

Module 8 : 126

IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

Validé par le Pr Lamy de la Chapelle

Électrophorèse des protéines plasmatiques (EPP)

- Indications :

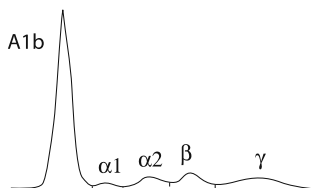
- Hyperprotidémie
- VS ↗ inexpliquée
- Infections bactériennes répétées (hypogammaglobulinémie?)
- Suspicion de myélome ou d'une hémopathie :
- Hypercalcémie, douleurs osseuses
- Fracture patho/compression médullaire
- I. Rénale, OMI

- Toute cytopénie

- Analyse :

- Pic pointu à base étroite : γ pathie monoclonale
- ↗ homogène et globale des γ -globulines : hyper γ globulinémie
- γ -globulines ↘ : hypo γ globulinémie

- Si anomalie quantitative ou qualitative : IF +++



Protéinogramme sérique normal

Appréciation quantitative

- Albumine : 40 à 45 g/L
- α -1-globulines : 2 à 4 g/L
- α -2-globulines : 4,5 à 7 g/L
- β -globulines : 7 à 13 g/L
- γ -globulines : 7 à 14 g/L
- Fibrinogène : 2 à 4 g/L
- Protéine totale : 50 à 80 g/L

Immunofixation des protéines sériques (IF)

- Permet de typer les différentes Ig totales ou leurs formes dégradées dans le sérum ou le sang
- Confirme la clonalité d'un pic visualisé sur l'EPP
- Détermine l'isotype de la chaîne lourde (γ , α ou Δ) et/ou de la chaîne légère (K ou λ)

Anomalies rencontrées sur l'EPP

Hypoglobulines (γ -globulines < 5 g/l)

- Doit faire évoquer le diagnostic de :
 - Syndrome lymphoprolifératif : LLC, myélome à chaîne légère ou non-sécrétant
 - Déficit immunitaire B primitif : hypoglobulinémie constitutionnelle ou α - γ -globulinémie (maladie de Bruton) qui se manifestent par des infections récurrentes néonatales

Hypergammaglobulinémies polyclonales

- \nearrow des γ -globulines en « dôme » = stimulation polyclonale des LB dont le mécanisme peut être :
 - Affection hépatique chronique :
 - Cirrhose alcoolique (\nearrow IgA avec bloc β - γ)
 - Hépatites auto-immunes chroniques (hyper-IgG et IgA)
 - Cirrhose biliaire primitive
 - Cirrhose post-hépatite...
 - Infection bactérienne chronique (abcès profond, endocardite, ostéomyélite, tuberculose...)
 - Infection parasitaire : trypanosomiase, leishmaniose...
 - Infection virale : VIH +++
 - Maladie auto-immune : LED, Gougerot-Sjögren, PR, sclérodermie, sarcoïdose...
 - Maladie tumorale : LMNH T.
 - Immunosuppression acquise : plasmaphérese récente, immunosuppresseurs (corticoïdes ++)
 - Carences nutritionnelles : malabsorptions
 - Pertes excessives de γ -globulines par fuite rénale

Anomalies rencontrées sur l'EPP (suite)

Pic monoclonal

- **Pic à base étroite et symétrique à l'EPP dont la clonalité doit être confirmée par une IF**
- **Effets possibles de Ig :**
 - ↗ de la viscosité sanguine
 - Précipitation à froid = cryoglobulinémie (surtout LLC et Waldenström)
Peut entraîner : purpura pétéchial (infiltré avec lésions nécrotiques en cocarde), un syndrome de Raynaud
 - Précipitation dans les tubules rénaux
 - Dépôt dans les tissus responsable d'une amylose AL
 - Action auto-anticorps (anticorps antimyéline (anti-MAG) responsable de neuropathie périphérique ou activité facteur rhumatoïde, hémolytique, etc.)

Examens complémentaires devant un pic monoclonal

- Protéinurie des 24 heures
- NFS, créat/urée, iono sang, Ca^{2+}
- Rx crânes, rachis, côtes, fémur, humérus si \neq IgM
- Dosage pondéral des Immunoglobulines
- FLC (Free light chain)
- **Recherche de protéinurie** si γ pathie monoclonale :
 - Protéinurie des 24 heures + recherche de chaînes légères
 - Si protéinurie : EPP + IF des protides urinaires
- BU détecte l'Albumine mais pas les chaînes légères +++

Lymphoproliférations malignes

- **Leucémie lymphoïde chronique (LLC)** (QS Item 163)
- **Myélome multiple** (QS Item 166)
- **Gammopathie de signification indéterminée (MGUS)**
- **Définition** : la plus fréquente des γ pathies monoclonales, la prévalence ↗ avec l'âge. Caractérisée par :
 - γ pathie monoclonale à **taux faible** (< 25 g/L) IgG (60 %) > IgM > IgA
 - **Asymptomatique** (découverte souvent fortuite)
 - **Faible plasmocytose médullaire** (< 10 %), **pas d'atypie** ou de dystrophie plasmocytaire
 - **Absence de κ° des autres Ig**
 - Absence de protéinurie de **Bence-Jones**
 - **Absence de lésion osseuse**
 - β -2- μ globuline, CRP, Ca^{2+} , urée, créatinine normale
- **Évolution** : vers myélome ou hémopathie associée aux Ig \approx 1 % / an et 15 % à 10 ans
- **Macroglobuline de Waldenström**
- **Définition** : infiltration lymphoplasmocytaire médullaire sécrétant des Ig monoclonales **IgM**
- **Clinique** : normale ou asthénie, ganglion asymétrique, SMG, localisation viscérale
- **Bio** :
 - NFS normale ou anémie, hyperleucocytose, thrombopénie
 - EPP : pic monoclonal en γ avec chaînes légères K (80 %)
 - Test de Coombs \oplus (IgM avec activité auto-Ac : cryoglobulinémie, hémolytique, anti-MAG avec neuropathie)
- **Complications** :
 - Neuro (neuropathie périphérique)
 - Hyperviscosité (céphalées, phosphène, hypoacousie, vertige) → FO
 - Syndrome tumoral (HSMG)
 - Syndrome de Richter (lymphome de haut de grade de malignité)
 - Insuffisance médullaire

Module 10 : 143

AGRANUCYTOSE IATROGÉNIQUE

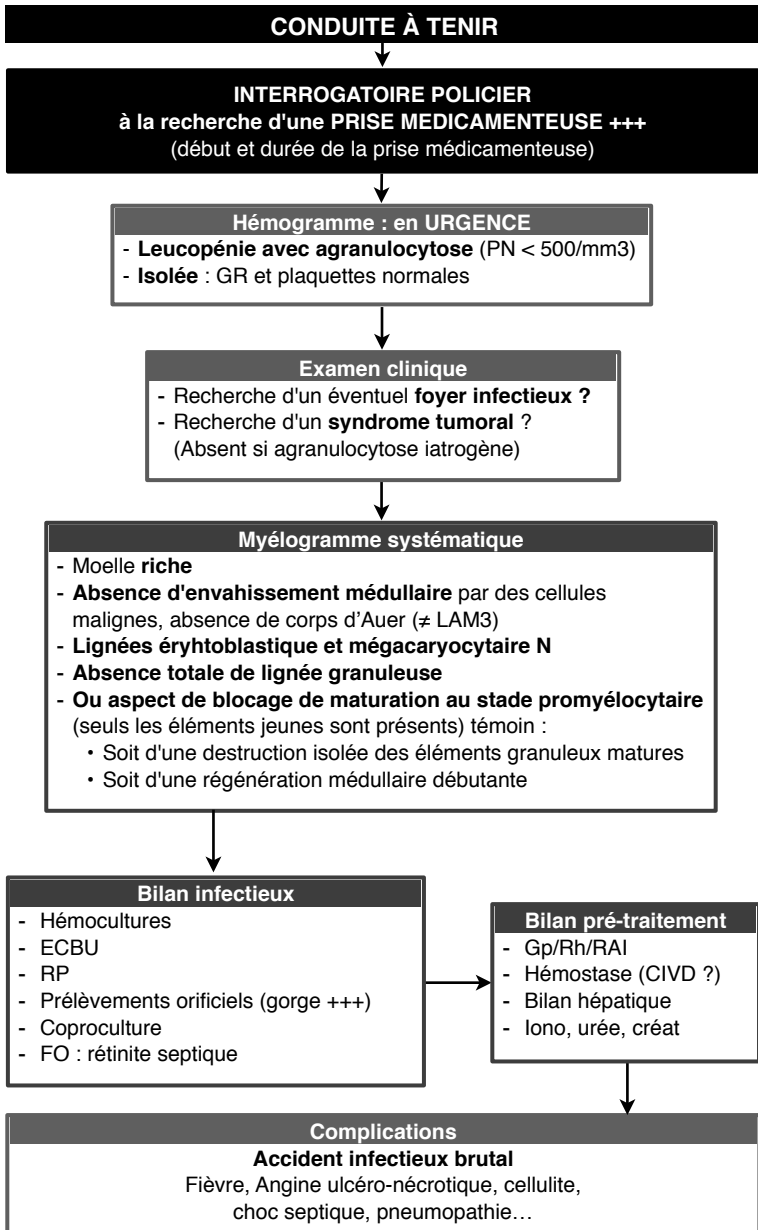
Validé par le Pr Lamy de la Chapelle

**Réduction du nombre des POLYNUCLÉAIRES
NEUTROPHILES CIRCULANTS :
PN < 500/mm³, PNN < 300/mm³**

- Imprévisible
- Acquis lors d'une prise médicamenteuse
- Isolée (lignée rouge et plaquettes normales)
- Profonde
- En générale aiguë et transitoire

Mécanismes physiopathologiques

Mécanisme IMMUNO-ALLERGIQUE	Mécanisme TOXIQUE
<ul style="list-style-type: none"> - AINS : diclofénac - ATB : sulfamides - Sulfamides (anti-bactérien) - Antithyroïdiens de synthèse, antipaludéens - NLP : clozapine 	<ul style="list-style-type: none"> - AINS - Anti-acide - Psychotrope : phénothiazines (chlorpromazine) - Anti-épileptique : carbamazépine, Dihydan...
Fixation d'un Ag (médicaments) par un Ac sur les polynucléaires entraînant leur destruction	Cytotoxicité directe des médicaments sur les progéniteurs granuleux
Sensibilisation antérieure ou durée de traitement > 8 jours	Pas de sensibilisation antérieure
Accident dose NON DÉPENDANTE	Accident dose DÉPENDANTE
Agranulocytose BRUTALE après 8-15 jours de traitement ou lors de la réintroduction du médicament	Agranulocytose PROGRESSIVE au cours d'un traitement prolongé



Diagnostic différentiel

- **Leucémie aiguë promyélocytaire +++**
(devant l'aspect médullaire de blocage de maturation)
- **Neutropénies sévères secondaires à une infection :**
 - bactérienne (typhoïde, brucellose, tuberculose, sepsis grave)
 - virale (MNI, CMV, hépatite, VIH)
 - parasitaire (paludisme, leishmaniose)
- **Exceptionnellement** (rarement agranulocytose / souvent simple neutropénie) : auto-immun (LED, PR), syndrome de Felty (PR + SMG + neutropénie), idiopathique

TTT en URGENCE après hospitalisation en USI d'hématologie

Mesures générales :

- **ARRÊT immédiat de tout médicament**
(± remplacement par autre médicament dont l'innocuité est reconnue)
- **Isolement, pose de VVP de bon calibre**
- **Précautions d'asepsies strictes :**
 - lavage des mains, bavette, surblouse, surchaussures...
 - désinfection cutanéomuqueuse : toilettes soigneuses, bains de bouche aseptiques ± décontamination digestive
- **Antibiothérapie si fièvre et/ou foyer infectieux symptomatique :**
Bi-Antibiothérapie parentérale à large spectre, bactéricide et synergique, probabiliste (**sans attendre les résultats bactériologiques**), actif sur streptocoque de la bouche et BGN du tube digestif, secondairement adaptée à l'antibiogramme

Mesures associées :

- **Facteurs de croissance granulocytaire** (G-CSF)
- **Prévention des récives +++ :** Signalisation au centre de **pharmacovigilance et surveillance** lors de la prescription de nouveaux médicaments
- **Éducation du patient et du MT : CI à VIE du médicament +++** et des produits apparentés (fournir une liste)
- **Pas d'auto-médication** sans avis médical et limiter les med

Évolution

- **Récupération hématologique 1 à 2 semaines** après l'arrêt du ttt (phase transitoire de myélémie)
- Pronostic mis en jeu par les **complications infectieuses** : 5 % de mortalité