

**JNMG**  
2021  
Journées Nationales de Médecine Générale



— 2021 —  
**30 septembre &  
1<sup>er</sup> octobre**

Espace Grande Arche  
Paris - La Défense

Sébastien Rivière

Le 30 septembre 2021

# Interpréter les anomalies de l'électrophorèse des protéines



# DÉCLARATION D'INTERET

Aucun conflit d'intérêt

# INTRODUCTION

- Un examen de routine, pas cher et qui peut rapporter gros ?

**Oui, mais...**

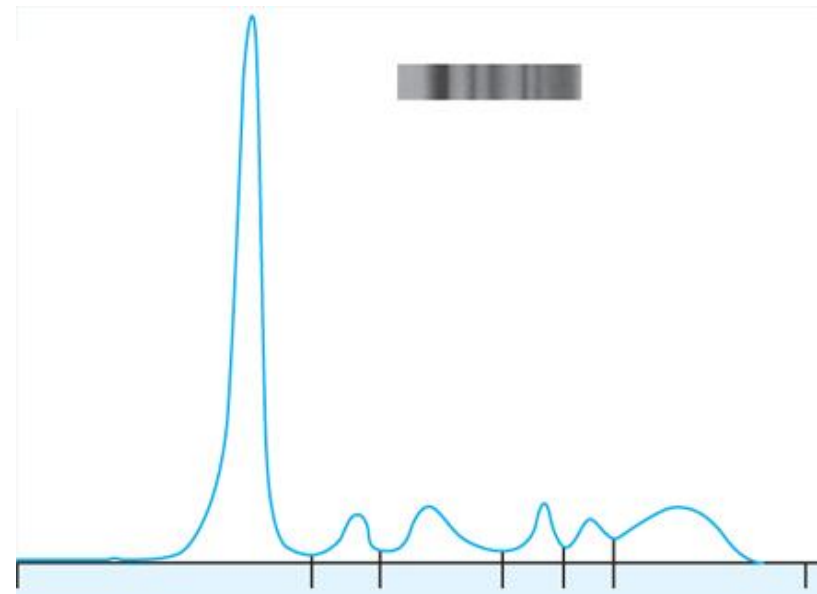
- Mais un examen difficile à interpréter ?

La réponse sera non !

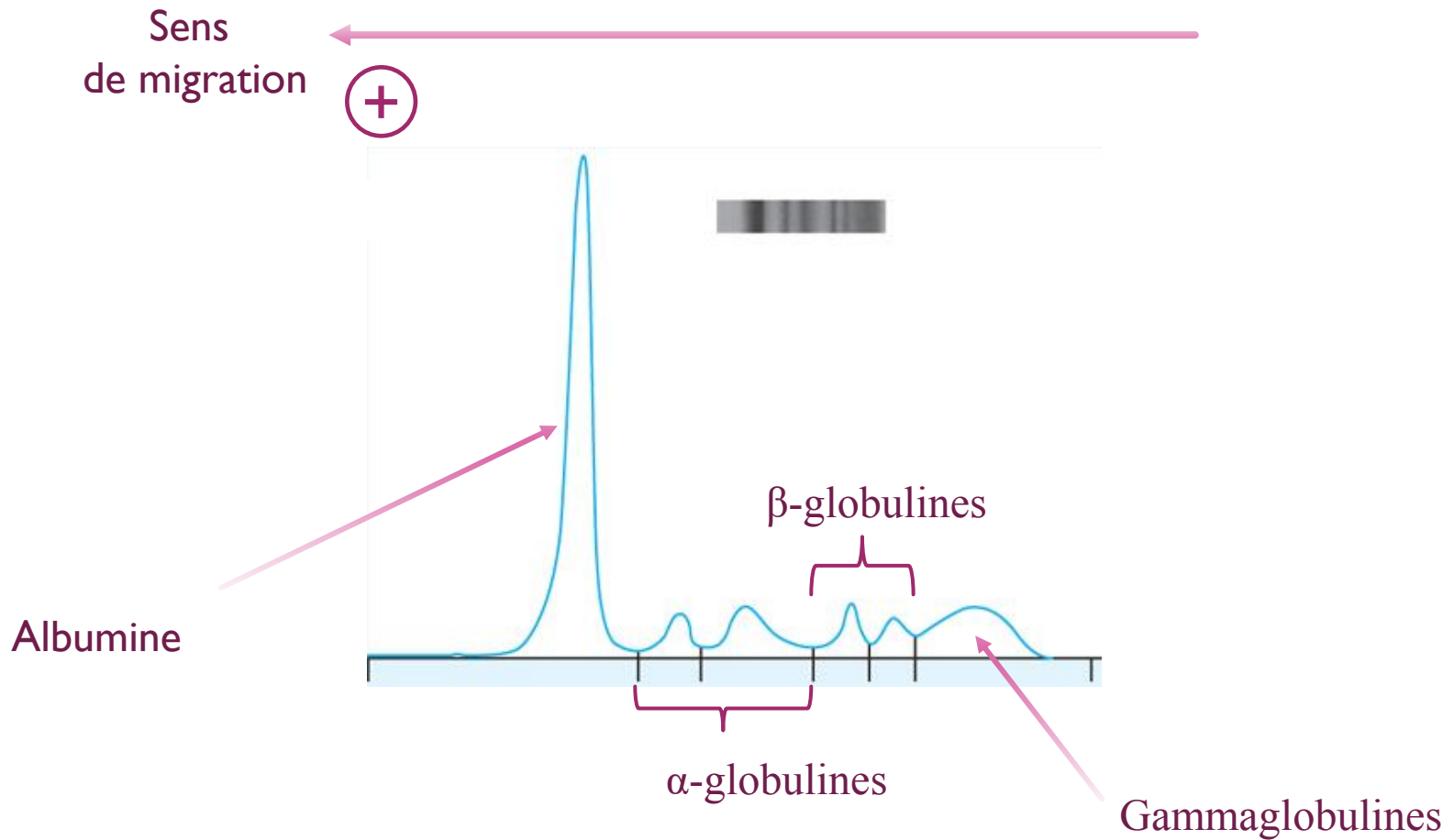


# Introduction

- Séparation des protéines sériques par migration dans un champ électrique en fonction de leur poids et de leur charge électrique
- Gel d'agarose : technique de référence
- EPS capillaire de zone en solution libre
- Performances globalement concordantes
- Seule différence = zone des  $\beta$ -globulines



# Introduction



# Définir la norme

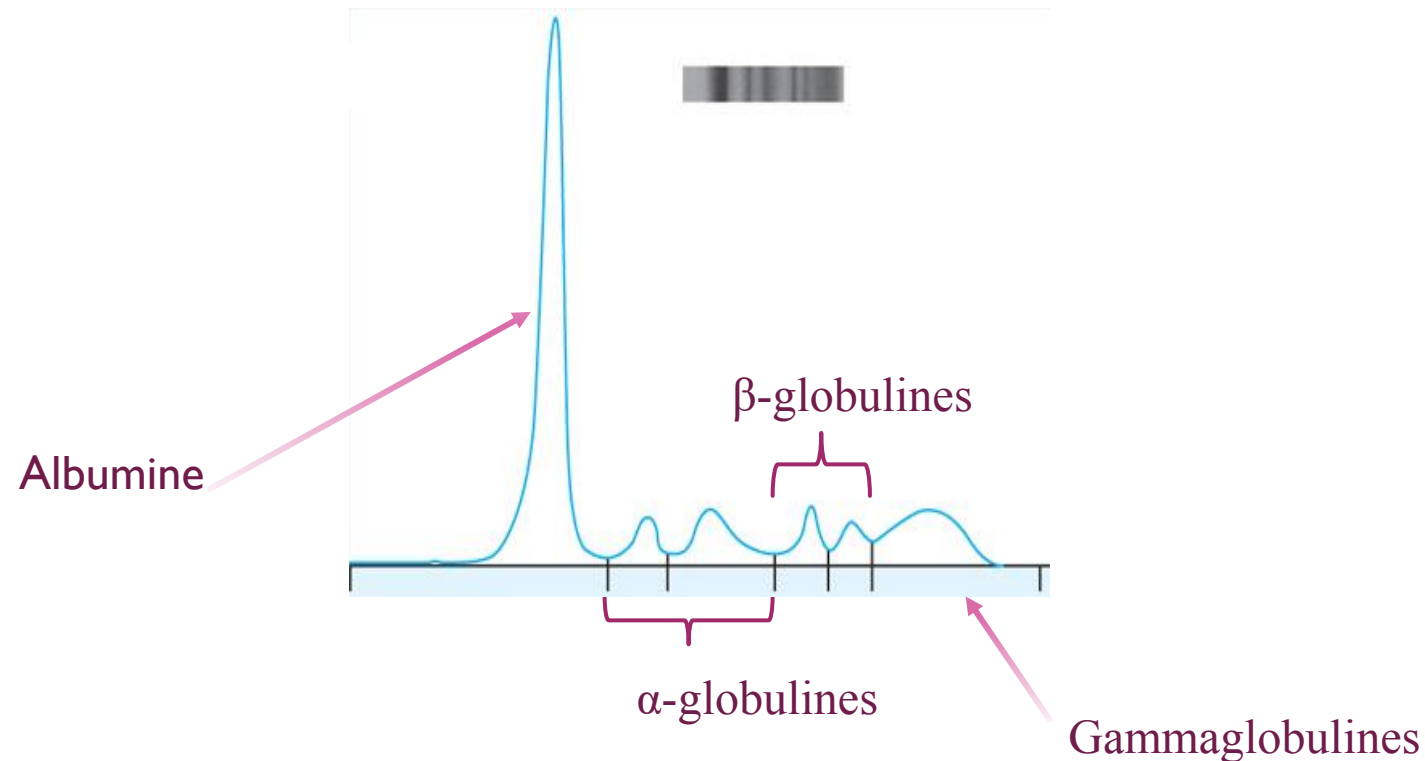
Fraction	Protéines	
Albumine	Albumine	56 – 66% 39 – 47 g/l
$\alpha$ 1-globulines	$\alpha$ 1-antitrypsine, orosomucoïde, $\alpha$ -foetoprotéine	3–5% 2,1 – 3,5 g/l
$\alpha$ 2-globulines	Céruleoplasmine, $\alpha$ 2-macroglobuline, haptoglobine, $\alpha$ -lipoprotéines	7–12% 5 – 8,5 g/l
$\beta$ 1-globulines	Hémopexine, transferrine, CRP $\beta$ -lipoprotéines	5 – 7% 3,4 – 5,2 g/l
$\beta$ 2-globulines	Complément, IgA <i>Fibrinogène</i>	3 – 7% 2,3 – 4,7 g/l
$\gamma$ -globulines	IgG, IgA, IgM, IgD, IgE	11 – 19% 8 – 13,5 g/l

# Définir la norme

Rapport albumine / globuline ( N : 1,2 - 1,8)

< 1 : ↘ albumine et ↗ globulines ( cirrhose)

> 2 : ↘ globulines (hypogammaglobulinémie)





# Le coût

- Cotation B 50 (50 x 0,27 euros)
- Coût minimal 13,5 euros + coût du prélèvement veineux
- *Hémogramme : B24*

# Indications

- Quelles indications à pratiquer une EPP ?
  - protidémie élevée
  - élévation inexpliquée de la vitesse de sédimentation (*si on la prescrit encore*)
  - infections répétées en particulier bactériennes
  - manifestations cliniques ou biologiques faisant suspecter une hémopathie \*
  - *suspicion de syndrome inflammatoire*
  - *une cirrhose éventuellement*

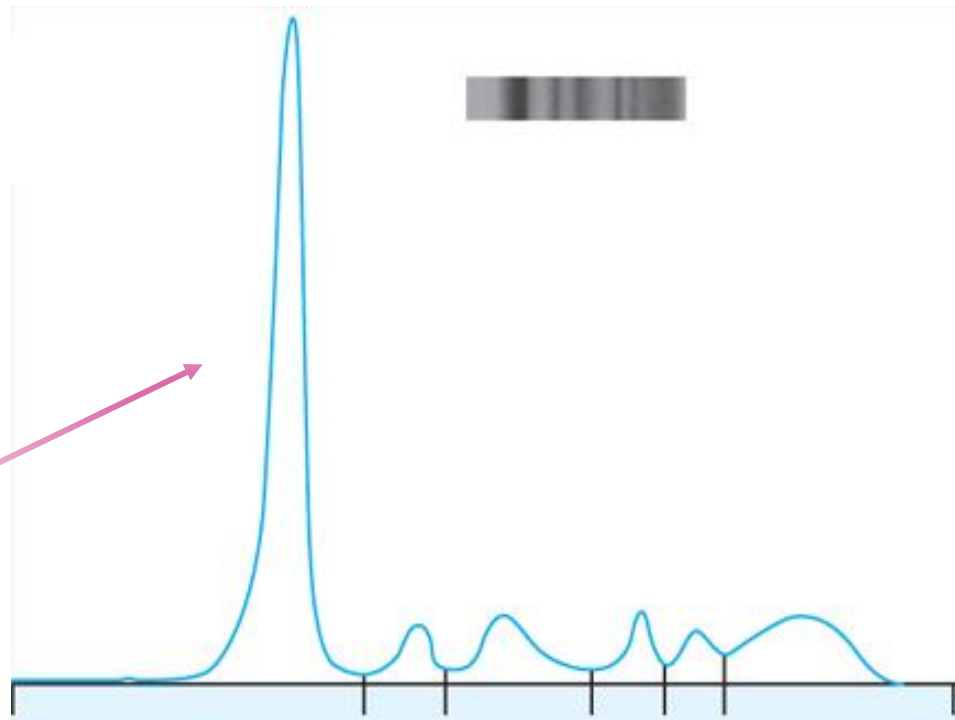
# Indications

- Qu'en dit la HAS (janvier 2017) ?
- Infections à répétition des voies aériennes supérieures et pulmonaires.
- Douleurs osseuses non traumatiques
- Polyarthrite inexpliquée
- Adénopathies, splénomégalie
- Neuropathie périphérique inexpliquée
- Purpura vasculaire
- Anomalies de l'hémogramme sans cause évidente
- Hypercalcémie Insuffisance rénale récente (sans obstacle)
- Protéinurie significative (> 0,5 g/L)
- Fracture vertébrale suspecte, fracture pathologique, géodes



# Albumine

Albumine  
70 kDa



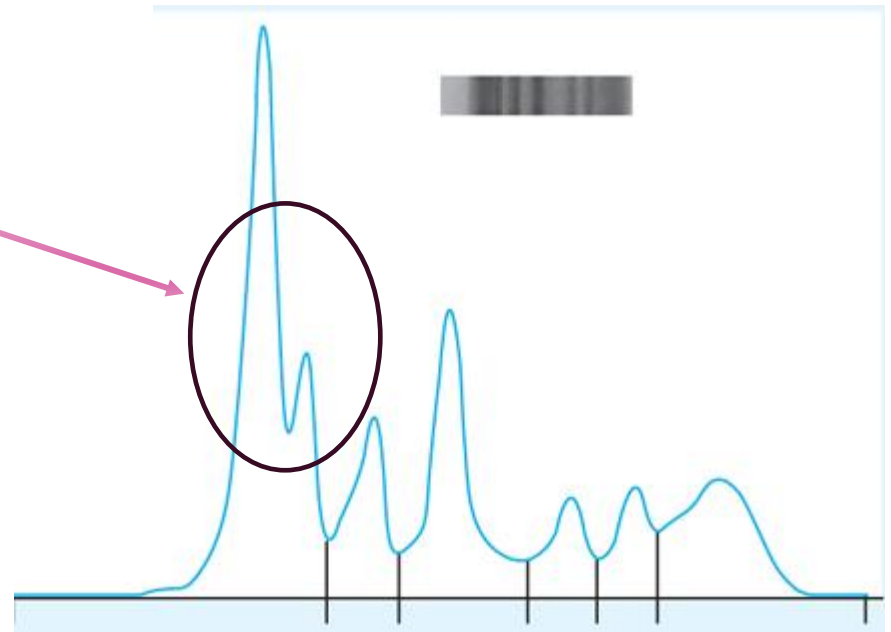
# Anomalies de l'albumine

- Bisalbuminémie

- Etiologie

- mutation héréditaire

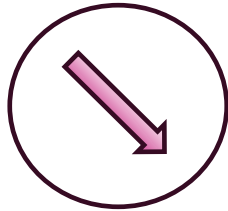
- Acquis et transitoire ?



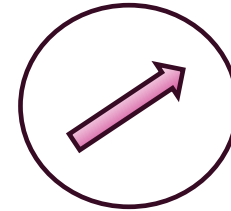
- traitement par les  $\beta$ -lactamines chez un insuffisant rénal

- présence d'une fistule pancréatique avec hydrolyse de l'albumine sous l'action des enzymes pancréatiques au sein de la fistule

# Anomalies de l'albumine



- Diminution de synthèse :
  - insuffisance hépatocellulaire
  - malnutrition
  - inflammation
- Perte accrue :
  - digestive
  - urinaire (syndrome néphrotique)
  - cutanée (brûlures étendues)
- Hypercatabolisme :
  - Thyrotoxicose
  - le syndrome de Cushing
  - syndromes tumoraux



- Hémoconcentration



# Quelques cas cliniques

# Cas clinique

- Femme de 29 ans
- Polyarthralgies prédominant aux mains, d'horaire inflammatoire
- Eruption cutanée du visage
- Multiples adénopathies
- Œdèmes des membres inférieurs
  - Protéinurie 7 g/24h
- Lymphopénie

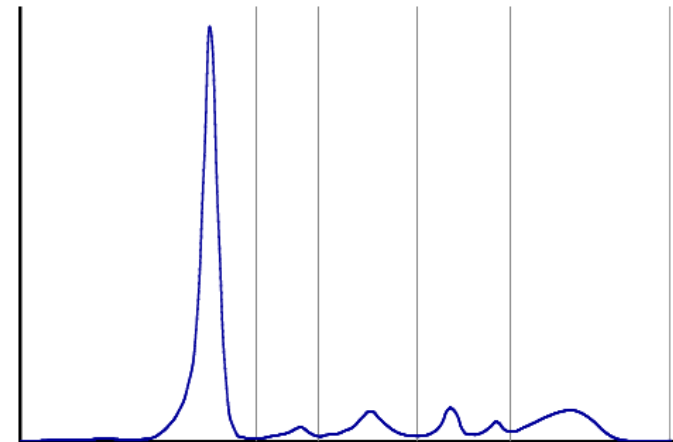
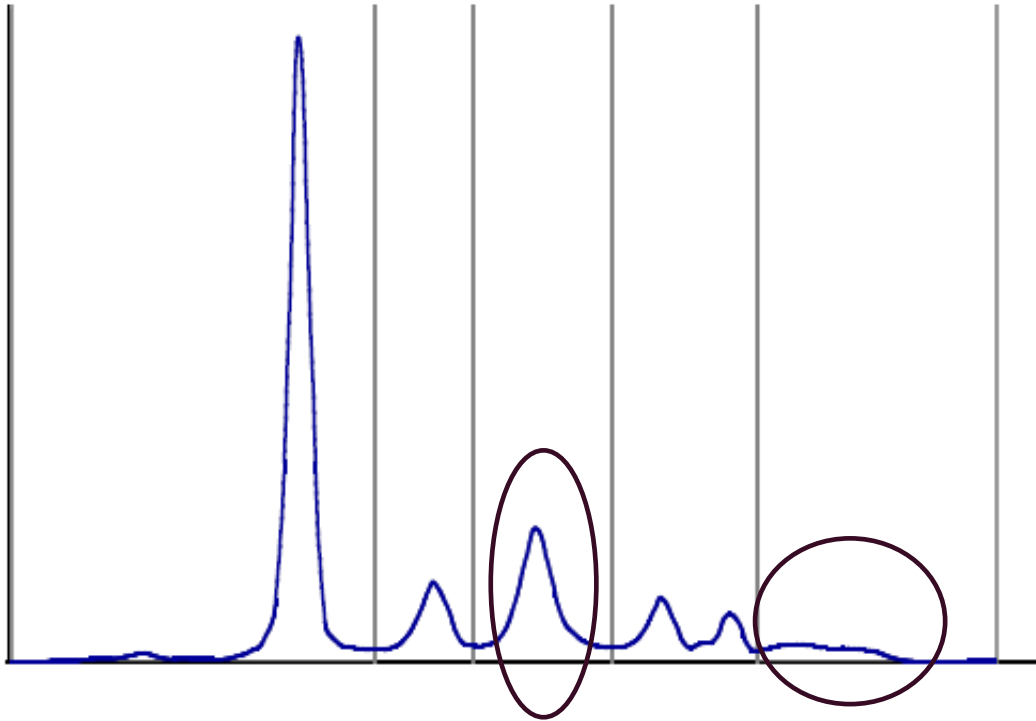
Une idée diagnostique ?





# Syndrome néphrotique

Albumine 24 g/l

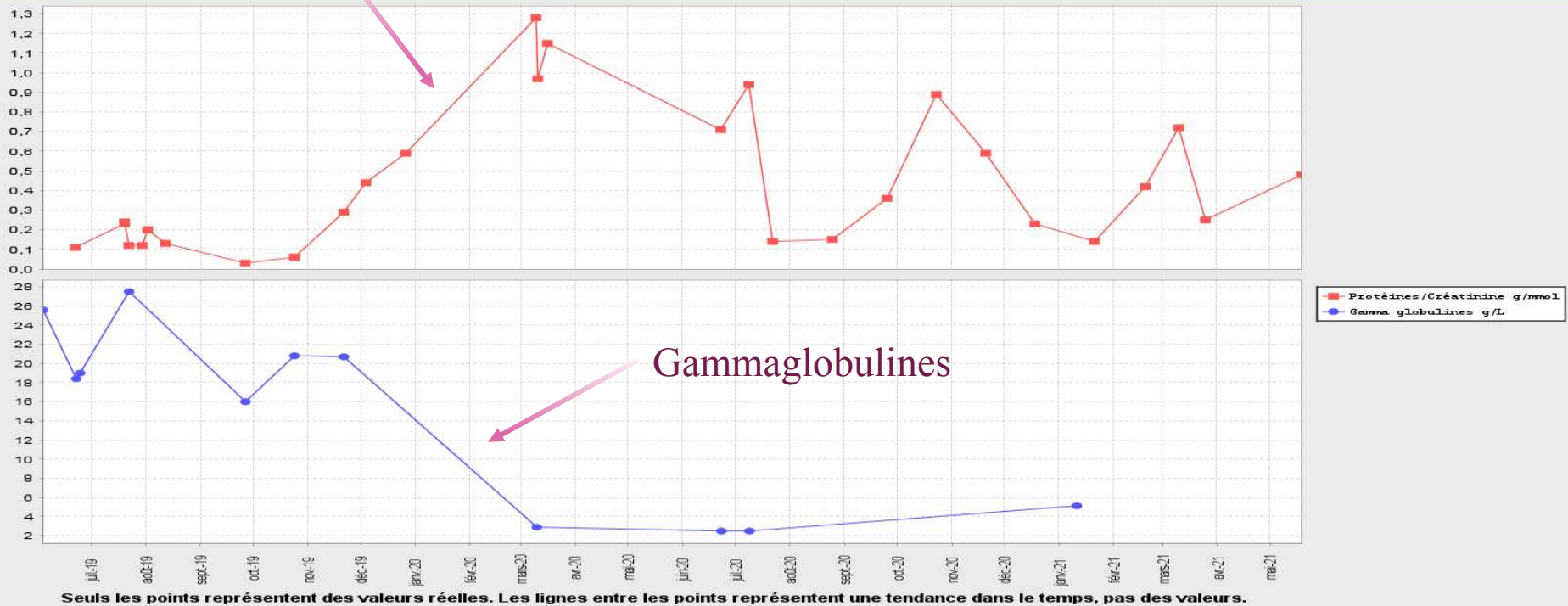


# Syndrome néphrotique

- **Diminution** de certaines fractions par fuite glomérulaire des molécules de petite taille
  - l'albumine (70 kDa)
  - $\alpha$ 1 antitrypsine (53 kDa)
  - orosomucoïde ( $\alpha$ 1 glycoprotéine acide : 44 kDa) migrant en  $\alpha$ 1
  - transferrine (90 kDa) migrant en  $\beta$
  - des IgG migrant en  $\gamma$
  
- **Augmentation** de la synthèse hépatique de macroprotéine pour limiter la diminution de la pression oncotique :
  - $\alpha$ 2-macroglobuline (725 kDa)
  - LDL (VLDL transformés par la lipase hépatique en LDL ) migrant en  $\alpha$ 2 (la diminution de l'orosomucoïde (cofacteur de la LPL) favorise l'augmentation des lipoprotéines par diminution de leur épuration).
  - augmentation de l'haptoglobine migrant en  $\alpha$ 2

# Syndrome néphrotique

Protéinurie



Seuls les points représentent des valeurs réelles. Les lignes entre les points représentent une tendance dans le temps, pas des valeurs.

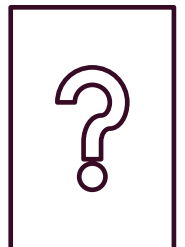


# Cas clinique

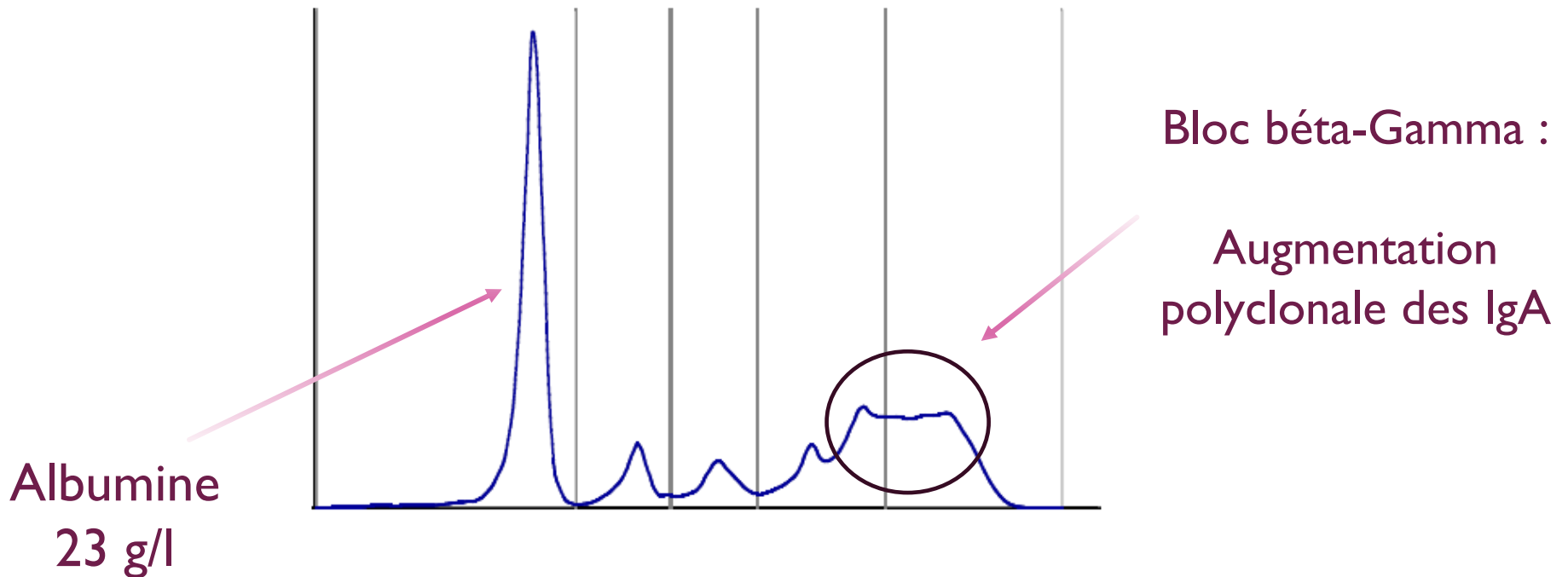
- Femme de 77 ans
- « Championne olympique de lever du coude »
- Hépatomégalie
- Ascite importante (transsudat)



Une idée diagnostique ?



# Cirrhose



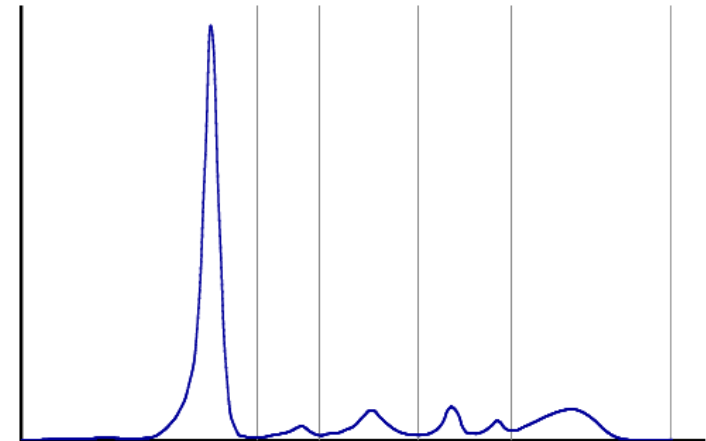
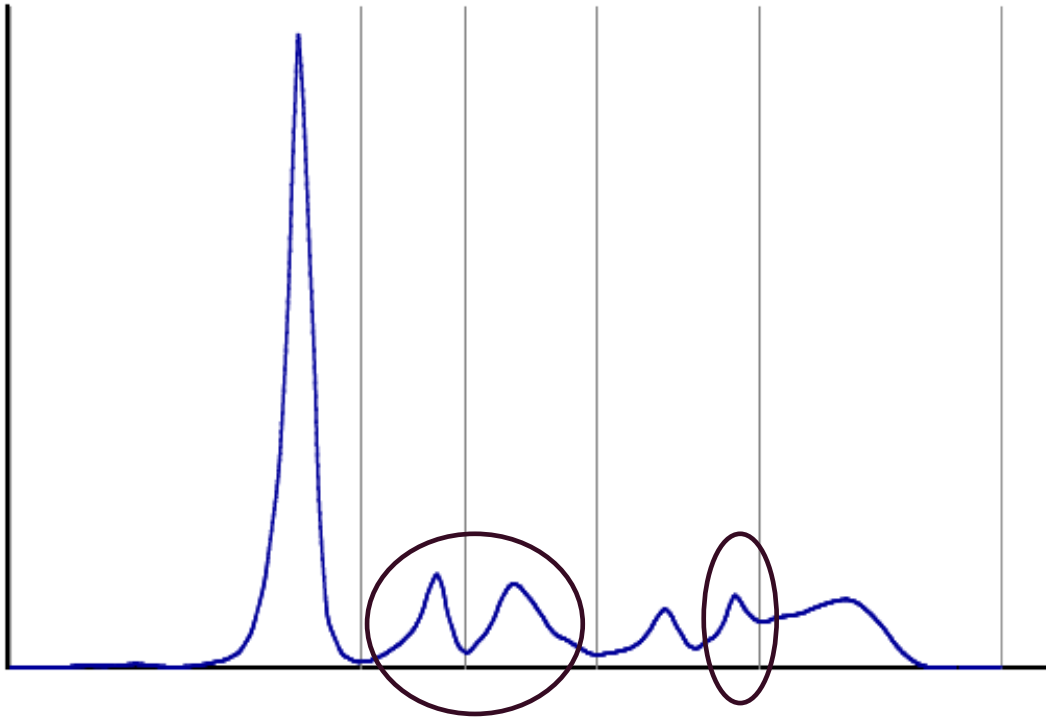
# Cas clinique

- Jeune homme de 24 ans
- Fièvre 39°C
- Arthralgies diffuses
- Odynophagie
- Eruptions cutanées vespérales
- Hyperleucocytose à PNN (15 000 / mm<sup>3</sup>)
- CRP 150 mg/L
- Hyperferritinémie 2000 ng/ml

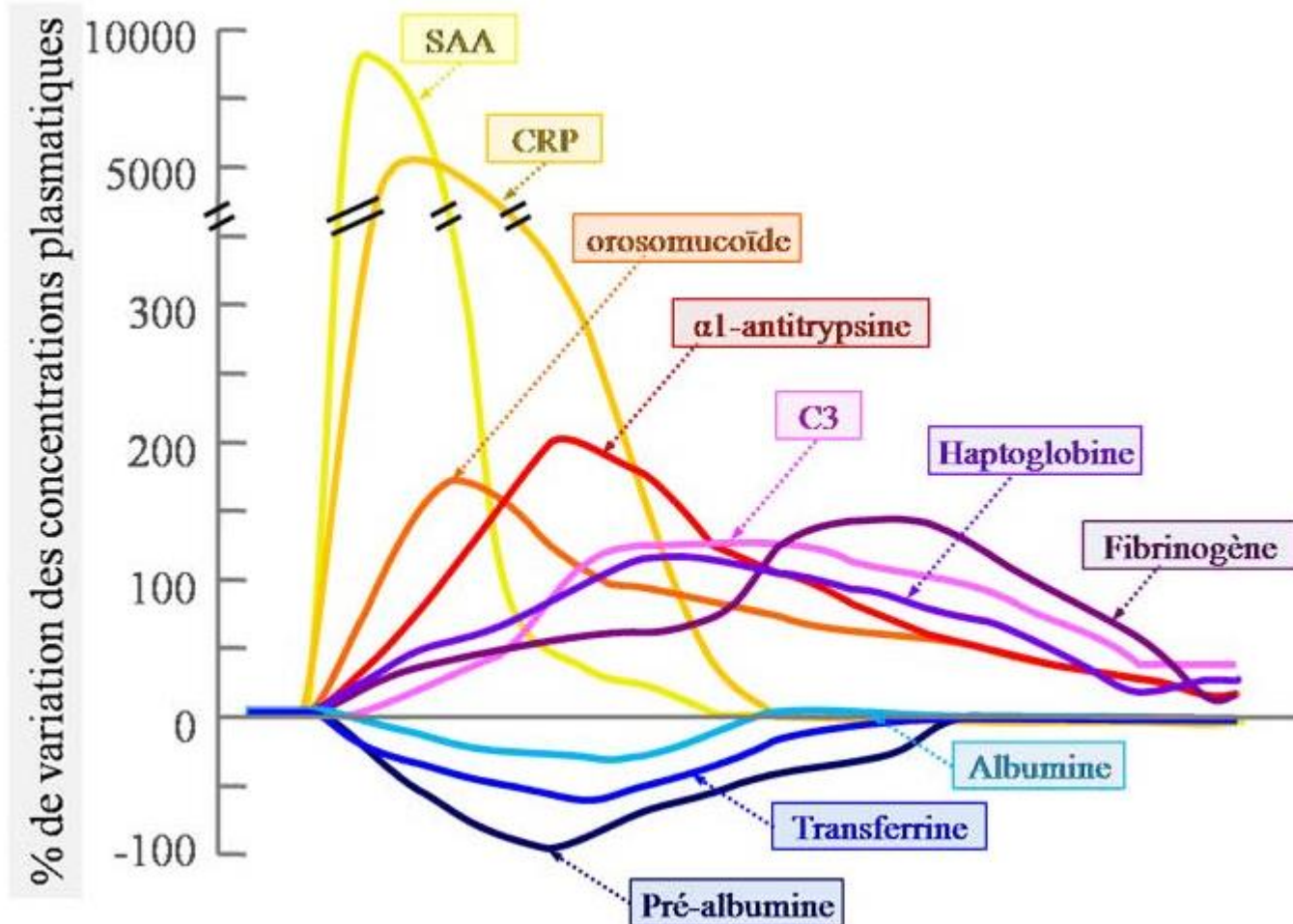
Une idée diagnostique ?



# Syndrome inflammatoire



# Syndrome inflammatoire

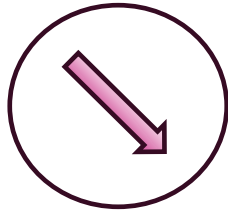




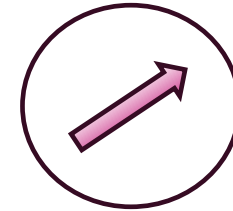


Une petite synthèse intermédiaire

# Anomalies des $\alpha$ 1-globulines



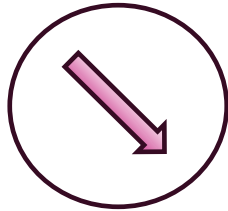
- Insuffisance hépatique
- Déficit en  $\alpha$ 1-antitrypsine
- Syndrome néphrotique



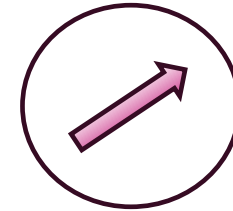
- Syndrome inflammatoire
- Grossesse

$\alpha$ 1 : orosomucoïde,  $\alpha$ 1-anti trypsine,  $\alpha$ -foetoprotéine

# Anomalies des $\alpha_2$ -globulines



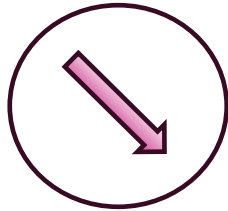
- Insuffisances hépatiques
- Hémolyse (haptoglobine)
- Entéropathies
- Malnutrition



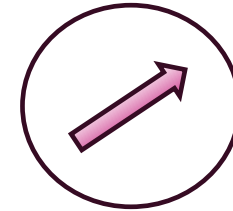
- Syndrome inflammatoire
- Syndrome néphrotique

$\alpha_2$  : haptoglobine,  $\alpha_2$ -macroglobuline

# Anomalies des $\beta$ -globulines



- Insuffisance hépatique
- Entéropathies
- Syndrome néphrotique
- Dénutrition



- Syndrome inflammatoire
- Grossesse
- Carence martiale
- Augmentation des IgA

**$\beta$ 1 : transferrine, CRP**

**$\beta$ 2 : C3 et C4 du complément, IgA**

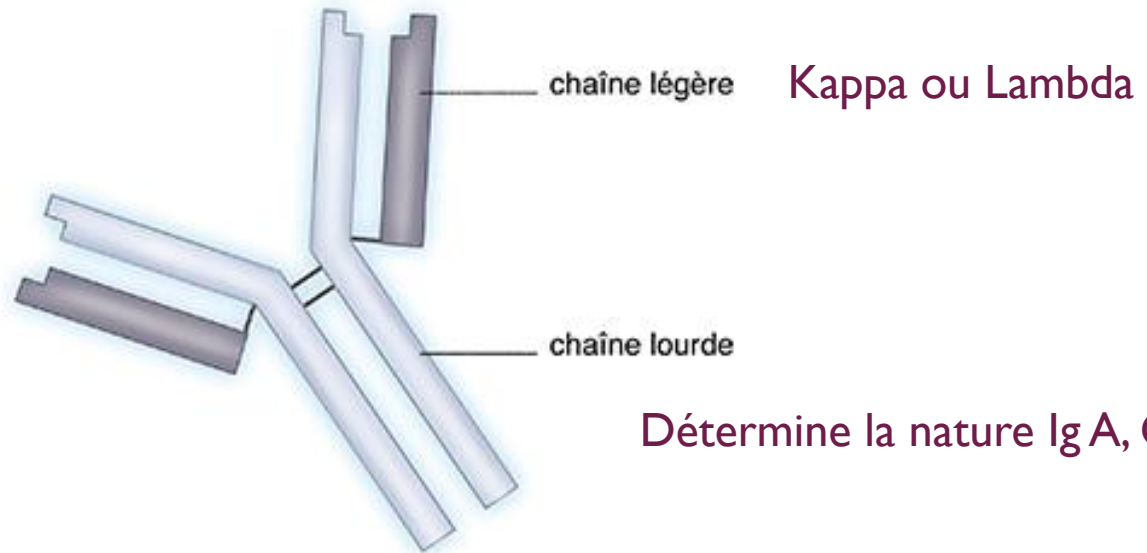


Mais, ce qui nous pose vraiment problème...

**Les anomalies des gammaglobulines !**

# Immunoglobuline

Structure d'une immunoglobuline

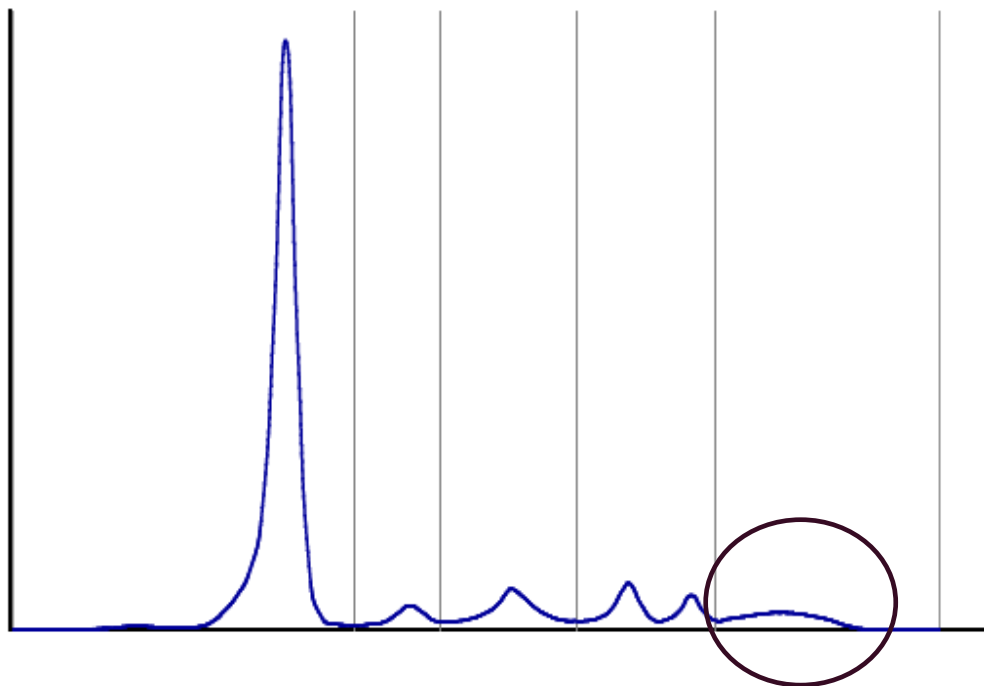


Détermine la nature Ig A, G, M ...

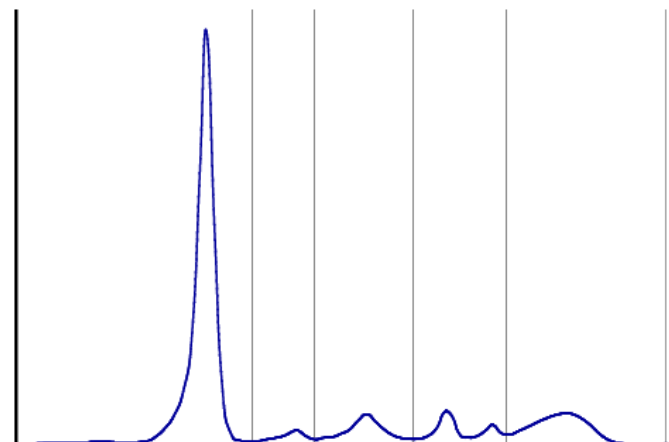
# Cas clinique

- Jeune fille de 18 ans
- Diarrhée aigue ; *Campylobacter* *Jejuni*
- Interrogatoire :
  - Infections sphère ORL fréquentes depuis enfance

# Cas clinique



Hypogammaglobulinémie 3,8 g/l





# Cas clinique

Une idée diagnostique ?



- Déficit immunitaire commun variable (DICV)

Bravo !

On y revient un peu plus tard...

# Hypogammaglobulinémie

## Mécanismes

```
graph TD; M([Mécanismes]) --> P[Perte]; M --> DS[Défaut de synthèse]; P --> R[Rénale]; P --> D[Digestive]; DS --> PR[Primitif]; DS --> S[Secondaire]; S --> PF[plus fréquentes !];
```

Perte

Rénale

Digestive

Défaut de  
synthèse

Primitif

Secondaire

Regardez l'albumine !



plus fréquentes !

# Cas clinique

- Femme de 50 ans
- Insuffisance cardiaque droite sévère
- Hypogammaglobulinémie 3,5 g/l
- Hypoalbuminémie 18 g/l
- Pas de protéinurie
- Entéropathie exsudative



# Hypogammaglobulinémie

## Défaut de production : les causes secondaires

- Médicaments
  - Corticothérapie prolongée
  - Cyclophosphamide (Endoxan)
  - Rituximab prolongé (anticorps monoclonal anti-CD20)
  - Anti-épileptiques (Carbamazepine, Phénytoïne)
  
- Hémopathies lymphoïdes et plasmocytaires
  - LLC et lymphomes
  - Myélome

# Hypogammaglobulinémie

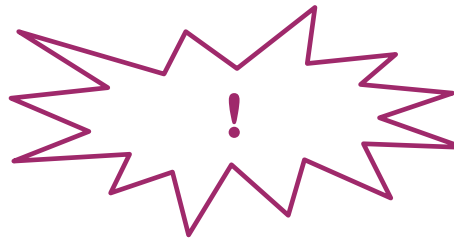
## Déficits immunitaires primitifs

### Le plus important : savoir y penser !

- Déficits B ou humoraux
  - DICV
  - Agammaglobulinémies (dont la plus fréquente : maladie de Bruton)
  - Déficit en IgA (fréquent mais peu symptomatique)
  - Syndromes hyper-IgM
  
- Déficits T ou combinés
  - Les déficits immunitaires combinés sévères (DICS)
  - Le syndrome de Wiskott-Aldrich
  - ...

# DICV

- Hypogammaglobulinémie primitive
- Déficit immunitaire symptomatique le plus fréquent chez l'adulte
- Age moyen au diagnostic = 34 ans
- Hétérogénéité clinique, biologique et génétique



# DICV

- Présentation très hétérogène !

- Infections

- Pathologies auto-immunes

- Proliférations lymphoïdes



Impact pronostic majeur

## Synthèse hypogammaglobulinémie

- toujours explorer si  $< 5$  g/dl
- dosage Ig G, A et M, pour confirmer
- rechercher un cause secondaire !

Ok, mais les hypergammaglobulinémies !



# Cas clinique

- M. François Pignon, 65 ans
- Un brin anxieux
- Ne se plaint de rien
- Mais pour sa retraite, quand même, il trouve qu'il mérite un « check-up »



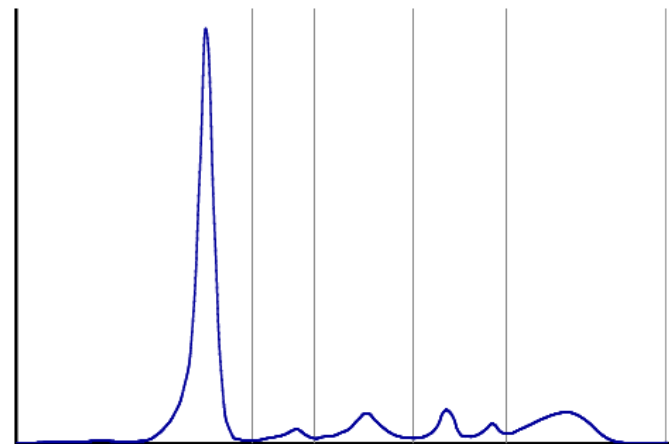
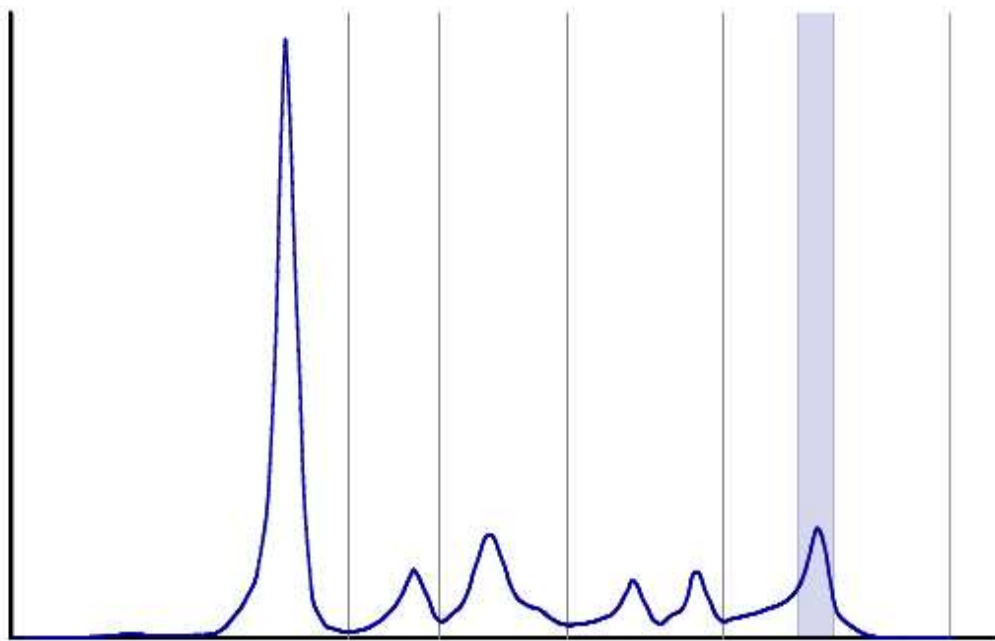
## La tour Eiffel

Entièrement faites avec des allumettes



**346.422 exactement !**  
(Francis et Laurent dans le Livre de Cécile)

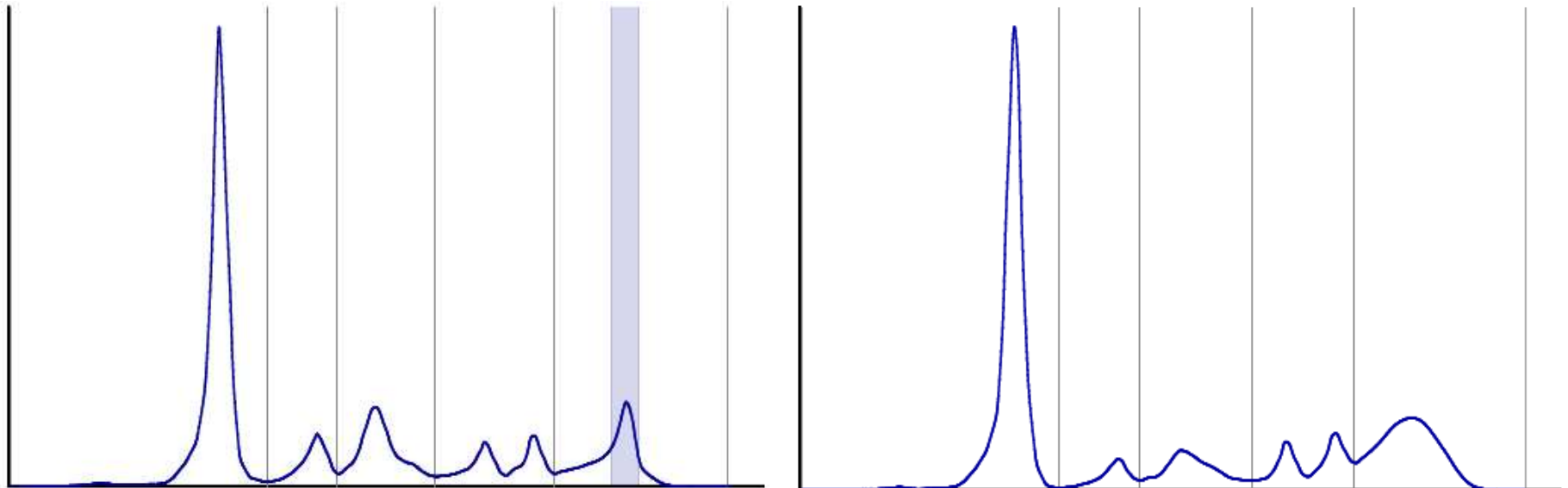
Tout est normal, sauf...



# Pic monoclonal



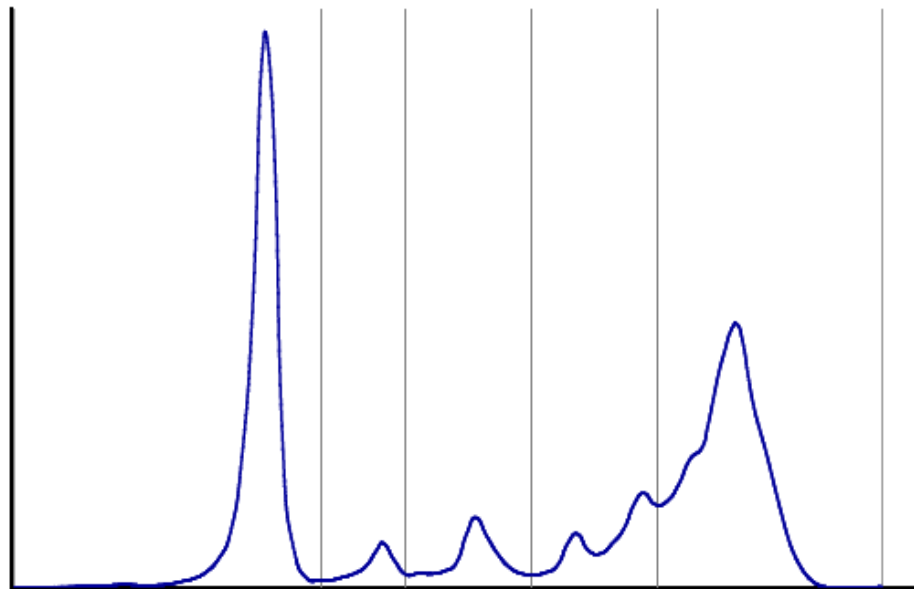
Monoclonal versus polyclonal



# Pic monoclonal ?

Monoclonal *versus* polyclonal

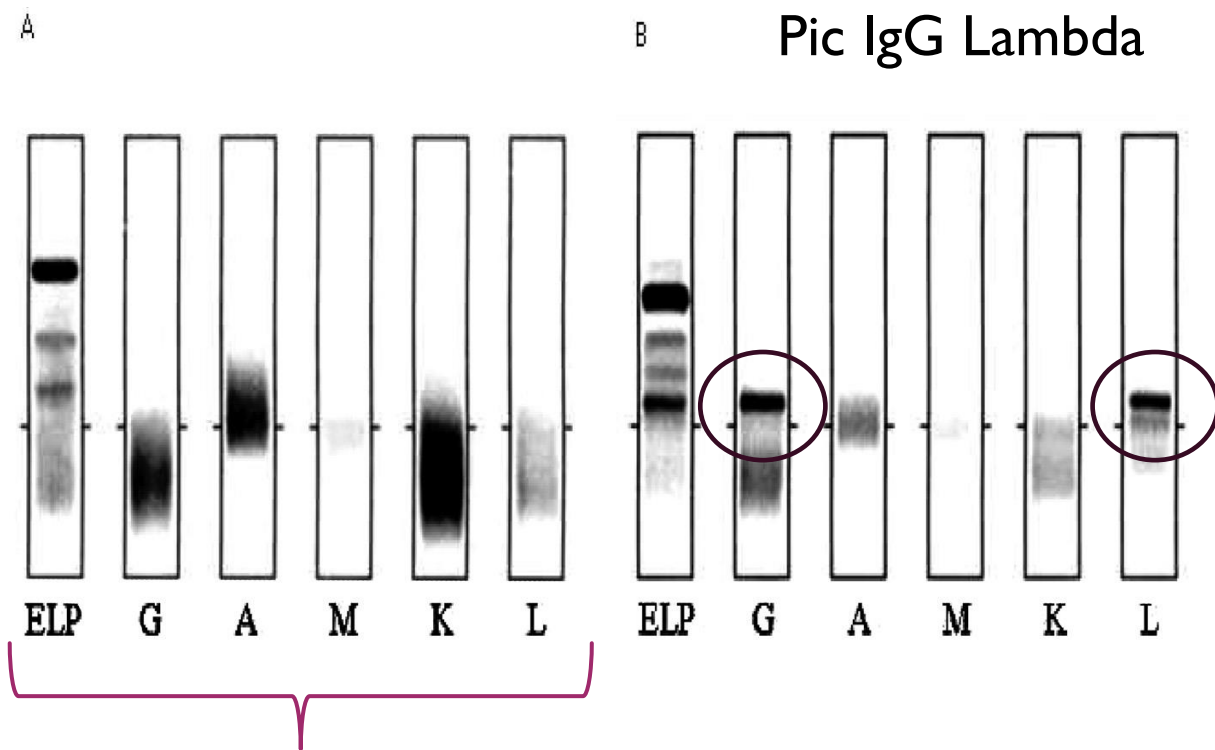
Parfois c'est dur !!!



# Pic monoclonal

- Expansion d'un clone cellulaire
- La fréquence de découverte augmente avec l'âge :
  - inférieur à 1% avant 60 ans
  - environ 6% après 80 ans
- La nature du pic ?

# Immunofixation



Normale

Pour une hypergamma polyclonale → C'est la diapo d'après...

# Hypergammaglobulinémie polyclonale

- Activation aspécifique des lymphocytes B (pas de clone)



- Ne pas (du tout) s'alarmer si inférieure à 20 g/l
  - Fréquent chez les sujets originaire d'Afrique sub-saharienne
- Explorer entre 20 et 30 g/l en ciblant les principales causes
- Explorer de manière exhaustive si  $> 30$  g/l

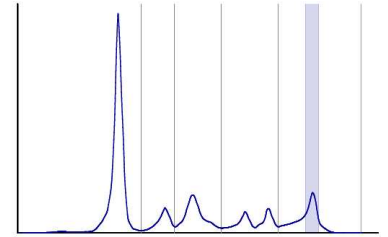
# Hypergammaglobulinémie polyclonale

Hépatopathies chroniques	Cirrhose (toute cause) Hépatite Auto-Immune Cholangite biliaire primitive Cholangite sclérosante
Infections subaiguës ou chroniques	VIH Hépatite C Foyer profond : endocardite, DDB, ostéomyélite Paludisme, Leishmaniose
Maladies auto-immunes	Gougerot-Sjögren, Lupus
Hémopathies	Lymphomes, LLC Parfois myélodysplasies (LMMC)
Autres	Sarcoïdose (souvent), cancers solides (rarement)







# Mais revenons à M. Pignon

- Situation très fréquente de découverte fortuite d'un pic monoclonal de taux faible
- Ce qui fait peur = hémopathie maligne
  - Pic IgG ou IgA : myélome multiple
  - Pic IgM : Waldenström



# Que faire ?

## Quand demander un avis complémentaire ?

- patient de moins de 60 ans 
- Présentation clinique évoquant une hémopathie maligne (douleurs osseuses, altération de l'état général, adénopathies, syndrome tumoral) 
- Anomalie biologique (anémie, hypercalcémie, insuffisance rénale) ou à l'imagerie (lésions osseuses) faisant suspecter une atteinte d'organe 
- Si taux d'immunoglobuline monoclonale sérique :
  - IgG > 15 g/L, 
  - IgA ou IgM > 10 g/L

## Revenons à M. Pignon



- Aucun signe d'alerte
  - tableau de gammopathie monoclonale de signification indéterminée
- Il faut surveiller : clinique et biologie
  - À 6 mois
  - Puis annuellement si aucune modification

# Petit Quizz

Vrai ou Faux ?

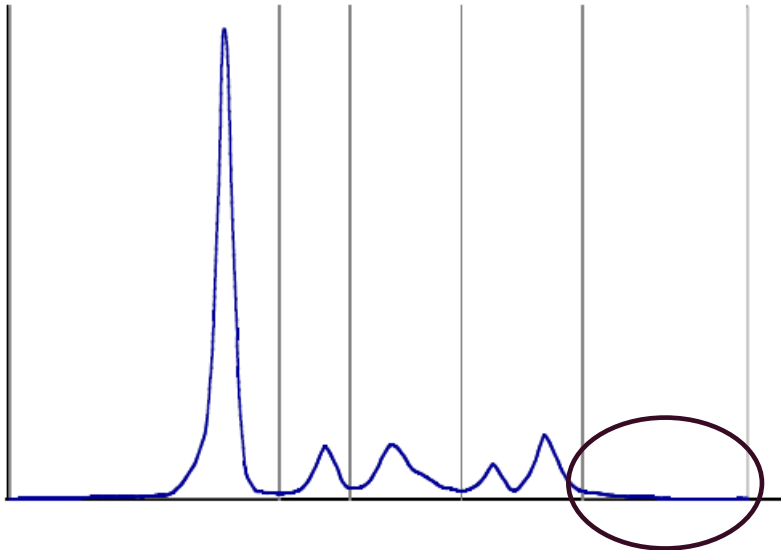
- L'absence de pic monoclonal élimine un myélome
- Dans ma surveillance je prescris EPP et immunofixation, pour connaître le taux du pic

## Petit Quizz

- L'absence de pic monoclonal élimine un myélome

Faux

Myélome à chaînes légères ou non sécrétant



## Petit Quizz

- Dans ma surveillance je prescris EPP et immunofixation, pour connaître le taux du pic

Faux

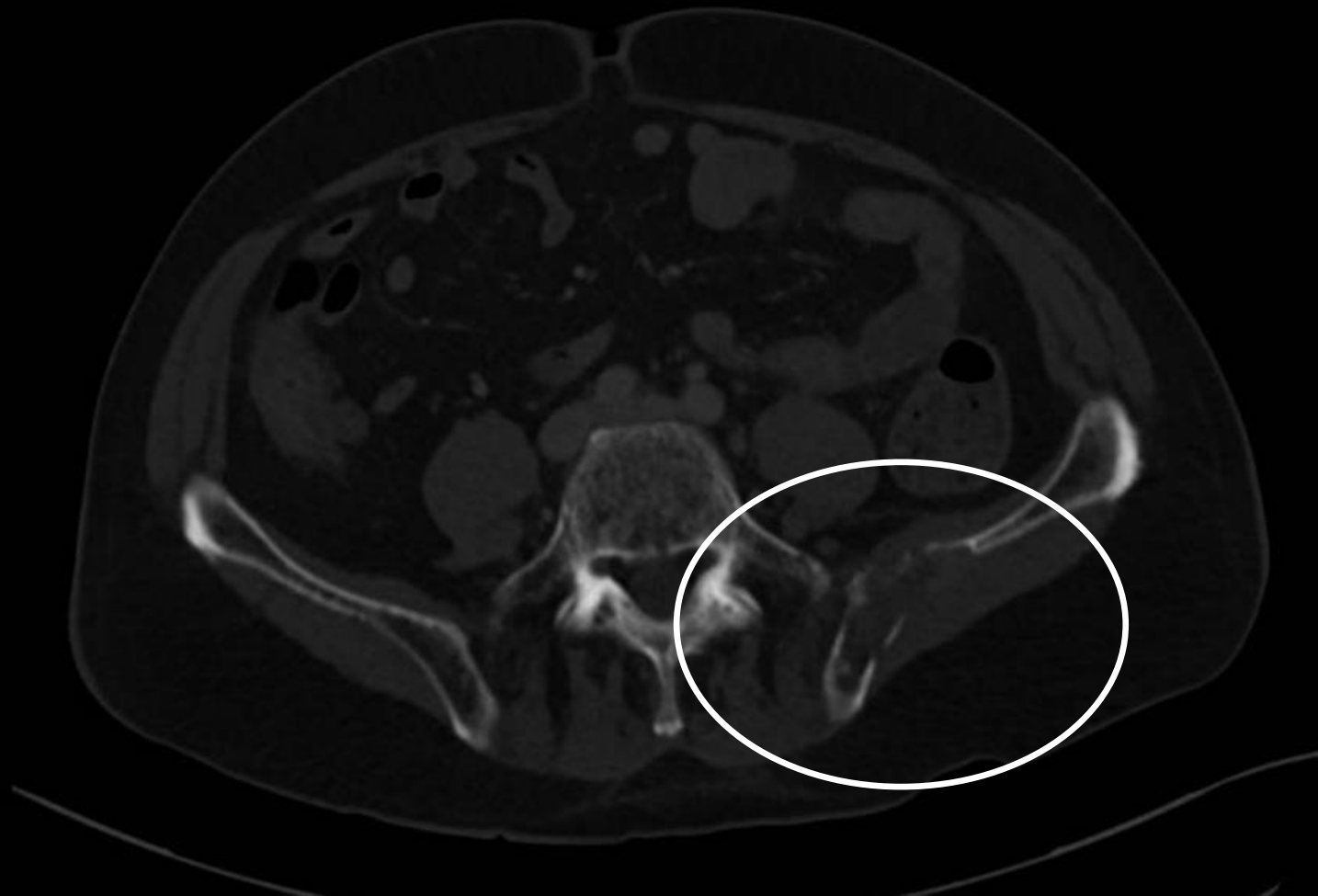
- 1) IgG un jour, IgG toujours
- 2) Surveillance = le taux du pic mesuré sur l'EPP

# Cas clinique

- Homme de 62 ans
- Douleurs rachis depuis 3 mois
- Réveils nocturnes

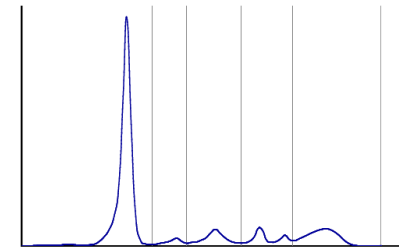
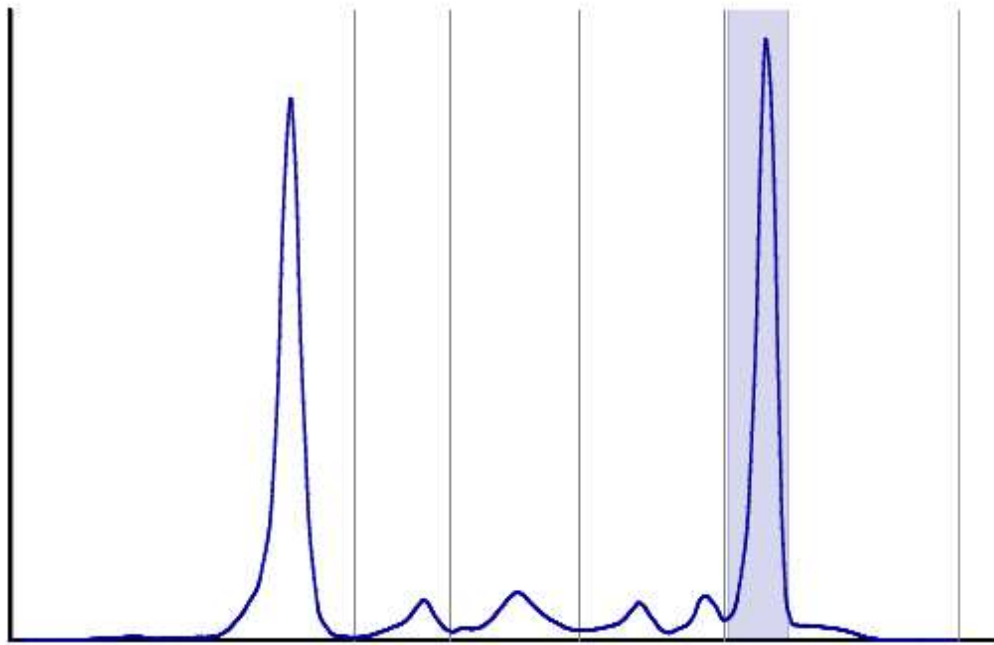


# Myélome multiple







# Myélome multiple



# Myélome multiple

## Les fameux critères « CRAB »

- Hypercalcémie
  - $\text{Ca}^{2+}$  sérique  $> 0,25$  mmol/L au dessus de la limite sup, de la norme ou  $> 2,75$  mmol/L
- Insuffisance rénale 
  - clairance de la créatinine  $< 40$  mL/min ou créatinine sérique  $> 177$   $\mu\text{mol/L}$
- Anémie 
  - hémoglobine  $< 10$  g/dL ou plus de 2 g/dL sous la limite inférieure de la normale
- Lésions osseuses
  - au moins une lésion ostéolytique présente sur imagerie

Sans autre  
cause

# Myélome multiple

10% < plasmocytose médullaire < 60%

Protéine monoclonale  $\geq 30$  g/l

## Myélome indolent

ET/OU Protéinurie monoclonale  $\geq 500$  mg/24h

## ET absence de critère CRAB

Plasmocytose médullaire > 10% ou Plasmocytome

+ Critère CRAB

## Myélome multiple

ET/OU - Ratio de chaînes légères plasmatiques > 100

- > 1 lésion en IRM

- Plasmocytose médullaire  $\geq 60\%$

# LES 3 MESSAGES ESSENTIELS

- Les bonnes indications !
- Savoir explorer les hyper comme les hypogammaglobulinémies
- Le médecin généraliste face au pic monoclonal





Merci pour votre attention !!!

# Les absents de cette présentation

- Le traitement du myélome
- Maladie de Waldenström
  - Adénopathies, splénomégalie
  - Lymphoplasmocytes
- Pathologies associées aux gammopathies monoclonales
  - Amylose AL
  - Et tant d'autres