hémogramme
    - un dosage de la calcémie
    - un dosage de la créatinine
    - la réalisation de radiographies de l'ensemble du squelette
    - un dosage sérique de la bêta2 microglobuline, considéré comme un marqueur pronostique important des myélomes, sans valeur discriminative.
- (19).
- tests de l'inflammation, PCR, vitesse de sédimentation, qui doivent faire partis des examens initiaux (20) et hors du contexte du don du sang, ils sont souvent à l'origine de la découverte d'un pic monoclonal.

**La question 3** recrute le nombre d'avis spécialisé demandé et de myélogrammes.

**La question 4** enquête sur le mode de suivi sollicité par les médecins traitants. C'est un point important : si la majorité de ces immunoglobulines monoclonales sont dans un premier temps « indéterminée », sans signe de malignité, elles nécessitent un suivi régulier et parfois long (plus de vingt ans), du fait du risque de transformation maligne.

**La question 5** permet enfin de savoir le devenir de ces immunoglobulines monoclonales, le nombre de transformation maligne lymphoplasmocytaire ou autre.

### **III.C.3-Envoi du questionnaire**

Le questionnaire accompagné de la lettre explicative a donc été posté aux 127 médecins traitants des donneurs de plasma par aphérèse chez qui avait été décelé une anomalie à l'EPP entre 1992 à 2002. A chaque envoi était joint une enveloppe réponse à notre adresse et pré affranchie.

Nous avons effectué un premier envoi le 10 juin 2003 pour lequel nous avons reçu environ 80 retours ; puis un second envoi le 10 octobre 2003 aux médecins qui n'avaient pas répondu, ce qui nous a permis d'obtenir au total 97 retours.

## **IV-Résultats du questionnaire**

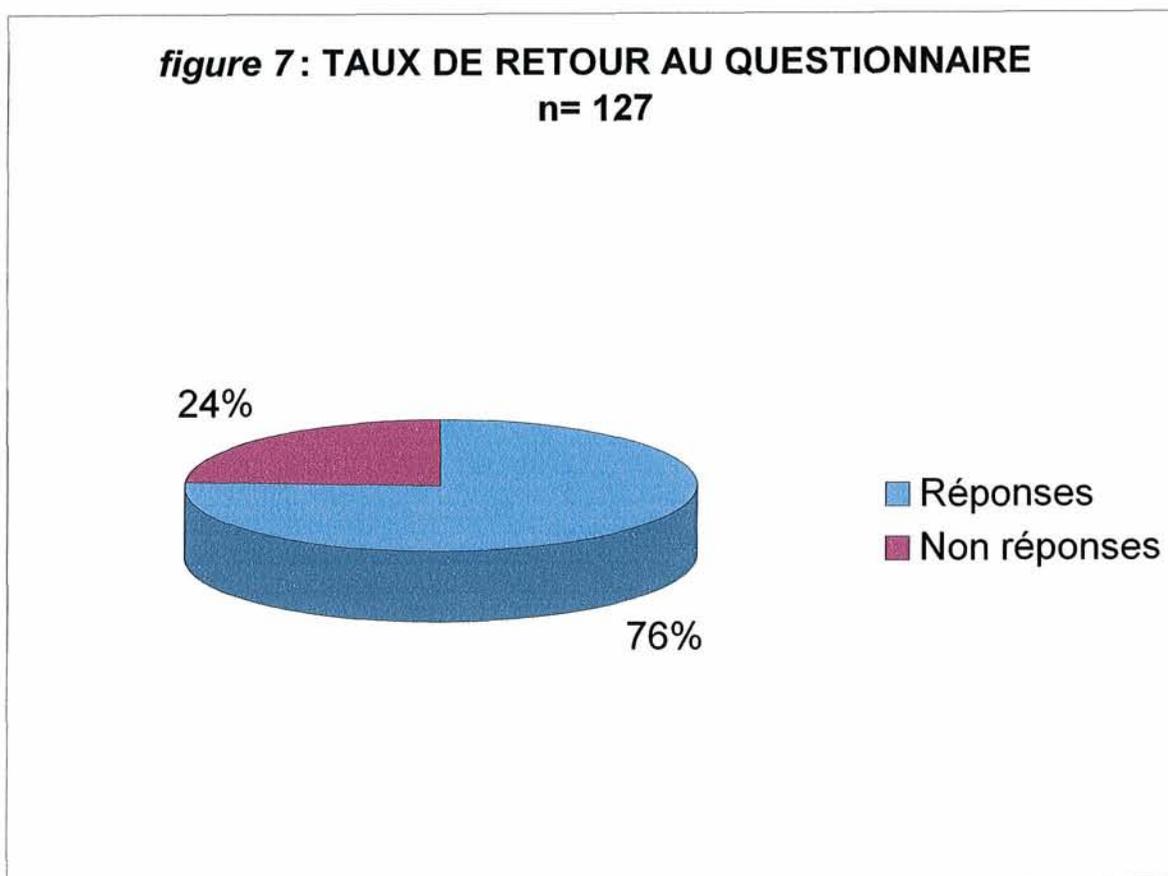
### **IV.A-Taux de retour**

Sur les cent vingt sept (127) questionnaires envoyés, nous avons obtenu quatre vingt dix sept (97) réponses, soit un taux de 76 %. Sur les 97 réponses, seules 69 (soit 54% des questionnaires) présentent un intérêt direct pour notre travail. En effet, les 28 autres réponses sont :

- un retour de courrier émanant de médecin ayant déménagé (6 cas)
- des médecins ayant cessé leur activité (4 cas)
- une lettre du médecin traitant expliquant qu'il n'a pas revu son patient suite à la découverte de l'anomalie de l'EPP (18 cas)

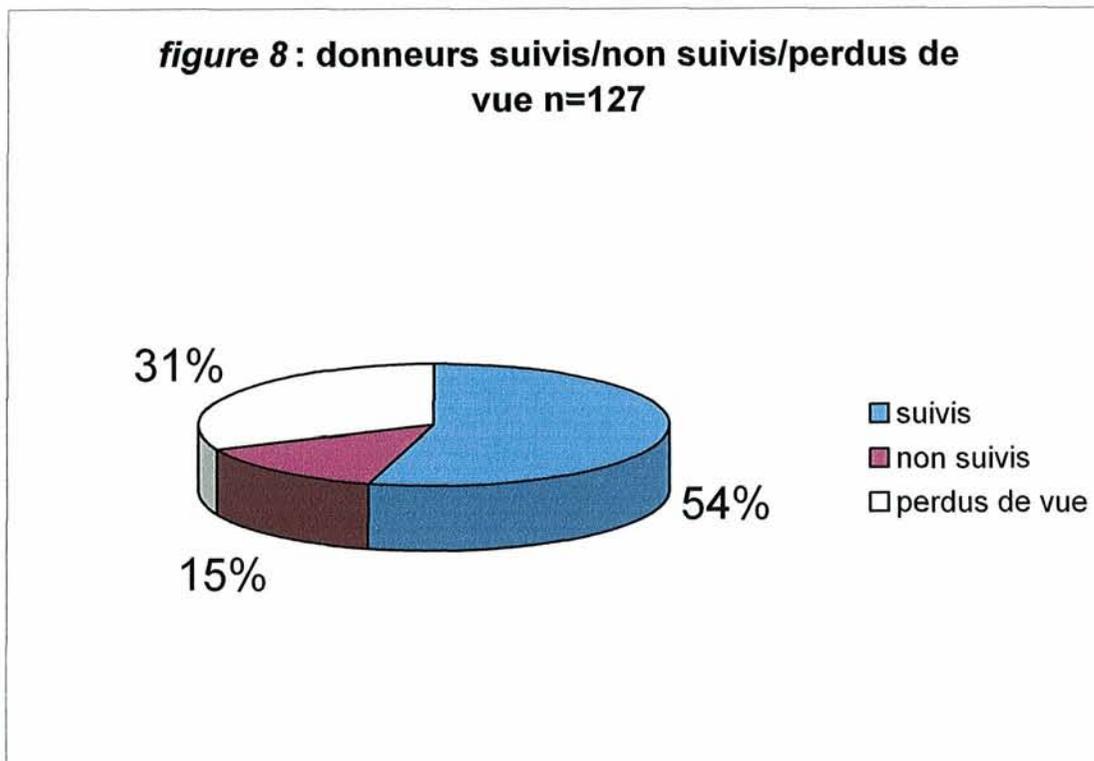
#### IV.A.1- Taux de retour au questionnaire

Nous avons représenté par le graphique suivant le nombre de réponses/non réponses à notre questionnaire.



#### **IV.A.2-Pourcentage de donneurs suivis/non suivis/perdus de vue**

Nous avons considéré comme non suivis, les donneurs chez qui le médecin a répondu non à la première question. Nous avons donc 69 donneurs suivis, 18 non suivis et 40 perdus de vue.



## **IV.B-Résultats de l'enquête**

### **IV.B.1-Taux d'immunoglobulines monoclonales découvertes**

#### **IV.B.1.a-Evaluation du nombre de donneurs en plasma entre 1992 et 2002**

A partir des statistiques réalisées par l'ETS de Nancy, nous n'avons pu recueillir la répartition du nombre de dons en plasma par donneur de plasma par aphérèse que sur trois années. Pour les autres années, nous ne possédions que le nombre de dons en plasma par année. Nous avons donc calculé le nombre de dons en plasma/donneur sur ces trois années.

	1992	1993	1994
Nombre de dons de plasma par aphérèse	14889	13259	12311
Nombre de donneurs en plasma	10102	9181	8422
Nombre de dons en plasma par donneur	1,47	1,44	1,46

*Tableau 2 : Dons en plasma/donneur sur trois années de référence (1992, 1993, 1994)*

Le nombre de dons en plasma/ donneur étant stable sur les trois années de référence (en moyenne 1,45), nous avons extrapolé ce résultat aux autres années et nous en avons ainsi déduit le nombre de donneurs pour l'ensemble des années de notre étude.

Année	Nombre de dons en plasma	Nombre de donneurs en plasma
1992	14889	10102
1993	13259	9181
1994	12311	8422
1995	11081	7642
1996	6781	4676
1997	5674	3913
1998	5705	3934
1999	6222	4251
2000	5346	3687
2001	3822	2635
2002	3555	2451

*Tableau 3 : Reconstitution de la population des donneurs en plasma sur l'ensemble des années de l'étude*

#### **IV.B.1.b-Incidence de la découverte d'une immunoglobuline monoclonale entre 1992 et 2002**

Nous avons représenté dans le tableau suivant le nombre de pics d'immunoglobulines monoclonales dépisté chaque année de notre étude.

Année	Nombre de pics monoclonaux	Nombre de donneurs en plasma	% de pics monoclonaux/année
1992	12	10102	<b>0,12</b>
1993	28	9181	<b>0,30</b>
1994	14	8422	<b>0,16</b>
1995	13	7642	<b>0,17</b>
1996	14	4676	<b>0,30</b>
1997	2	3913	<b>0,05</b>
1998	9	3934	<b>0,23</b>
1999	16	4251	<b>0,37</b>
2000	11	3687	<b>0,30</b>
2001	5	2635	<b>0,19</b>
2002	5	2451	<b>0,20</b>

*Tableau 4 : Calcul du pourcentage de pics monoclonaux/année.*

En faisant une moyenne des pourcentages de pics monoclonaux/ année, **le pourcentage de pics monoclonaux découvert entre 1992 et 2002 est de 0,21%.**

## **IV.B.2-Résultats recueillis à partir des dossiers donneurs. (n = 127)**

### **IV.B.2.a-Répartition en fonction du sexe des donneurs en plasma par aphérèse**

Comme précédemment, nous n'avons pu recueillir la répartition des donneurs en plasma en fonction du sexe à l'ETS de Nancy que sur trois années.

Sexe	1992	1993	1994
Hommes	52,08%	51,52%	52,52%
Femmes	47,92%	48,77%	47,48%

*Tableau 5 : Répartition du sexe des donneurs en plasma sur trois années de référence.*

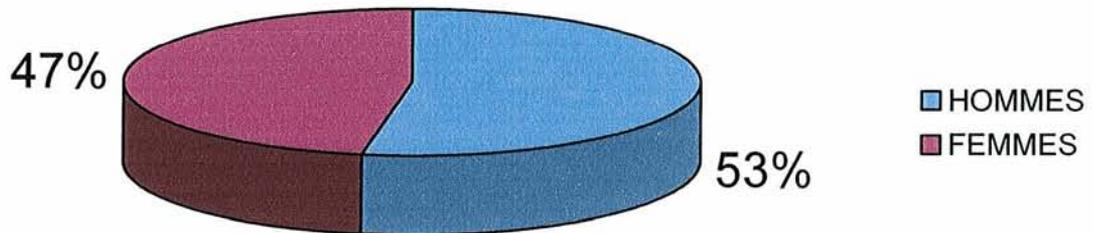
La répartition en fonction du sexe étant stable et homogène sur ces trois années, on peut considérer qu'elle n'influence pas notre répartition en fonction du sexe chez les donneurs de plasma présentant une anomalie à l'EPP entre 1992 et 2002.

### **IV.B.2.b-Répartition en fonction du sexe des donneurs de plasma par aphérèse présentant une anomalie à l'EPP entre 1992 et 2002**

Le graphique suivant représente la répartition en fonction du sexe des donneurs de plasma par aphérèse présentant un pic monoclonal entre 1992 et 2002.

Elle est superposable à la répartition par sexe des donneurs de plasma par aphérèse. Il n'y a donc pas de sex ratio chez les donneurs présentant un pic monoclonal à l'EPP.

**figure 9: REPARTITION EN FONCTION DU SEXE**  
n= 127



#### **IV.B.2.c-Répartition des donneurs en plasma par aphérèse en fonction de l'âge**

Le tableau suivant représente la répartition des donneurs en plasma par aphérèse par tranche d'âge. Les chiffres retranscrits ont été obtenus grâce aux archives de l'ETS de Nancy.

Ces données sont nécessaires pour le calcul ultérieur de la répartition des donneurs ayant une anomalie à l'EPP par tranche d'âge.

année âge	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	TOTAL	TOTAL en %
<b>18-25 ans</b>	1395	1277	1185	1070	655	549	551	596	517	370	344	8509	<b>13,96</b>
<b>26-35 ans</b>	2001	1728	1560	1453	889	744	748	808	701	501	467	11600	<b>19,04</b>
<b>36-45 ans</b>	3488	3133	2713	2599	1591	1331	1338	1446	1254	897	834	20624	<b>33,85</b>
<b>46-55 ans</b>	2482	2294	2176	1911	1170	979	984	1063	923	660	614	15256	<b>25,04</b>
<b>56-61 ans</b>	740	752	791	612	375	314	316	341	296	212	196	4945	<b>8,12</b>

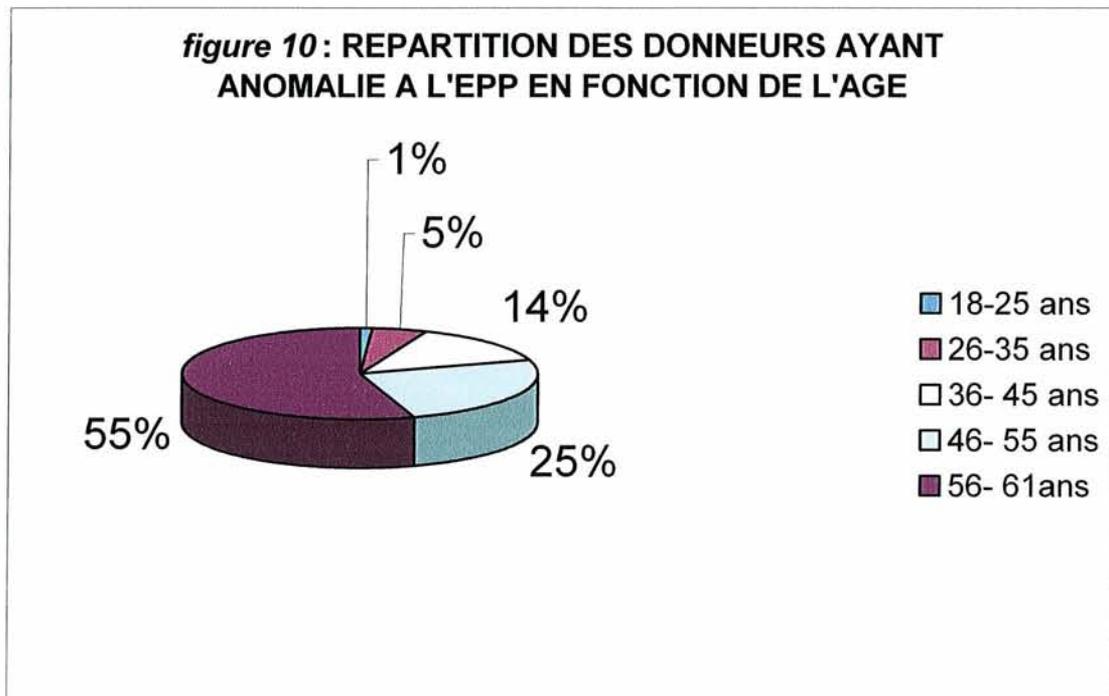
Tableau 6 : Répartition des donneurs en plasma par aphérèse en fonction de l'âge.

#### **IV.B.2.d-Répartition des donneurs ayant anomalie à l'EPP en fonction de l'âge**

	Total nombre de donneurs en plasma de 1992 à 2002	Total d'anomalies à l'EPP de 1992 à 2002	% d'anomalies à l'EPP en fonction de l'âge
18- 25 ans	8509	1	<b>1</b>
26- 35 ans	11600	8	<b>5</b>
36- 45 ans	20600	35	<b>14</b>
46- 55 ans	15256	49	<b>25</b>
56- 61 ans	4945	34	<b>55</b>
TOTAL	60934	127	100

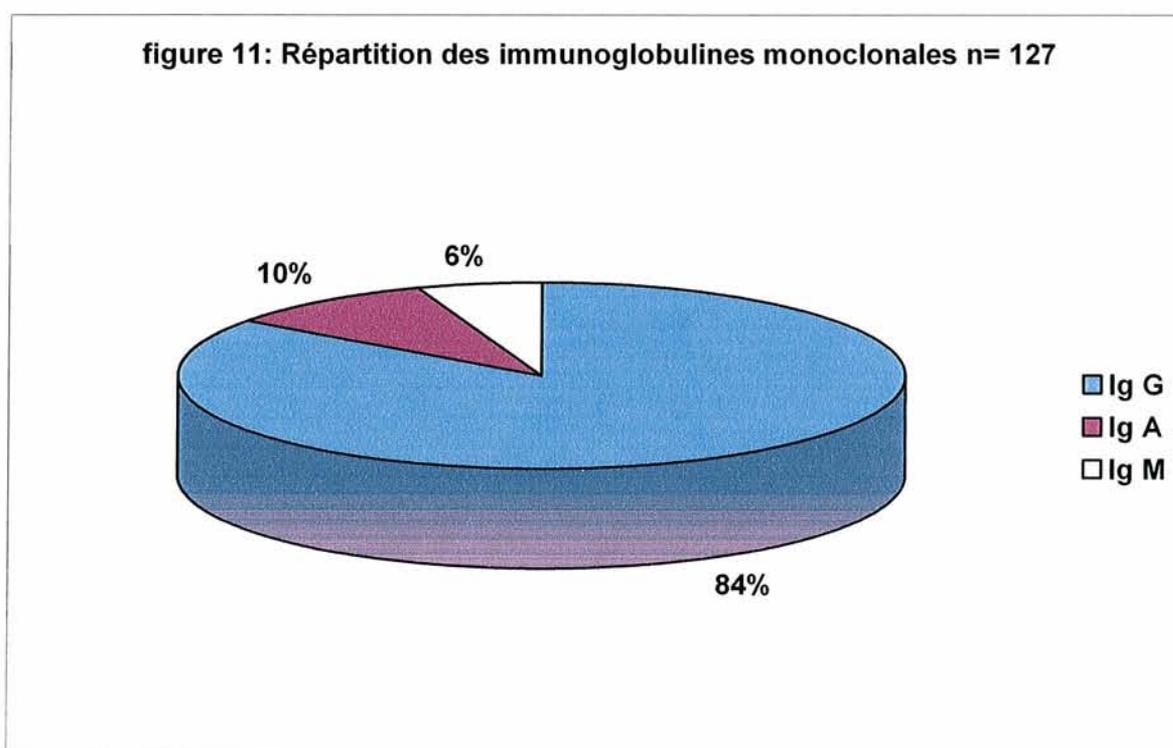
Tableau 7 : Quantité d'immunoglobulines monoclonales retrouvées à l'EPP par tranche d'âge

Nous avons représenté ci-dessous la répartition des anomalies à l'EPP par tranche d'âge. Ce graphique reflète que les pics monoclonaux augmentent avec l'âge, avec une nette prédominance chez les 56- 61 ans.



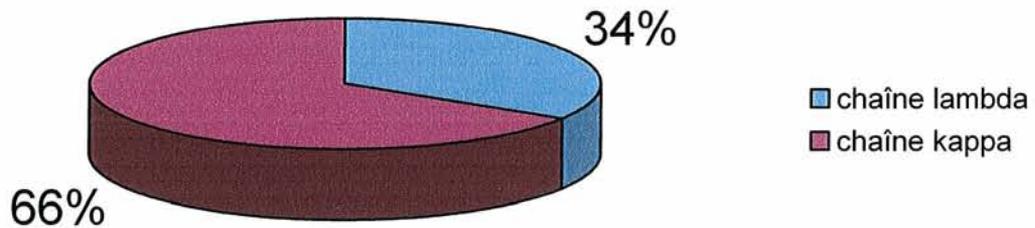
#### IV.B.2.e-Répartition des immunoglobulines

Le graphique suivant représente la répartition des immunoglobulines monoclonales retrouvées dans notre étude. Il montre la prédominance des IgG, et une répartition presque identique des IgM, IgA.



De la même façon, nous avons réalisé un graphique représentant la répartition des chaînes légères. Il montre une prédominance des chaînes kappa, avec une répartition 2/3, 1/3.

**figure 12: REPARTITION DES CHAINES LEGERES n= 127**

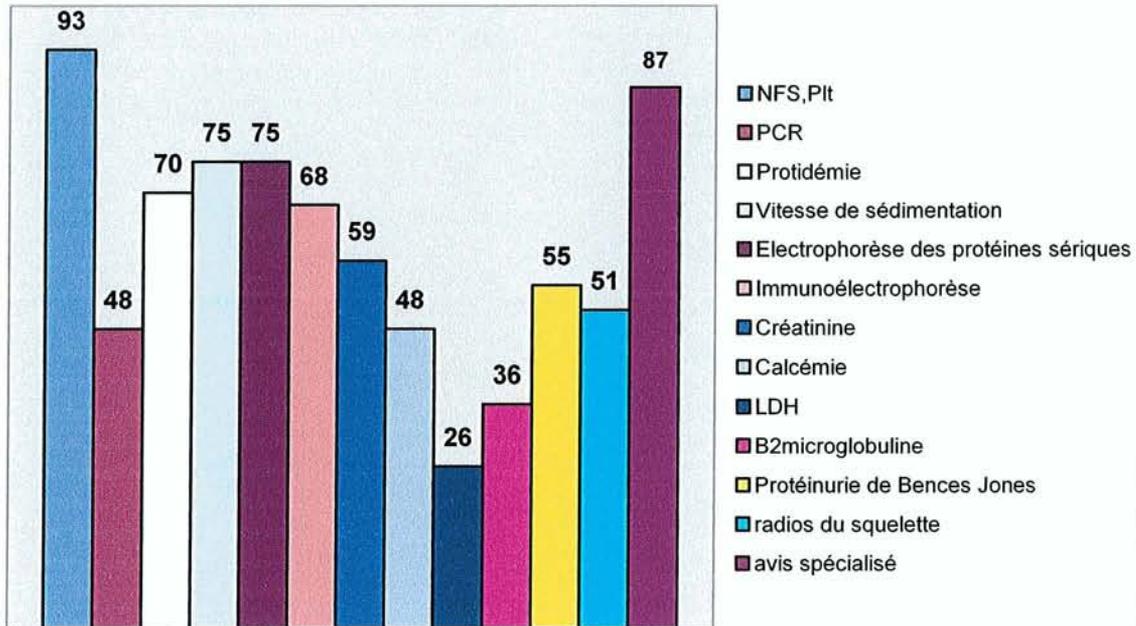


### **IV.B.3-Résultats recueillis à partir du questionnaire (n = 69)**

#### **IV.B.3.a-Répartition des examens effectués par le médecin traitant**

Nous avons représenté par le diagramme suivant les réponses obtenues à l'item 2 de notre questionnaire concernant les examens effectués par le médecin traitant, complétant la découverte du pic d'immunoglobuline monoclonal. Chaque médecin avait le choix entre plusieurs réponses.

**figure 13: Répartition des examens effectués par le médecin traitant n=69**

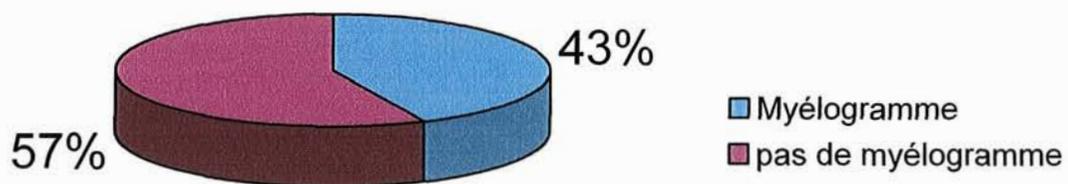


A noter, le médecin avait le choix entre plusieurs réponses.  
Les résultats sont donnés en pourcentage.

#### **IV.B.3.b-Pourcentage de myélogrammes réalisés par les spécialistes**

Nous avons représenté le pourcentage de myélogrammes réalisés par les médecins spécialistes (soit 60 avis spécialisés). Nous constatons que un peu plus de la moitié des médecins spécialisés réalisent un myélogramme pour bilanter un pic d'immunoglobuline monoclonale.

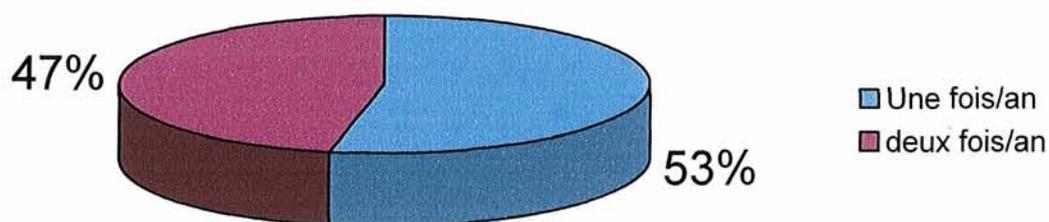
**figure 14: Pourcentage de myélogrammes effectués  
au cours d'avis spécialisés n= 60**



#### **IV.B.3.c-Mode de suivi de la gammopathie par le médecin traitant**

La réponse à cette question par les médecins généralistes est très variée et difficile d'interprétation. Nous avons essayé de classer les réponses en deux groupes, suivi une ou deux fois par an.

**figure 15 : Mode de suivi par médecin généraliste  
n = 69**

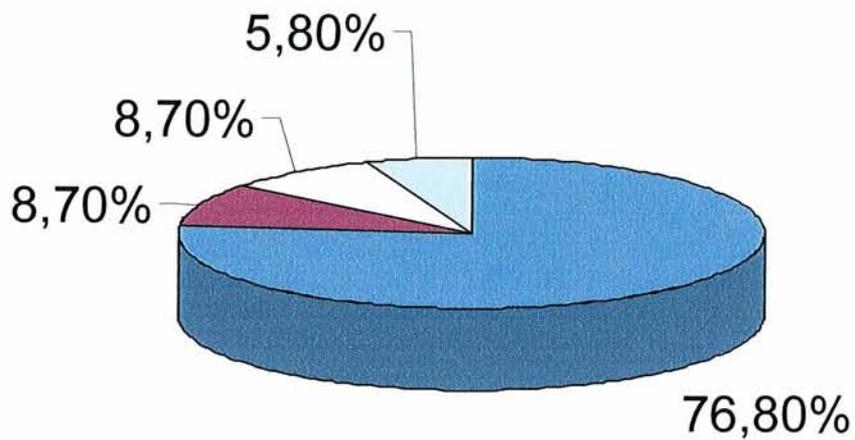


#### **IV.B.3.d-Résultat du suivi**

Pour cette question, nous avons séparé le troisième choix de réponse, « évolution en une affection maligne », en deux cas de figures, c'est-à-dire :

- évolution vers une pathologie maligne lymphocytaire, directement liée au pic d'immunoglobuline monoclonale découvert au début de notre étude
- évolution vers une autre affection, sans caractère lymphocytaire

**figure 16 : Résultat du suivi n=69**



- a- Stabilité des résultats; Patients en bonne santé
- b- Normalisation de l'anomalie. Arrêt du suivi
- c- Evolution vers une pathologie autre
- d- Evolution vers une affection maligne lymphocytaire

# **V-DISCUSSION DES RESULTATS**

## **V.A-ANALYSE DES RESULTATS**

### **V.A.1-Taux de retour du questionnaire**

Le taux de retour du questionnaire est satisfaisant, puisque parmi les 127 questionnaires envoyés, nous avons obtenu après le deuxième envoi un total de 97 retours, soit un taux de 76 %. Parmi ces réponses, 28 sont constituées d'un simple courrier sans intérêt pour notre étude. Au terme de l'enquête, nous avons à partir des 127 dossiers de départ :

- 69 réponses permettant une analyse des résultats.
- 28 réponses sans information pertinente pour notre travail (dont 18 considérées comme non suivies et 10 comme perdus de vue).
- 30 absences de réponse au questionnaire.

Nous avons donc obtenu un total 54 % de réponses informatives, soit un peu plus de la moitié des envois effectués, ce qui nous autorise une analyse valable des résultats.

En revanche, si l'on considère que les réponses obtenues (soit 54%) correspondent au nombre de donneurs suivis par leur médecin généraliste après la découverte du pic monoclonal, il s'agirait d'une proportion peu importante, et pouvant signifier que seulement la moitié des donneurs chez qui on découvre une anomalie au décours d'un don se sentirait concerné par les résultats obtenus. Ce chiffre est probablement biaisé par les 40 dossiers considérés comme perdus de vue dont certains sont probablement suivis, sans que nous ayons pu obtenir une réponse.

## **V.A.2-Incidence de la découverte d'une immunoglobuline monoclonale entre 1992 et 2002**

### **V.A.2.a-Evolution des dons de plasma par aphérèse entre 1992 et 2002**

Nous constatons une baisse progressive au cours de ces années des dons de plasma par aphérèse.

Cette baisse peut être expliquée pour diverses raisons :

- augmentation du nombre de refus à l'entretien médical prédon, notamment celui qui relève des mesures de précaution destinées à rendre plus efficace la lutte contre les maladies transmissibles. On peut noter la place prise par les maladies dites émergentes telle que la maladie de Creutzfeldt Jakob qui participent à l'augmentation des motifs de refus dès 1997,
- des donneurs moins disponibles, notamment pour le don de plasma par aphérèse, préférant le don en sang total plus rapide,
- le renouvellement difficile du panel des donneurs en plasma par aphérèse, les donneurs habituels atteignant la limite d'âge de 61 ans.
- une baisse des besoins notamment grâce à l'autosuffisance nationale en plasma issu du fractionnement des dons en sang total et à la diminution de l'utilisation du plasma en thérapeutique,
- l'ouverture du marché européen en 1996 aux Médicaments Dérivés du sang (MSD) permettant à la France de s'approvisionner à l'étranger pour un moindre coût.

### **V.A.2.b-Incidence de la découverte d'une immunoglobuline monoclonale**

Notre étude met en évidence un taux d'incidence de ce diagnostic particulièrement élevé en 1993. En effet, cette année peut être considérée comme étant la première pour le dépistage, la réalisation d'une EPP n'ayant débutée que début octobre 2002.

Pour la première année de réalisation de l'EPP (1993), tous les donneurs peuvent être considérés comme ayant le statut de «nouveau donneur». Pour les années suivantes, l'incidence baisse de moitié car les donneurs dépistés en 1993 sont exclus de tous dons de produits sanguins, de fait la découverte de nouveaux cas est réduite.

De plus, nous avons enquêté pour savoir si les donneurs ayant un pic à l'EPP après 1993 sont plutôt des nouveaux donneurs ou des donneurs chez qui une EPP a déjà été réalisée en 1992 ou 1993. Malheureusement les archives de l'ETS de Nancy ne nous ont permis de réaliser cette analyse que sur trois années : 2000, 2001, 2002. Sur ces trois années, nous avons constaté que les donneurs présentant un pic à l'EPP sont, dans la majorité des cas, des premiers dons en plasma par aphérèse. En effet, 2/3 des pics à l'EPP ont été retrouvés chez des premiers dons en plasma par aphérèse et 1/3 des pics à l'EPP chez des donneurs ayant déjà donné leur plasma les années précédentes.

Enfin, on remarque une faible incidence de pics monoclonaux en 1997, baisse qui est due à une diminution du nombre des nouveaux donneurs liée à l'évolution de la politique de recrutement.

### **V.A.3-Profil des donneurs ayant une anomalie à l'EPP**

#### **V.A.3.a-Le sexe**

En ce qui concerne le sex-ratio, il existe peu de référence bibliographique dans la littérature médicale. Une étude réalisée aux Etats- Unis sur un groupe de 241 patients présentant une gammopathie monoclonale bénigne retrouve une légère prédominance masculine (140 hommes et 101 femmes) (7).

Dans notre étude, il n'existe pas de sex ratio chez notre population de donneurs ayant un pic à l'EPP.

### **V.A.3.b-L'âge**

Nous constatons que parmi les donneurs présentant une immunoglobuline monoclonale à l'EPP, le pourcentage d'anomalies découvertes augmente avec l'âge. En effet, sur l'ensemble des pics monoclonaux diagnostiqués au cours de notre étude, la tranche des 18 et 35 ans est peu concernée. A partir de 36 ans le nombre augmente progressivement, avec une explosion pour les 56- 65 ans qui représentent 55% des cas de dépistage.

La fréquence des pics monoclonaux augmente avec l'âge, toutes les études réalisées semblent confirmer nos résultats. Un pic monoclonal peut concerner 1 à 1,6 % des patients de plus de 50 ans et atteindre 3% pour les patients âgés de plus de 70 ans (20, 22). L'incidence du diagnostic atteint, voire dépasse 10% quand on étudie la population âgée de 80 ans et plus (22).

En conséquence, la prévalence des pics monoclonaux augmente avec l'âge de la population générale.

### **V.A.3.c-Autres facteurs épidémiologiques**

Nous n'avons pas les moyens d'étudier l'incidence des pics monoclonaux en fonction de l'origine ethnique de l'individu. Il semble que la population afro-américaine présente une incidence de 7 à 8/100 000, soit deux fois supérieure à celle des sujets de race blanche. A l'inverse les cas dans la population asiatique sont moins nombreux avec une incidence de l'ordre de 1,5/ 100 000 au Japon, en Chine et en Inde (4) ; la rareté de cette pathologie au Japon est un phénomène connu.

Des études rétrospectives cas-témoins ont confirmé que l'exposition au pétrole et à ses dérivés, aux pesticides, aux engrais, aux peintures et aux irradiations était plus fréquemment retrouvée chez les patients porteurs d'une gammopathie monoclonale d'origine indéterminée que dans la population générale (7, 24).

D'autres études se sont également intéressées aux facteurs génétiques avec la description de cas chez plusieurs membres d'une même famille ou chez des jumeaux homozygotes (25, 26)

## **V.A.4-Profil des gammopathies monoclonales**

### **V.A.4.a-Répartition des immunoglobulines monoclonales**

Parmi les pics monoclonaux découverts entre 1992 et 2002, on note une prédominance de ceux à **IgG avec 84%** des cas, suivi de **10% d'IgA** et **6% d'IgM**. On ne note aucun cas de pic biclonal.

Dans la littérature, la compilation de plusieurs statistiques montre la nette prédominance de la classe Ig G suivie par l'IgA. Dans l'ouest de la France (27), on note la seconde place de l'IgM, également retrouvée par l'étude américaine (4) : pic d'IgA dans 10-15% des cas, et IgM dans 15-20% des cas.

Les pics IgM sont associés pour une petite moitié d'entre eux à une lymphopathie maligne connue : maladie de Waldenström, lymphome non hodgkinien (faible grade ou de type Burkitt), leucémie lymphoïde chronique ou hémopathie lymphoïde chronique au sens plus large (19).

Les sujets présentant un pic à IgM semblent évoluer plus spécifiquement vers une pathologie maligne, alors que ceux présentant un pic à IgG restent plus longtemps asymptomatiques (4). Une autre étude réalisée en Espagne (28), qui étudie le risque de transformation maligne des différents pics monoclonaux, retrouve un risque similaire dans les différentes classes d'immunoglobulines.

Nous avons regroupé les résultats obtenus au cours d'études dans plusieurs établissements de transfusion sanguine afin de les confronter aux nôtres.

	<u>Etude réalisée au CTS de Paris et St Nazaire en 1972 sur 13400 donneurs (9)</u>	<u>Etude réalisée au CTS de Brest en 1974 sur 2000 donneurs (10)</u>	<u>Etude réalisée au CTS de La Rochelle, Strasbourg, Lyon, Lille en 1978 sur 36015 donneurs (11)</u>	<u>Etude réalisée à Paris en 1985 sur 3500 donneurs (12)</u>	<u>Résultats de notre étude sur 60934 donneurs</u>
<u>Pourcentage de pics monoclonaux diagnostiqués</u>	0,15%	0,7%	0,14%	0,3%	0,21 %
<u>Pics monoclonaux à Ig G</u>	80%	85,7%	86,4%	72,7%	84%
<u>Pics monoclonaux à Ig M</u>	20%	7,15%	13,6%	18,2%	6%
<u>Pics monoclonaux à Ig A</u>	0	7,15%	0	9,1%	10%

*Tableau 8 : Comparaison des résultats de notre étude à ceux obtenus dans divers établissements de transfusion sanguine*

D'après ces résultats, il existe dans tous les cas une majorité de pics à IgG. En revanche, nous avons obtenu un pourcentage un peu plus élevé de pics à IgA en comparaison aux IgM, ce qui nous rapproche de certaines conclusions citées précédemment

#### **V.A.4.b-Répartition des chaînes légères**

Nous retrouvons une majorité de chaînes kappa (66%) contre 34% de chaînes lambda.

Dans l'ensemble des études réalisées soit chez des donneurs de sang, soit chez des patients présentant une gammopathie monoclonale d'origine indéterminée, les chiffres sont comparables : approximativement 2/3 de chaînes kappa et 1/3 de chaînes lambda.

Cette répartition correspond à celle des immunoglobulines issues d'un sérum normal !

#### **V.A.5-Les examens réalisés par le médecin généraliste suite à la découverte d'une immunoglobuline monoclonale**

##### **V.A.5.a-Les examens biologiques principaux**

Parmi la série d'examens biologiques proposée aux médecins généralistes dans notre étude, les plus couramment réalisés sont : - Numération formule sanguine et plaquettes 93 %

- Protidémie	70 %
- Vitesse de sédimentation	75 %
- Electrophorèse des protéines sériques	75 %
- Immunoélectrophorèse	68 %
- Créatinine plasmatique	59 %

Les résultats de ces examens (pour ceux qui nous ont été fournis par les médecins généralistes) sont systématiquement dans les limites de la normale.

L'hétérogénéité des examens réalisés en fonction des praticiens montre l'absence de procédure standardisée d'exploration des immunoglobulines monoclonales.

La préoccupation des médecins traitants porte essentiellement sur la mise en évidence d'une évolution de l'anomalie biologique vers une maladie de type lymphoplasmocytaire (maladie de Kahler, maladie de Waldenström, ...)

Nous avons vu précédemment que la présence d'immunoglobuline monoclonale pouvait être révélatrice d'un certain nombre de pathologies, le plus souvent bénignes (gammopathies monoclonales d'origine indéterminée) et plus rarement tumorale. Devant la découverte d'un pic monoclonal, les premiers examens à réaliser doivent s'intéresser au caractère bénin ou tumoral de cette anomalie. Encore aujourd'hui, il n'est pas possible de différencier de façon prédictive un patient qui présente une gammopathie monoclonale d'origine indéterminée stable de celui qui va évoluer vers un myélome multiple, une amylose ou une lymphoprolifération maligne au sens large. La solution passe par la réalisation d'un premier bilan de diagnostic (en fait éliminer les affections malignes) suivi d'une surveillance optimale. L'histoire précise du patient, un interrogatoire soigné, ainsi qu'un examen clinique complet font partie du bilan décisionnel. Différents auteurs proposent des schémas décisionnels quant aux examens à réaliser. Nous avons retenu le suivant (4, 29) :

- quand le pic est modéré (Ig G < 20 g/l ou Ig A < 10g/l :
  - NFS, plaquettes
  - Calcémie
  - Créatininémie
  - Electrophorèse des protéines plasmatiques et immunoélectrophorèse
  - Quantification des immunoglobulines
  - Recherche d'une protéinurie
- quand le pic est plus important, ajouter les examens suivants :
  - Radios du squelette
  - myélogramme
  - dosage  $\beta_2$  microglobuline
  - +/- LDH et PCR

Dans notre questionnaire, nous avons omis d'intégrer dans les choix des examens biologiques à cocher par le médecin généraliste, le dosage pondéral des immunoglobulines, critère important dans le choix des examens du bilan initial et dans le suivi de la gammopathie monoclonale. Plusieurs auteurs (30) accordent de l'importance à la concentration initiale de l'immunoglobuline monoclonale, à sa nature, à ses variations dans le temps, et à la baisse ou non des immunoglobulines non impliquées; ces facteurs peuvent influencer la probabilité de transformation maligne de la gammopathie monoclonale. Toutefois, parmi les médecins qui nous ont fourni l'ensemble des bilans biologiques réalisés chez leur patient (bilans souvent réalisés à la suite d'une consultation spécialisée, comme nous le verrons plus tard), ceux-ci

comprenaient le dosage pondéral des immunoglobulines, avec des valeurs à chaque fois inférieures à 20 g/l pour les IgG et inférieures à 10 pour les Ig A.

La plupart des médecins traitants ont contrôlé l'EPP et l'immunoélectrophorèse, ce qui semble justifié avant toute exploration plus approfondie. La majorité a également réalisé une **NFS, plaquettes** et une **créatinine plasmatique** permettant d'évaluer les complications éventuelles d'une lymphoprolifération maligne telles qu'une anémie ou une insuffisance rénale.

Dans les marqueurs de l'inflammation, la **vitesse de sédimentation** ne semble pas être un bon paramètre d'évolutivité vers la malignité car son accélération peut être liée aux propriétés physiques du pic monoclonal sans autre signification (31). Dans notre étude, la VS est toujours normale ou très peu perturbée.

Seuls 48% des médecins ont réalisé le dosage de la **calcémie**, paramètre biologique lié à l'importance de l'ostéolyse en cas de maladie de Kahler. La mesure de la calcémie est surtout utile dans le suivi du myélome multiple confirmé, permettant de prendre en charge l'hypercalcémie dès que nécessaire.

Seulement un peu plus de la moitié des médecins (soit 55%) se sont inquiétés de l'existence d'une protéinurie. Pourtant ce paramètre est important à rechercher lors de la découverte d'une immunoglobuline monoclonale et doit être couplé à l'étude immunoélectrophorétique du sérum. Seule une étude conjointe avec le sérum, permet d'identifier avec certitude la présence d'une **protéine de Bence-Jones**. Une équipe américaine (32) inclut dans la définition des gammopathies d'origine indéterminée une absence de protéinurie de Bence-Jones, mais leur étude constate cependant que l'on peut en découvrir une chez 7% des patients, avec des taux faibles (moins de 300 mg/24h, et ne dépassant 1g/24 h que chez 1,5 % des patients). Pour d'autres auteurs (33,34), des valeurs inférieures à 1g/24 h restent compatibles avec le diagnostic de gammopathie monoclonale d'origine indéterminée. Les études réalisées chez les donneurs de sang et citées précédemment, ne retrouvent que rarement et à faible taux la présence d'une protéinurie de Bence- Jones. Ce paramètre reste néanmoins important à quantifier et à suivre en raison du risque de complications rénales ou multiviscérales liées aux protéinuries de Bence- Jones.

Dans notre étude, la recherche d'une protéinurie de Bence-Jones est à chaque fois négative.

### **V.A.5.b-Les autres examens biologiques**

**β2 microglobuline** : 36% des médecins traitants ont réalisé cet examen. Ce paramètre ne permet pas de réaliser un diagnostic différentiel entre une forme maligne ou bénigne du pic monoclonal. Elle peut en effet être élevée aussi bien dans les formes malignes que dans les gammopathies d'origine indéterminée. La β2 microglobuline témoigne plutôt de la masse tumorale quand celle-ci est déjà affirmée. Son dosage est proposé pour les classifications pronostiques. Une étude grecque récente (35) a défini cette protéine comme un facteur d'agressivité du myélome, reflet de la masse tumorale et permettant de définir le pronostic en fonction de son taux plus ou moins élevé.

Une autre étude (36) confirme l'importance de ce marqueur à la fois pour le pronostic et la stratégie thérapeutique dans la maladie de Waldenström.

En conclusion, la β2 microglobuline ne fait pas partie des examens importants à réaliser lors de la découverte d'un pic monoclonal ; le faible pourcentage de médecin ayant réalisé cet examen semble justifié.

**LDH** : réalisé par 26% des médecins, ce paramètre sert également de marqueur pronostic (37) dans les processus malins mais n'a pas d'intérêt dans le diagnostic différentiel.

**PCR** : le dosage de la PCR est un reflet de la synthèse d'**interleukine 6 (IL6)** par les plasmocytes malins. L'IL6 constitue un facteur de croissance partiellement autocrine et partiellement paracrine du plasmocyte tumoral. Sous l'effet de l'IL6, le foie sécrète de la protéine C réactive (PCR) en l'absence de toute inflammation. Ce marqueur devient un témoin de l'agressivité de la maladie (37) et a peu d'intérêt dans le diagnostic différentiel.

### **V.A.5.c-Bilan radiologique**

51% des médecins interrogés ont réalisé un bilan radiologique. Pourtant, il apparaît comme peu justifié dans notre étude : d'une part le dosage des Ig (ceux que nous avons pu recueillir) est inférieur à 20g/l pour les IgG et à 10 g/l pour les IgA, et d'autre part le bilan radiologique

a pour but de mettre en évidence des lésions osseuses ostéolytiques (soit du myélome multiple, du plasmocytome solitaire ou de carcinomes métastasés); rappelons que notre enquête est réalisée chez des donneurs de sang, donc a priori en «bonne santé» et ne présentant pas de manifestations osseuses douloureuses ou de fractures pathologiques.

Dans certains cas, l'interrogatoire plus orienté du patient, a pu justifier la réalisation de ces examens par le médecin traitant.

Le siège des lésions est le plus souvent les os riches en moelle hématopoïétique. Les lésions les plus fréquentes se situent donc par ordre décroissant sur le rachis, les côtes, le crâne, le pelvis, les fémurs. Les localisations des mains et des pieds sont exceptionnelles. Le bilan radiologique initial, lorsqu'il est nécessaire, doit comprendre le squelette complet à l'exception des mains et des pieds. Les anomalies radiologiques osseuses, quand elles existent, sont des lésions ostéolytiques, rarement des lésions condensantes. Les lésions lytiques typiques sont des lacunes multiples, à l'emporte-pièce, sans condensation périphérique, ni réaction périostée; leur taille est souvent uniforme (38).

#### **V.A.5.d-Avis spécialisé et myélogramme**

87 % des médecins généralistes ont demandé un avis spécialisé, il s'agit donc d'une attitude largement partagée par les médecins traitants. Nombre d'entre eux n'ont pas réalisé eux même le bilan initial et l'ont laissé à l'initiative du spécialiste. Les patients ont été orientés soit vers un médecin hématologue, soit vers un médecin interniste. Il semble assez surprenant qu'un si grand nombre de médecin généraliste ai demandé d'emblée un avis spécialisé, peut-être par manque de connaissance de la gammopathie monoclonale, de sa surveillance et de son devenir.

Parmi les soixante donneurs ayant bénéficié d'un avis spécialisé, 43% ont subi la réalisation d'un myélogramme. Ces myélogrammes montrent une moelle de constitution normale, avec moins de 10% de plasmocytes, sauf dans le cas d'une patiente présentant une thrombocytémie essentielle (myélogramme : syndrome myéloprolifératif prédominant sur la lignée mégacaryocytaire), et celui d'un patient présentant une leucémie lymphoïde chronique (myélogramme : 50% d'éléments lymphoïdes en majorité matures).

La réalisation de cette exploration devant la découverte d'une gammopathie monoclonale est très discutée. Certains auteurs réalisent cet examen d'emblée, afin de quantifier les

plasmocytes médullaires et de définir leur morphologie; d'autres le pratiquent quand certains critères biologiques déjà disponibles (taux d' IgG>20g/l; taux IgA >10g/l; baisse des autres immunoglobulines; protéinurie de Bence-Jones >1g/24heures; hypercalcémie; VS accélérée) évoquent une forte probabilité d'évolution vers un processus lymphoprolifératif malin.

Le pourcentage de plasmocytes dans la moelle osseuse a une certaine importance, qui tient initialement à la définition de la gammopathie monoclonale d'origine indéterminée. Ainsi jusqu'en 1993 (20, 32) une équipe américaine définissait cette gammopathie comme ayant moins de 5% de plasmocytes au myélogramme; ce seuil est passé à 10 % en 1994. D'autres définissent dès 1986 ce pourcentage comme devant être inférieur à 10%. Des équipes diagnostiquent le myélome multiple à travers l'existence d'une ostéolyse ou lorsque le pourcentage de plasmocytes médullaires est supérieur à 20%; sinon il s'agit d'une gammopathie d'origine indéterminée (39). Enfin, certains (33) parlent d'une gammopathie monoclonale de signification frontière, avec 10 à 30 % de plasmocytes médullaires, avec une probabilité plus importante de développer un myélome multiple. Cette même équipe a montré que les patients ayant moins de 5% de plasmocytes médullaires forment un groupe à plus faible risque (risque de transformation presque trois fois plus faible que si le pourcentage de plasmocytes est supérieur à 10%).

Pour une équipe américaine (40), ainsi que pour une équipe française (27), la morphologie des plasmocytes médullaires présente peu d'intérêt pour différencier une maladie bénigne d'une pathologie maligne.

En conclusion, la réalisation d'un myélogramme lors du bilan d'une gammopathie monoclonale doit être discutée cas par cas, tenant compte de l'histoire, de l'examen clinique du patient ainsi que des résultats des premiers bilans biologiques.

#### **V.A.6-Le suivi de la gammopathie monoclonale**

La majorité des suivis a été réalisée par les médecins spécialistes (rappelons que 87% des médecins généralistes ont fait appel à un avis spécialisé). Pour un peu plus de la moitié des patients, il est pratiqué de manière biannuelle les premières années puis annuellement quand les résultats restent stables. La majorité des spécialistes confie aux médecins généralistes la surveillance à long terme, une fois que la stabilité des résultats est confirmée.

Les principaux examens paracliniques réalisés au cours du suivi sont :

- NFS, plaquettes
- protéinurie de Bence-Jones
- protidémie
- électrophorèse des protéines plasmatiques  
et immunoélectrophorèse
- dosage pondéral des immunoglobulines
- créatinine plasmatique
- calcémie

Ils sont évidemment associés au suivi nosologique et clinique.

Les études (24) à long terme (10 à 30 ans) de patients atteints de gammopathies monoclonales d'origine indéterminée montrent que :

- 10 à 15 % de ces gammopathies n'ont aucune évolutivité ;
- chez environ 10% des patients, le taux d'immunoglobuline monoclonale va dépasser 30g/l, sans évolution vers un myélome multiple ou vers une autre hémopathie maligne ;
- la moitié des patients atteints de cette gammopathie décèdent lors du suivi, le décès n'étant pas lié à la gammopathie
- un quart des patients évolue vers une hémopathie lymphoïde maligne, le plus souvent un myélome multiple (66%), amylose primitive (13%), maladie de Waldenström (11%), lymphome non Hodgkinien ou leucémie lymphoïde chronique (8%).

A compter du diagnostic de gammopathie monoclonale d'origine indéterminée, le délai médian de survenue d'une hémopathie maligne est de l'ordre de dix ans. L'incidence actuelle des hémopathies malignes est de 15% à 10 ans du diagnostic initial de gammopathie monoclonale d'origine indéterminée, de 25% à 15 ans et de 40% à 25 ans (29).

Au diagnostic initial de gammopathie monoclonale, aucun élément (22) (type d'immunoglobuline monoclonale, taux du pic, existence d'une protéinurie de Bence-Jones, taux de la plasmocytose médullaire, âge, sexe...) n'est prédictif d'une évolution ultérieure vers une hémopathie lymphoïde maligne. Certaines études (31) ont montré que les gammopathies monoclonales d'origine indéterminée ayant un pic inférieur à 15 g/l, une plasmocytose médullaire inférieure à 5%, une absence de protéinurie de Bence-Jones et des taux normaux d'immunoglobulines polyclonales ont un risque évolutif très faible. Cependant,

dans ces études, les durées de suivi des patients sont rarement supérieures à 10 ans. C'est, en fait, la modification rapide de certains paramètres biologiques lors du suivi d'une gammopathie monoclonale d'origine indéterminée qui permet de prédire son évolutivité ultérieure, dans un délai difficile à préciser: les meilleurs facteurs prédictifs de survenue d'une hémopathie sont alors une élévation importante du pic monoclonal (de plus de 50%, ou à un taux supérieur à 30g/l) et l'apparition d'une baisse des immunoglobulines polyclonales normales (28)

Du fait de leur potentiel évolutif et de l'absence de facteurs prédictifs clairement définis, le suivi d'une gammopathie monoclonale doit être rigoureux.

Pour les **gammopathies monoclonales à faible risque évolutif** (pic inférieur à 15g/l, pas de baisse des immunoglobulines polyclonales, pas de protéinurie de Bence-Jones), la **surveillance peut être annuelle**. Pour les **gammopathies monoclonales d'origine indéterminée ne répondant pas à ces critères, un suivi semestriel est souhaité (22, 27)**.

Le suivi d'une gammopathie monoclonale d'origine indéterminée comporte (29) :

- un examen clinique à la recherche de tout signe d'hémopathie associée,
- une numération de formule sanguine, une calcémie, une créatinine et une mesure du pic monoclonal par électrophorèse des protéines,
- on complète ce bilan par une recherche de protéinurie de Bence-Jones et un myélogramme en cas d'apparition de signes cliniques ou biologiques évocateurs d'une hémopathie associée ou en cas de majoration significative du pic (augmentation de 50% ou >30g/l).

Il est important d'expliquer au patient que l'anomalie retrouvée a un risque évolutif faible à long terme, mais qu'elle justifie néanmoins une surveillance régulière et rigoureuse, afin que son adhésion au suivi soit la meilleure.

De même, il est capital de recommander au patient de consulter rapidement en cas de symptômes pouvant évoquer une hémopathie associée (asthénie, pâleur, douleurs osseuses, paresthésies...). En effet, l'apparition d'une hémopathie maligne, et plus particulièrement d'un myélome, peut être brutale.

## **V.A.7- Evolution de la gammopathie monoclonale**

Parmi les 69 réponses à notre questionnaire, le résultat du suivi des pics monoclonaux est le suivant :

- 53/69 (soit 76,8%) n'ont pas évolué et sont encore suivis actuellement pour cette anomalie.
- 6/69 (soit 8,7%) ont arrêté le suivi.
- 6/69 (soit 8,7%) ont développé une pathologie autre qu'une affection maligne lymphocytaire
- 4/69 (soit 5,8%) ont développé une affection maligne lymphocytaire.

### **V.A.7.a-Stabilité du pic monoclonal**

Notre étude montre que de nombreux pics monoclonaux restent stables dans le temps et peuvent être considérés comme des gammopathies monoclonales d'origine indéterminée. Une majorité de médecins continue le suivi (après dix ans de suivi pour les dossiers les plus anciens), de manière plus ou moins assidue, une fois par an ou tous les deux ans.

Cette surveillance est parfaitement justifiée, même après 10 ans, car ainsi que nous l'avons vu précédemment, l'évolution vers une pathologie maligne peut survenir après 25 ans de recul.

Une bonne compréhension et une bonne adhésion de la part du patient sont nécessaires. En effet, il peut être difficile de comprendre qu'une simple anomalie biologique, sans répercussion immédiate et sans manifestation clinique, relève néanmoins d'une surveillance régulière et surtout prolongée dans le temps.

Cette anomalie biologique étant plus fréquente chez le sujet âgé, il est heureusement possible d'associer le bilan à ceux liés aux autres pathologies communes à cette époque de la vie ; l'hypertension artérielle, les désordres lipidiques, le diabète.

### **V.A.7.b-L'arrêt du suivi**

Cet item de notre questionnaire était : normalisation de la dysglobulinémie et arrêt du suivi. Parmi les six médecins ayant coché cette réponse, quatre ont vu l'anomalie de leur patient régresser, en revanche deux autres ont arrêté le suivi alors que le pic monoclonal persistait ou qu'il était stable. La durée du suivi pour ces deux médecins est respectivement de 9 ans et 5 ans. Nous ne savons pas si l'arrêt de la surveillance a été décidé par le médecin ou si c'est à la demande du patient.

En ce qui concerne les quatre autres donneurs, la normalisation de l'électrophorèse des protéines plasmatiques s'est faite rapidement, avec disparition du pic monoclonal. Cette anomalie retrouvée au cours du don en plasma par aphérèse est probablement due à une cause infectieuse transitoire. Nous connaissons mal la signification à long terme d'un épisode temporaire d'immunoglobuline monoclonale.

### **V.A.7.c-Evolution vers une pathologie autre que lymphocytaire**

Pour les six donneurs ayant évolué vers une autre pathologie, le résultat est le suivant :

- Un est décédé six ans après d'une **cirrhose hépatique** d'origine alcoolique.
- Deux ont développé une **maladie auto-immune**, dont une **maladie de Crohn**, et l'autre un **lupus érythémateux disséminé**. Nous n'avons pas plus de renseignement sur le délai d'apparition de ces pathologies.
- Deux ont développé une **tumeur solide**, dont l'un un **carcinome épidermoïde bronchique** avec métastases osseuses, trois ans après la découverte du pic monoclonal (décès du patient quatre ans après), et l'autre un **carcinome mammaire**, découvert suite au bilan réalisé dans le cadre du pic monoclonal.
- Enfin, une **thrombocytémie essentielle** découverte suite au bilan réalisé au cours du don de plasma par aphérèse. Chez cette donneuse, le bilan réalisé alors en 1993 met en évidence une

thrombocytose avec une IgG monoclonale. Le myélogramme réalisé met en évidence un syndrome myéloprolifératif prédominant sur la lignée mégacaryocytaire. Cette patiente est actuellement sous traitement.

#### **V.A.7.d-Evolution vers une affection maligne lymphocytaire**

Les quatre pathologies malignes lymphocytaires sont les suivantes :

- Une **leucémie lymphoïde chronique** diagnostiquée simultanément au pic monoclonal. Au moment du diagnostic, ce patient avait alors 60 ans. Depuis avril 2003, il existe une progression tumorale médiastinale avec mise en route d'une chimiothérapie.
  
- Trois **myélomes multiples** :
  - Une femme âgée de 50 ans au moment de la découverte du pic monoclonal. Cette patiente a développé trois ans après un myélome multiple à IgG.
  - Une femme âgée de 60 ans au moment de la découverte du pic monoclonal. Elle a développé un myélome multiple quatre ans après.
  - Un homme âgé de 57 ans au moment de la découverte du pic monoclonal. Ce patient a vu une aggravation du bilan biologique de surveillance cinq ans après et a développé un myélome multiple l'année suivante.

Notre étude retrouve principalement des évolutions vers une maladie de Kahler, dont la moyenne de survenue est de quatre ans. Il s'agit à chaque fois de patients de 50 ans et plus. Ils présentaient à chaque fois un pic monoclonal à IgG.

Aucun pic monoclonal à IgM n'a pour l'instant évolué vers une maladie de Waldenström. Cependant, dans notre étude, nous n'avons que 6% de pics monoclonaux à Ig M, ce qui peut expliquer les résultats obtenus.

## **V.B-Commentaires**

Notre étude montre que sur une population « saine », dont l'âge est compris entre 18 et 60 ans, il existe une immunoglobuline monoclonale chez 0,21 % des sujets dépistés. Même si cette anomalie n'a aucune signification pathologique au moment de sa découverte, elle justifie des investigations complémentaires ainsi qu'une surveillance régulière.

Seulement un peu plus de la moitié des donneurs concernés (55%) ont consulté leur médecin et ont bénéficié d'un bilan complémentaire, ce qui montre que la mise en place du suivi ne va pas sans poser de problèmes. Rappelons que notre étude est réalisée sur une population en bonne santé et, peut-être, moins sensibilisée que si ces examens avaient été réalisés dans le cadre de manifestations cliniques à la recherche d'une affection. Compte tenu de ces résultats, l'EPP doit rester un examen ciblé, et il n'apparaît pas utile de la réaliser de manière systématique.

Nous avons été surpris du grand nombre de praticiens ayant demandé un avis spécialisé. Cela tend à confirmer que cette anomalie biologique est mal connue des médecins généralistes, d'autant qu'elle n'est pas un examen couramment demandé dans la pratique régulière.

De plus, il n'existe pas dans la littérature de procédure standardisée d'exploration et de suivi d'une immunoglobuline monoclonale. Il serait utile, au moment de l'envoi du courrier par l'ETS de Nancy, de leur adresser un arbre décisionnel sur « la prise en charge d'une immunoglobuline monoclonale », facilitant ainsi leur travail.

## **V.C-Critique de l'étude**

Notre étude est rétrospective, ce qui entraîne une certaine quantité de perdus de vue chez les donneurs de sang, ainsi que chez les médecins généralistes ayant cessé leur activité ou ayant déménagé.

De plus, elle ne s'étend que sur une période de dix ans pour les premiers dépistages réalisés, et l'histoire naturelle de cette pathologie atteste que nous n'avons pas assez de recul pour les pics monoclonaux découverts au cours des dernières années. Il serait intéressant de revoir cette étude dans cinq ou dix ans, avec le problème probablement croissant posé par les sujets perdus de vue.

## **VI-Conclusion**

Le but de notre étude est de définir l'incidence d'une immunoglobuline monoclonale chez les donneurs de plasma par aphérèse, par conséquent dans une population en bonne santé et de définir leur devenir.

Il apparaît que 0,21% des sujets testés (âge compris entre 18 et 61 ans) présentent une immunoglobuline monoclonale et que cette fréquence augmente avec l'âge.

5,8% de ces personnes ont développé une maladie lymphoplasmocytaire au cours des quatre années ayant suivi leur diagnostic.

L'objectif du dépistage précoce d'une gammopathie monoclonale est de déceler les patients qui vont développer une pathologie maligne lymphoplasmocytaire et de la traiter à un stade précoce.

Cependant, dans la plupart des cas, le taux de ces immunoglobulines monoclonales reste stable, voir même diminue après traitement d'une pathologie associée.

Nous pouvons donc être optimiste dans le dialogue avec le patient, tout en expliquant sans dramatiser les raisons d'une surveillance régulière.

La réalisation de l'EPP par le médecin généraliste en pratique courante ne semble pas justifiée. Cet examen doit être fait de manière ciblée devant un tableau clinique particulier. Il semble y avoir peu d'intérêt à pratiquer cet examen biologique comme un dépistage chez une personne en bonne santé.

Actuellement, on ne dispose pas encore de tests suffisamment informatifs pour prédire de l'évolutivité d'une immunoglobuline monoclonale lors du diagnostic initial.

Dans un avenir plus ou moins proche, l'évaluation du risque de transformation des gammopathies monoclonales d'origine indéterminée en hémopathie et notamment en myélome multiple repose sur des études cytogénétiques des plasmocytes.

En effet, des anomalies cytogénétiques présentes dans le myélome multiple ont été décrites dans les gammathies monoclonales d'origine indéterminée (41). C'est notamment le cas de la translocation 14q32 et de la monosomie du chromosome 13 qui sont retrouvées chez 46% des patients porteurs de gammopathies monoclonales d'origine indéterminée (42). La présence de la monosomie du chromosome 13 est significativement corrélée à un risque de transformation de la gammopathie monoclonale d'origine indéterminée vers un myélome multiple (43).

Ces voies de recherche laissent espérer une meilleure connaissance de cette anomalie biologique et une meilleure prise en charge diagnostique.

## **VII-BIBLIOGRAPHIE**

- 1- WIERNICK PH, CARNELLOS GP, KYLE RA, SCHIFFER CA "History of multiple myeloma" Neoplastic Diseases of the blood, 2<sup>nd</sup> edition, 1991: 325-32.
- 2- WIERNICK PH, CARNELLOS GP, KYLE RA, SCHIFFER CA "History of multiple myeloma" Neoplastic Diseases of the blood, 3<sup>rd</sup> edition, 1996.
- 3- BERNARD J, LEVY J.P, VARET B, CLAUVEL J.P, RAIN J.D, SULTAN Y. ABREGES HEMATOLOGIE 7<sup>e</sup> edition "immunoglobulines monoclonales": 261
- 4- KYLE RA. "Monoclonal gammopathy of undetermined significance and solitary plasmocytoma. Implications for progression to overt multiple myeloma" Hematol. Oncol Clin N. Am 1997; 11: 71-87
- 5- ONG F, HERMANS J, NOORDIJK EM, WIJERMANS PW, SEELEN PJ, De KIEVIET W, et al. "A population-based registry on paraproteinae in the Netherlands" Br J Haematol 1997; 99: 914-20
- 6- KYLE RA. "Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)". Clin. Haematol 1995; 8: 761-81
- 7- KYLE RA. "Benign monoclonal gammopathy. After 20 to 35 years of follow-up" Mayo clini proc 1993; 68: 26-36
- 8- FOERSTER J. "Plasma cell dyscrasias: general considerations" Wintrobe, Ed. Clinical haematology. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 1998.p.2612-30
- 9- FINE J.M, LAMBIN P, LEROUX P « Dépistage électrophorétique des dysglobulinémies monoclonales chez les donneurs de sang » Revue Française de Transfusion, 1972 Mars ; 15(1) : 47-59
- 10- SALEUN J.P ; BARET M « Paraprotéines monoclonales chez les donneurs de sang du finistère » Revue Française de Transfusion, 1974 Dec ; 17(4) : 349-59
- 11- FINE J.M, LAMBIN P, DERYCKE C, NORTH M.L, CHATAING B, GOUEMAND M « Fréquence des gammopathies monoclonales chez les donneurs de sang » Revue Française de transfusion et d'Immuno-hématologie, 1978 Sep; 21(4): 973-9
- 12- FINE J.M; MARNEUX M; SAYARATH V « Contrôle électrophorétique des protéines sériques chez les donneurs prélevés par plasmaphérèse » Revue Française de Transfusion et Immuno-hématologie, 1985 Mai ; 28(2): 125- 36
- 13- Publications de l'Organisation Mondiale de la Santé, « La collecte, le fractionnement, le contrôle de qualité et les utilisations du sang et des produits sanguins » O.M.S., Genève (ISBN 924 254 158 3), 1982

- 14- TOWBIN H., STAEHELIN T., GORDON J. "Electrophoretic transfer of proteins from polyacrylamide gels to nitrocellulose sheets: procedure and some applications" Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 1979; 76: 4350-4354.
- 15- AUCOUTURIER P., CAPELLA M., BRIAULT S., DANON F., INTRATOR L., PREUD'HOMME J.L. « Caractérisation des immunoglobulines monoclonales dans les liquides biologiques par immunoempreinte sur nitrocellulose » Rev. Institut Pasteur Lyon, 1987; 147-153.
- 16- LANDERS J. P. "Clinical capillary electrophoresis" Clin. Chem., 1995; 495-509.
- 17- BIENVENU J., GRAZIANI M.S., ARPIN F., BERNON H., BLESSUM C., MARCHETTI C., RIGHETTI G., SOMENZINI M., VERGA G., AGUZZI F. "Multicenter evaluation of the Paragon CZETM 2000 capillary zone electrophoresis system for serum protein electrophoresis and monoclonal component typing" Clin. Chem., 1998; 44: 599-605.
- 18- BOSSUYT X., BOGAERTS A., SCHIETTEKATTE G., BLANCKAERT N. "Detection and classification of paraproteins by capillary immunofixation/ subtraction" Clin. Chem., 1998; 760-764.
- 19- SIBILIA J, FERNAND J.P, les gammopathies monoclonales "bénignes". Revue du praticien (Paris) 1993, 43, 3. p 289-320
- 20- DUMONT J. « Surveillance d'une gammopathie monoclonale » Gazette médicale, tome 101 n° 1, p 20-22.
- 21- SALEUN J.P, VICARIOT M., DEROFF P., MORIN JF., "Monoclonal gammopathies in the adult population of Finistère, France" J Clin Pathol 1982; 35: 63-68.
- 22- CRAWFORD J., EYE M.K., Cohen H.J., "Evaluation of monoclonal gammopathies in the "well" elderly" Am J MED 1987; 82: 39-44
- 23- OBRAMS G.L., POTTER M eds. "Epidemiology and biology of multiple myeloma" 1 vol. Berlin: Springer-Verlag, 1991; 192 PP.
- 24- KYLE RA, RAKJUMAR SV, "Monoclonal gammopathies of undetermined significance", Hematol Oncol Clin North Am, 1999; 13: 1181-202.
- 25- HUREZ D, "Epidémiologie des gammopathies monoclonales", Rev Prat (Paris) 1993, 43, 3.
- 26- RENIER G, IFRAH N, CHEVAILLER A, SAINT- ANDRE JP, BOASSON M, HUREZ D, "Four brothers with Waldenstrom's macroglobulinemia" Cancer 1989; 64: 1554-9.
- 27- HUREZ D, YOUINOU P, GOMBERT J, PREUD'HOMME JL, "Survey of monoclonal gammopathy in western France: incidence and unexpected high frequency of IgM" Immunology 1985; 56: 557-60.

- 28- MONTOTO S, ROZMAN M, ROSINOL L, NADAL E, GINE E, AYMERICH M, FE A, ESTEVE J, BOSCH F, LOPEZ- GUILLERMO A, BLADE J, MONTSERRAT E, “Malignant transformation in Ig M monoclonal gammopathy of undetermined significance” *Semin Oncol.* 2003 Apr; 30(2): 178-81.
- 29- ZANDECKI M, GENEVIEVE F, JEGO P, GROSBOIS B, “Les gammopathies monoclonales de signification indéterminée” *Rev Méd Interne* 2000; 21: 1060-74.
- 30- VUCKOVIC J, KNEZEVIC N, MARINKOVIC M, ZEMUNIK T, DUBRAVZIC M, “Prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance” *Br J Haematol* 1997; 97: 649- 51.
- 31- CHAIBI P, MERLIN L, THOMAS C, PIETTE F, « Les gammopathies monoclonales de signification indéterminée », *Ann.Med.Interne*, 2002, 153, n° 7, pp. 459- 466.
- 32- KYLE RA, “Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma”, *Eur J Haematol* 1989; 43 Suppl 51: 70-5.
- 33- BALDINI L, GUFFANTI A, CESANA BM, COLOMBI M, CHIORBOLI O, DAMILANO I, et al. “Role of different hematologic variables in defining the risk of malignant transformation in monoclonal gammopathy” *Blood* 1996; 87: 912- 8.
- 34- STANISIC S, SALUAN MA, Mc LAIN D, CAKULEV I, RYBICKI L, HUSSEIN MA, “MGUS: comparison of patients who converted to multiple myeloma” *Blood* 1998; 92 Suppl 1: 271.
- 35- MAISNAR V, TOUSKOVA M, MALY J, KREJSEK J, KMONICEK M, KOPECKY, “Importance of selected laboratory indicators in the different diagnosis and monitoring of multiple myeloma” *Vnitr Lek*, 2002; 48(4): 290-7.
- 36- KYLE RA, TREON SP, ALEXANIAN R, BARLOGIE B, BJORKHOLM M, DHODAP M, LISTER TA, MERLINI G, MOREL P, STONE M, BRANAGAN AR, LEBLOND, “Pronostic markers and criteria to initiate therapy in Waldenstrom’s macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop of Waldenstrom’s Macroglobulinemia” *Semin Oncol.* 2003 April; 30(2): 116-20.
- 37- RAJKUMAR SV, GREIP PR, “Monoclonal Gammopathy and Related Disorders; Pronostic factors in Multiple Myeloma” *Hematol Oncol Clin North Am* Dec 1999; 13(6): 1295- 1314.
- 38- RESNICK D, NIWAYAMA G, “Diagnosis of bone and joint disorders” Philadelphia, London, Toronto: Saunders WB, 1988: 2359-403.
- 39- UCCI G, RICCARDI A, LUONI R, ASCARI E, “Presenting features of monoclonal gammopathy: an analysis of 684 newly diagnosed cases” *J Int Med* 1993; 234: 165- 73.

40- GREIPP PR, KYLE RA, "Clinical, morphological, and cell kinetic differences among multiple myeloma, monoclonal gammopathy of undetermined significance, and smoldering multiple myeloma" *Blood* 1983; 62: 166-71.

41- FONSECA R et al., "Genomic abnormalities in monoclonal gammopathy of undetermined significance" *Blood*, 2002, 100 (4): 1417- 24.

42- AVET- LOISEAU H. et al, "14q32 translocations and monosomy 13 observed in monoclonal gammopathy of undetermined significance delineate a multistep process for the oncogenesis of multiple myeloma" *Intergroupe Francophone du myélome, Cancer Res*, 1999; 59 (18): 4546- 50.

43- AVET- LOISEAU H. et al., "Monosomy 13 in associated with the transition of monoclonal gammopathy of undetermined significance to multiple myeloma" *Intergroupe Francophone du myélome, Blood* 1999, 94 (8): 2583-9.

## **VIII-ANNEXES**

## **CLASSIFICATION DE DURIE ET SALMON.**

Cette classification permet de distinguer, en fonction de critères cliniques et biologiques, des myélomes de masse tumorale faible, forte ou intermédiaire, avec ou sans insuffisance rénale.

**STADE I** : myélome de faible masse tumorale

Tous les critères suivants sont présents :

- 1- Hémoglobine > 10 g/dL
- 2- Calcémie < 120 mg/L
- 3- Absence de lésion osseuse (recherchée par radiographies standards)
- 4- Concentration de l'immunoglobuline monoclonale
  - IgG < 50 g/L
  - IgA < 30 g/L
  - Bences – Jones urinaires < 4g/24 h

**STADE II** : myélome de masse tumorale intermédiaire.

Critères de stade I et critères de stade II absents.

**STADE III** : myélome de forte masse tumorale.

Présence d'au moins un des critères suivants :

- 1- Hémoglobine < 8,5 g/dL
- 2- Calcémie > 120 mg/L
- 3- Lésions osseuses multiples
- 4- Concentration élevée d'immunoglobuline monoclonale
  - IgG > 70 g/L
  - IgA > 50 g/L
  - Bences-Jones > 12g/24h

### **SOUS – CLASSIFICATION**

Stade A : fonction rénale préservée (créatinine < 20 mg/L)

Stade B : insuffisance rénale (créatinine > 20 mg/L)

Les myélomes avec une seule lésion osseuse radiologiquement décelable, initialement considéré comme stade I, sont plutôt classés II, dans la mesure où ils justifient d'un traitement.

**Arrêté du 3 novembre 1986  
relatif aux prélèvements de sang**

Le ministre délégué auprès du ministre des affaires sociales et de l'emploi, chargé de la santé et de la famille,

Vu le titre VI du code de la santé publique relatif à l'utilisation thérapeutique de produits d'origine humaine ;

Vu le décret n° 54-65 du 16 janvier 1954 portant règlement d'administration publique pour l'application des articles L. 666 à L. 677 du livre VI du code de la santé publique, et notamment son article 19, modifié par le décret n° 58-829 du 8 septembre 1958 ;

Vu l'avis de la commission consultative de transfusion sanguine dans sa séance du 24 juin 1986,

Arrête :

**Art. 1er.** - Les prélèvements de sang sont effectués chez des sujets âgés de dix-huit à soixante-cinq ans, ne présentant pas de contre-indication médicale au don de sang. Néanmoins, il ne sera pas prélevé de sang chez les personnes ayant atteint soixante ans et n'ayant jamais donné de sang auparavant.

Toutefois, à titre exceptionnel, des prélèvements de faible importance peuvent être effectués en dehors de ces limites d'âge chez des sujets dont le sang présente des propriétés ayant un intérêt particulier.

L'autorisation écrite des parents est exigée avant tout prélèvement sanguin chez un mineur.

**Art. 2.** - La fréquence des prélèvements de sang ne doit pas être supérieure à cinq fois par an pour les hommes et trois fois par an pour les femmes. L'intervalle entre deux prélèvements étant au moins égal à deux mois. Toutefois, entre soixante et soixante-cinq ans, le nombre de prélèvements annuels chez les hommes ne peut être supérieur à 3.

La quantité de sang recueillie à l'occasion de chaque prélèvement doit tenir compte du poids du donneur.

Le volume maximum de prélèvement autorisé est limité à 7 ml par kilogramme de ce poids sans que la quantité totale soit jamais supérieure à 450 ml, non compris les échantillons nécessaires aux analyses.

**Art. 3.** - Chaque prélèvement de sang doit obligatoirement être précédé d'un examen médical du donneur comportant :

- un interrogatoire orienté plus spécialement sur le dépistage des affections contre-indiquant le prélèvement de sang et des maladies transmissibles ;

- un examen clinique comprenant notamment l'appréciation de l'état général et la mesure de la tension artérielle.

**Art. 4.** - Sur chaque prélèvement doivent être pratiquées les analyses biologiques suivantes :

a) La détermination du groupe sanguin du donneur, recherche qui doit comprendre :

- la détermination du groupe dans le système ABO par l'étude des antigènes érythrocytaires au moyen des sérums-tests et celle des agglutinines sériques au moyen des globules rouges tests ;

- la détermination du groupe rhésus, qui doit être effectuée de telle façon que les sangs identifiés Rh négatif soient bien dépourvus des antigènes D, C et E ;

- la détection des allo-anticorps irréguliers anti-érythrocytaires pouvant avoir une incidence clinique transfusionnelle ;

b) La mesure du taux de l'hémoglobine ou de l'hématocrite ;

c) Le dépistage sérologique de la syphilis ;

d) La détection de l'antigène HBs ;

e) La détection des anticorps anti-HIV (anti-LAV) ;

f) La détection des anticorps antipaludéens chez les donneurs ayant séjourné en pays d'endémie (référence carte OMS) et dont la date du retour se situe dans une période supérieure à quatre mois et inférieure à trois ans.

**Art. 5.** - Immédiatement après le prélèvement, le donneur doit observer, sous surveillance médicale, un court repos, au cours duquel une légère collation lui est offerte.

**Art. 6.** - Une carte de donneur établie selon les indications du ministre chargé de la santé est délivrée à toute personne qui a consenti un don de sang dans un établissement de transfusion sanguine agréé. Cette carte est validée lors d'un deuxième don.

**Art. 7.** - Sans préjudice des assurances qu'il doit souscrire au bénéfice de son personnel, tout établissement de transfusion sanguine est tenu de contracter une assurance pour couvrir les risques

courus par les donneurs à l'occasion des prélèvements de sang et garantissant au minimum les conditions contenues dans le modèle type établi par le ministre chargé de la santé après avis de la commission consultative de la transfusion sanguine.

**Art. 8.** - Par dérogation aux dispositions de l'article 1er du présent arrêté, les prélèvements par plasmaphérèse ne peuvent être effectués qu'entre dix-huit et soixante ans. Le volume de plasma prélevé peut atteindre au maximum :

- 600 ml par séance ;
- 2 litres par mois ;
- 12 litres par an.

**Art. 9.** - L'examen clinique prévu à l'article 3 du présent arrêté doit être effectué sur le donneur acceptant le prélèvement.

**Art. 10.** - Les analyses biologiques prévues à l'article 4 du présent arrêté (hormis la mesure du taux de l'hémoglobine) doivent être pratiquées sur chaque prélèvement. En outre, le dosage et l'électrophorèse des protéines sériques doivent être effectués au moins une fois par an.

**Art. 11.** - Les prélèvements par cytophérèse ne doivent pas, sauf dans des cas exceptionnels, être effectués chez des personnes de plus de cinquante ans.

La fréquence des prélèvements par cytophérèse ne doit pas être supérieure à deux fois par an. En cas de nécessité absolue et pour des circonstances immunologiques exceptionnelles, cette fréquence pourra être portée à quatre fois par an au maximum.

**Art. 12.** - Conformément à l'article L. 667 du code de la santé publique, le donneur acceptant le prélèvement par cytophérèse doit donner par écrit son consentement à l'administration éventuelle de médication nécessaire au prélèvement.

**Art. 13.** - L'examen clinique prévu à l'article 3 du présent arrêté doit être effectué sur le donneur acceptant le prélèvement par cytophérèse en recherchant toute contre-indication médicale à la cytophérèse, en particulier dans les domaines cardio-vasculaire, digestif, hématologique.

Un électro-cardiogramme sera obligatoirement effectué avant tout prélèvement par cytophérèse.

**Art. 14.** - Doivent être pratiqués avant le prélèvement par cytophérèse, d'une part, les analyses biologiques prévues à l'article 4 du présent arrêté et, d'autre part, un hémogramme et un bilan de l'hémostase comportant numération plaquettaire, une mesure du temps de Quick, du temps de thrombine et du temps de céphaline-kaolin.

**Art. 15.** - Les prélèvements sanguins peuvent se différencier en dons de cellules (sang total, granulocytes, plaquettes) et en dons de plasma. Les articles 8 à 14 du présent arrêté définissent les dispositions particulières à chaque type de don. En tout état de cause aucun donneur ne peut être soumis à plus de vingt prélèvements pendant une période de douze mois. Durant cette période, le nombre de dons de cellules ne doit pas excéder cinq chez l'homme et trois chez la femme.

L'intervalle de temps entre deux dons de cellules doit être au minimum de deux mois. Sauf exception, l'intervalle de temps entre un don de cellules et un don de plasma, d'une part, entre un don de plasma et un don de cellules, d'autre part, ne doit pas être inférieur à deux semaines. L'intervalle de temps entre deux plasmaphéreses ne doit pas, sauf exception, être inférieur à dix jours.

Il ne peut être effectué pendant une période de deux mois, plus d'un prélèvement par plasmaphérèse de plasma riche en plaquettes, celui-ci étant équivalent à un don de cellules.

**Art. 16.** - L'arrêté du 17 mai 1976 relatif aux prélèvements de sang, modifié par l'arrêté du 22 décembre 1982 et complété par l'arrêté du 23 juillet 1985, est abrogé.

**Art. 17.** - Le directeur général de la santé est chargé de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au Journal officiel de la République française.

Fait à Paris, le 3 novembre 1986.

Pour le ministre et par délégation :

Le directeur du cabinet,

G. BERGER

Burattini Valérie  
21 avenue Jean Moulin  
Appt 3  
33610 Cestas  
E-mail : laburat@aol.com

Cher Confrère,

Avec la collaboration du Docteur Eric Jacquot de l'EFS de Lorraine-Champagne, je réalise une thèse sur le diagnostic précoce d'une dysglobulinémie au cours d'un don de plasmaphérèse.

Cette recherche concerne l'ensemble des cas diagnostiqués depuis 1992.

Dans le cadre de cette étude, il me serait très utile de recueillir des renseignements au sujet de l'un de vos patients.

Le bilan initial réalisé ainsi que le suivi et le devenir de ce patient seront la base de mon travail.

Auriez-vous donc l'amabilité de remplir le questionnaire ci-joint.

Les renseignements que vous me fournirez, resteront évidemment confidentiels et anonymes.

Consciente du temps que cette recherche vous prendra et de la charge de travail qui est déjà la votre, je serai peut-être amenée à vous recontacter ultérieurement pour plus d'informations.

En attente de votre réponse, veuillez recevoir mes salutations distinguées.

PS : réponse souhaitée avant le 15/07/03

ANNEXE 3

# Questionnaire



**Nom du patient :**

**Date de naissance :**

**Découverte de l'anomalie :**

1- Après la découverte de cette anomalie, avez – vous été amené à voir votre patient en consultation et à réaliser d'autres examens ?    oui                     non

2- Quels examens initiaux avez-vous réalisé ? Quels en ont été les résultats ?  
Oui    Non

- |                          |                          |   |
|--------------------------|--------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | NFS, plaquettes :                           |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | PCR :                                       |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Protidémie :                                |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Vitesse de sédimentation :                  |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Electrophorèse des protéines plasmatiques : |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Immunoélectrophorèse :                      |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Créatinine plasmatique :                    |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Calcémie :                                  |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | LDH :                                       |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | B2 microglobuline :                         |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Protéinurie de Bences Jones :               |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Radios du squelette ; lesquelles :          |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Autres :                                    |

3- Avez- vous été amené à demander un avis spécialisé ?    oui                     non   
Lequel :  
Réalisation d'un myélogramme, résultats :

4- Quels examens avez-vous réalisés dans le cadre du suivi, à quelle fréquence ?

- 5- Quels ont été les résultats de ce suivi :
- a. Stabilité des résultats, patient en bonne santé
  - b. Normalisation de l'anomalie, arrêt du suivi
  - c. Evolution vers une pathologie maligne, laquelle :

Si oui au bout de combien de temps de suivi :

VU

NANCY, le 07 février 2005  
Le Président de Thèse

Professeur Ch. JANOT

NANCY, 08 février 2005  
Le Doyen de la Faculté de Médecine,  
Par délégation,

Professeur H. COUDANE  
Professeur P. NETTER

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le 15 février 2005

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur J.P. FINANCE

---

## RÉSUMÉ DE LA THÈSE :

La découverte d'une immunoglobuline monoclonale à l'électrophorèse des protéines plasmatiques est de plus en plus fréquente et augmente avec le vieillissement de la population. Pourtant, il existe peu d'études sur l'incidence d'une immunoglobuline monoclonale sur la population générale.

La réalisation systématique d'une électrophorèse des protéines plasmatiques chez les donneurs de plasma par aphérèse, nous a permis d'étudier l'incidence d'une immunoglobuline monoclonale sur cette population considérée en « bonne santé » et pouvant être assimilée à un échantillon de la population générale.

Notre étude utilise l'ensemble des dossiers correspondants aux donneurs de plasma par aphérèse ayant présenté une immunoglobuline monoclonale à l'EPP au sein des équipes mobiles de l'ETS de Nancy entre 1992 et 2002.

Cette analyse repose essentiellement sur :

- le profil des donneurs présentant une immunoglobuline monoclonale (âge, sexe)
- le bilan initial réalisé par le médecin généraliste ainsi que le suivi ultérieur
- l'évolution dans le temps et le devenir de cette anomalie

Nous avons pu mettre en évidence que le suivi de ces patients n'est pas simple.

La réalisation d'une EPP à la recherche d'une immunoglobuline monoclonale sur la population générale doit rester un examen ciblé. L'EPP n'a que peu d'intérêt dans le cadre d'un examen de prévention sur une large population.

---

## TITRE EN ANGLAIS

Tracking of a monoclonal immunoglobulin at the time of a gift of blood. About 127 files for the period of 1992- 2002.

---

## THÈSE : MÉDECINE GÉNÉRALE – ANNÉE 2005

---

MOTS CLÉS : immunoglobuline monoclonale ; électrophorèse des protéines plasmatiques ; gammopathie monoclonale ; plasma par aphérèse

---

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cédex