



**Quand prescrire une électrophorèse des protéines sériques,  
Comment l'interpréter ?**

**DOSSIER DOCUMENTAIRE**

Janvier 2017

**Groupe de travail** : document réalisé par le Dr Y.LEQUEUX – coordonnateur GQ Pays de la Loire

**Groupe de lecture** : Animateurs « Groupe Qualité » Pays de la Loire  
Dr A. CHASLERIE - ERSM Nantes  
Dr L.DORENLOT – médecin biologiste – BMPR - Pornic

## **PROBLEMATIQUE :**

L'électrophorèse des protéines sériques (EPS) est l'examen de base pour le dépistage et le suivi d'une dysglobulinémie.

L'EPS permet une appréciation quantitative mais également qualitative (sur l'aspect du tracé) des principales composantes protéiques du plasma. Les protéines sont analysées par migration dans un champ électrique en fonction de leur poids et de leur charge électrique.

Une immunoglobuline (Ig) monoclonale présente dans le sang ou l'urine (chaîne légère kappa ou lamda) provient de la prolifération clonale d'une cellule B mature, d'un plasmocyte ou lymphocyte de type B.

Elle se caractérise par l'expression d'un seul type d'ig appartenant à une classe déterminée (IgA ; IgG ; IgM ; plus rarement IgD et E), ce qui définit son caractère monoclonal.

La diversité des immunoglobulines est nécessaire à la reconnaissance des molécules étrangères à l'organisme qu'elles ont pour but d'aider à éliminer. Par voie de conséquence une Ig monoclonale n'est pas toujours secondaire à une pathologie « maligne ». Ce qui est pathologique c'est la prolifération des cellules lympho-plasmocytaires produisant l'Ig qui se poursuit au lieu de revenir à l'état de base.

Prescrire systématiquement une EPS chez un patient bien portant et asymptomatique décèle souvent de petits «pics» d'Ig, sources de bilan complémentaires spécialisés fréquents et d'inquiétudes souvent inutiles.

Même si un avis spécialisé est souvent nécessaire, le médecin généraliste doit connaître :

- Les situations cliniques qui peuvent mener à la recherche d'une dysglobulinémie ;
- Les caractéristiques d'un « pic » évocateur d'une Ig monoclonale sur l'électrophorèse et confirmer ce diagnostic ;
- Les principales étiologies et les examens complémentaires spécifiques permettant l'évaluation et le suivi.

L'objectif n'est pas de faire une revue exhaustive des affections liées à la découverte d'une Ig monoclonale, mais plutôt de proposer un algorithme basé sur le jugement clinique et un bilan complémentaire de première intention précis qui permet d'adresser à bon escient son patient au spécialiste hématologue ou interniste.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1. B.Varet. Immunoglobulines monoclonales. Quel raisonnement adopter ? La Rev.Prat. 2006 ; 56 ;15-17.
2. Immunoglobuline monoclonale. Collège Français des Enseignants en Rhumatologie. Université Médicale Virtuelle Francophone.2011 ;
3. E.Lemieux-Blanchard. Gammopathie monoclonale de signification indéterminée :un pic pas si insignifiant ! Le Médecin du Québec.2014 ;
4. F.Corbin, A.Çaku, F.Bouchouirab. Le monde mystérieux des paraprotéines. Le Médecin du Québec.2014 ;
5. A. Cairoli, M.A. Duchosal. Myélome multiple: diagnostic et perspectives thérapeutiques. Forum Med Suisse 2013;13(38):746–751 ;
6. HAS. Guide ALD30. Myélome. 2010
7. J. Caers, M. Binsfeld, J. Muller, R. Heusschen, Y. Beguin. Gammopathie monoclonale de signification indéterminée. Rev Med Liège 2014; 69 : Synthèse 2014 : 41-46.

## LES PRINCIPAUX MESSAGES

### Dans quel contexte clinique doit-on prescrire une électrophorèse des protéines sériques (EPS) ?

Symptômes cliniques :

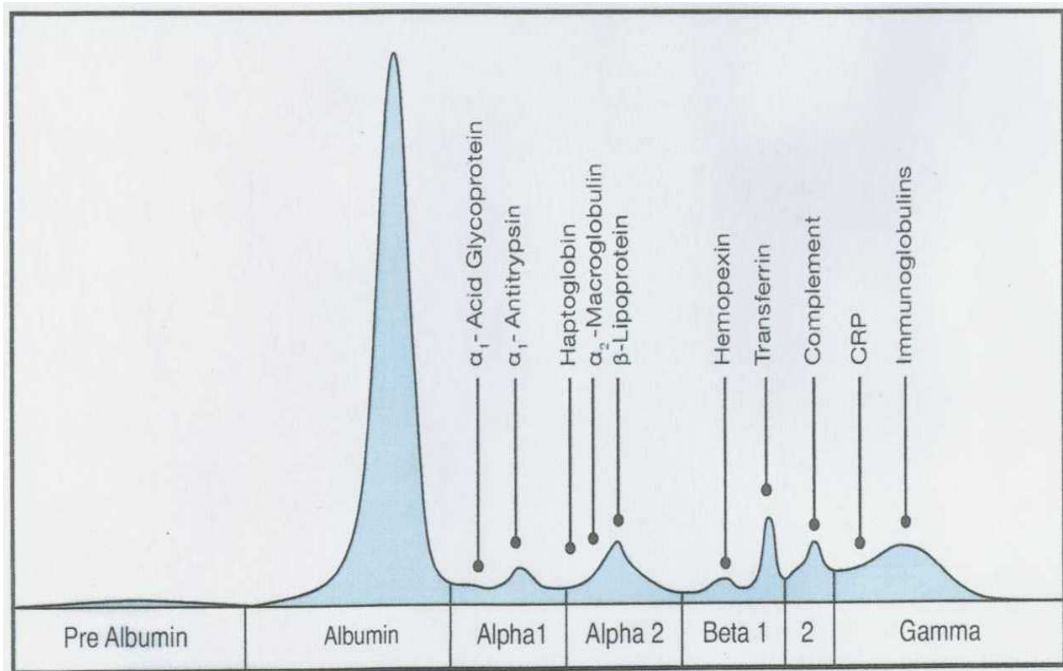
- Asthénie, amaigrissement, douleurs osseuses, fractures pathologiques, infections bactériennes récurrentes ;
- Insuffisance cardiaque, néphropathies, neuropathies périphériques (dépôts de fragments des protéines monoclonales)
- syndrome d'hyperviscosité plasmatique: troubles de la vision, signes neurologiques par bas débit (céphalées, vertiges, somnolence, troubles de la vigilance), signes hémorragiques (épistaxis et hémorragies aux points de ponction),
- manifestations cutanées : cryoglobulinémie responsable d'un purpura pétéchial infiltré avec lésions nécrotiques en cocarde, un syndrome de Raynaud (LLC, Waldenström).

Anomalies biologiques :

- anomalies de l'hémogramme à type d'insuffisance de production:
  - anémie arégénérative ;
  - bicytopenie
- syndrome inflammatoire ou discordance entre VS augmentée et syndrome inflammatoire minime (CRP et fibrinogène subnormal ou normal)
- hypercalcémie,
- insuffisance rénale,
- hyperprotéinémie (patient de plus de 50 ans)

Anomalies imagerie : Ostéopénie, lésions ostéolytiques

### Comment analyser un tracé d'EPS ?



\* sur une EPS sur gel la séparation β1 et β2 est moins nette (une seule zone β)

Leurs valeurs normales sont les suivantes :

- Albumine : 40 à 45 g/l.
- $\alpha$ 1-globulines : 2 à 4 g/l.
- $\alpha$ 2-globulines : 4,5 à 7 g/l.
- $\beta$ -globulines : 7 à 13 g/l.
- $\gamma$ -globulines : 5 à 15 g/l.
- Fibrinogène : 2 à 4 g/l.
- Protéine totale : 50 à 95 g/l.

La technique permet de la quantifier et de la détecter à une concentration aussi faible que 0,5 g/l (% = valeur en g/l).

En cas d'anomalies, regarder leur valeur respective et déterminer si le taux anormal est dû à une variation de l'ensemble (hémodilution ou hémococoncentration) ou à la modification importante de l'une d'entre elles.

Vérifier les taux de chaque fraction, une variation des taux informe sur les organes qui les synthétisent

- albumine,  $\alpha$ 1, $\alpha$ 2, $\beta$ 1,( $\beta$ 2) → synthèse hépatique
- gammaglobuline → synthèse par lymphocytes B activés

Les principales anomalies retrouvées :

- Bloc  $\beta$ - $\gamma$  : cirrhose, Hyper- $\alpha$ 2-globulinémie : satellite d'un état inflammatoire,
- Hypoalbuminémie : hémodilution, dénutrition sévère, infection chronique, myélome...
- Diminution importante des  $\alpha$ 1globulines: déficit génétique en  $\alpha$ 1-antitrypsine (symptomatologie pulmonaire chronique) → dosage de l'enzyme.
- Hypogammaglobulinémie ( $\gamma < 5$  G/L)
  - déficit immunitaire B primitif : hypogammaglobulinémie constitutionnelle ou agammaglobulinémie (infections récidivantes bactériennes, tout particulièrement néonatales)
  - déficit immunitaire B secondaire : syndrome lymphoprolifératif (LLC, lymphome malin non hodgkinien), myélome, en particulier le myélome à chaînes légères ;
  - perte excessive des  $\gamma$ -globulines par fuite rénale, entérocolopathie exsudative ou lors des dermatoses évoluées et chez les grands brûlés ;
  - immunosuppression acquise : réalisation récente de plasmaphérèse, traitements par immunosuppresseurs.
  - carences nutritionnelles (malabsorptions).
- Hypergammaglobulinémie :

Soit diffuse ou polyclonale : augmentation des  $\gamma$ -globulines mais conservation de l'aspect en « dôme » ou « gaussien » (parfois la migration se fait également dans les  $\beta$ -globulines avec le typique bloc  $\beta$ - $\gamma$ ).

Il s'agit d'une stimulation polyclonale des lymphocytes B quel qu'en soit le mécanisme, qui peut être :

- une affection hépatique chronique : cirrhose alcoolique (augmentation plus importante des IgA avec bloc  $\beta$ - $\gamma$  associé à une hypoalbuminémie par défaut de synthèse), hépatites auto-immunes chroniques (hyper-IgG et IgA), cirrhose biliaire primitive, cirrhose post-hépatite... ;
- une infection bactérienne chronique (abcès profond, endocardite, ostéomyélite, tuberculose, dilatations des bronches... ) ;
- une infection parasitaire : trypanosomiase, leishmaniose... ;
- une infection virale (VIH surtout) ;
- une maladie auto-immune : lupus érythémateux disséminé, Gougerot-Sjögren, polyarthrite rhumatoïde, sclérodermie, sarcoïdose... ;
- une maladie tumorale : lymphome, leucémie myélomonocytaire ;
- une autre pathologie : certains médicaments et le diabète insulinodépendant.

Soit présence d'un pic pointu à base étroite, qui doit faire évoquer une immunoglobuline monoclonale.

La présence d'un pic à base étroite et symétrique dans la zone des  $\gamma$  globulines ou plus rarement dans les zones  $\alpha$  ou des  $\beta$ -globulines, est évocatrice d'une immunoglobuline monoclonale.

Cette Ig monoclonale, identifiée par sa chaîne lourde et/ou sa chaîne légère est le témoin d'une prolifération lymphocytaire B clonale.

Deux types de sécrétions monoclonales peuvent survenir :

- immunoglobuline complète, IgG, IgA ou IgM (ou plus rarement IgD ou IgE) ;
- fragment d'immunoglobuline : soit d'une chaîne légère (éliminée dans les urines, protéine de Bence Jones).

Elle peut avoir des effets propres en raison de particularités physicochimiques :

- augmentation de la viscosité sanguine ;
- précipitation à froid (cryoglobulinémie) ;
- précipitation dans les tubules rénaux ;
- dépôt dans les tissus responsable d'une amylose AL ;
- action autoanticorps : anticorps anti-myéline (anti-MAG) responsable de neuropathie périphérique ou activité facteur rhumatoïde, hémolytique, etc.

### **Comment confirmer le caractère monoclonal de ce « pic » ?**

La clonalité doit être confirmée par l'**immunofixation sérique**. C'est l'analyse de référence pour confirmer la présence d'une immunoglobuline monoclonale. Elle permet de préciser le type de chaînes lourdes : A, G ou M (mais ni D, ni E en routine) ou légères (kappa ou lambda).

Pour le suivi, il n'est habituellement pas nécessaire de la répéter, car le type d'Ig pour un même clone ne changera pas au fil du temps.

Cet examen est réalisé systématiquement par le laboratoire dans les cas suivants:

- Présence d'une ou plusieurs bandes monoclonales.

- Présence d'une hypogammaglobulinémie < à 6g/l sans antécédent connu chez un sujet de plus de 50 ans ou présentant une IR
- Rapport  $\beta 1 / \beta 2$  perturbé.
- Devant toute augmentation importante d'une des fractions.
- A la demande explicite du clinicien.

### Faut-il prescrire un dosage pondéral des immunoglobulines ?

Ce n'est pas un examen de 1<sup>ère</sup> intention.

Il est recommandé dans les situations suivantes :

- devant un pic dans les zones  $\alpha$  ou  $\beta$  ou la quantification par l'EPS est alors plus difficile à faire et moins fiable.

Cela permet de confirmer le caractère monoclonal de l'immunoglobuline (plus souvent IgA ou IgM que IgG) et évite de prendre pour une immunoglobuline monoclonale une autre protéine homogène en excès ; par exemple :

- au niveau des  $\alpha 2$ -globulines de l'haptoglobine (augmentée en cas d'inflammation) ;
- au niveau des  $\beta 1$ -globulines de la sidérophiline (augmentée en cas de carence martiale).

- pour le suivi, si les IgA ou IgM sont en zone  $\alpha$  ou  $\beta$

### Quels sont les examens paracliniques supplémentaires ?

- **recherche de chaînes légères dans les urines**

Une immunoglobuline complète dans le sérum n'élimine pas la possibilité d'une production parallèle de chaînes légères.

- électrophorèse des protéines urinaires (protéinurie de Bence-Jones) qui permet de soupçonner la présence de chaînes légères (technique grossière à oublier !).
- **l'immunofixation urinaire** est la méthode de choix +++

Les indications :

- si une maladie à chaînes légères (ou amyloïdose) est soupçonnée,
- lors d'une hypogammaglobulinémie,
- devant une insuffisance rénale.

- **dosage des chaînes légères libres sériques :**

D'interprétation difficile, cet examen est du domaine du spécialiste dans des situations précises :

- En cas d'absence de chaînes légères à l'immunofixation urinaire, lorsqu'une maladie à chaînes légères ou un myélome non ou peu sécrétant est soupçonné.
- Pour le suivi ou à la détection précoce des rechutes après traitement ainsi qu'à des fins pronostiques dans le cas d'une Gammopathie Monoclonale de Signification Indéterminée (GMSI) ou d'un myélome indolent.

**Le problème posé par une dysglobulinémie est sa signification : comment distinguer une Ig monoclonale associée au myélome ou à une hémopathie d'une Ig monoclonale d'une Gammopathie Monoclonale de Signification Indéterminée (GMSI ou MGUS des Anglo-Saxons).**

### 1/ GMSI :

C'est la plus fréquente (50%). Porter un diagnostic de GMSI impose la réalisation d'examens complémentaires afin d'éliminer une hémopathie satellite, un myélome. Elle est caractérisée par :

- un taux faible d'immunoglobuline (< 30 g/l) ;
- un patient strictement asymptomatique (souvent découverte fortuite) ;
- une faible plasmocytose médullaire (< 10 % sur myélogramme) ;
- l'absence de chaîne légère dans les urines (ou à taux très faible) ;
- l'absence d'atteinte des organes cibles : pas de critères « CRAB ».
  - **C** : calcémie > normale
  - **R** : insuffisance rénale : créatininémie > 173 µmol/l – protéinurie,
  - **A** : anémie (Hb < 10 g/l ou chute de 2 g/l par rapport à la normale,
  - **B** : atteintes osseuses (lésions lytiques, ostéopénie importante, fracture pathologique)

Dans le temps, une GMSI peut rester stable ou évoluer vers une hémopathie maligne, le plus souvent un myélome, plus rarement une maladie de Waldenström, un lymphome malin non hodgkinien, une LLC.

Le risque de progression vers une hémopathie maligne augmente avec l'âge. Sa prévalence est de 2 % à 50 ans et 10 % à plus de 80 ans. Il est d'autant plus important que le pic est initialement élevé, que l'immunoglobuline ne soit pas une IgG.

### Faut-il faire un myélogramme chez tous ces patients ?

Chez un sujet de moins de 70 ans, **l'indication du myélogramme est indiscutable**, sauf s'il s'agit d'une « minuscule » immunoglobuline monoclonale (< 15 g) totalement isolée (pas de critère « CRAB ») et sans diminution des autres Ig (dosage pondéral des immunoglobulines).

Chez un sujet de plus de 70 ans et surtout au-delà de 80 ans, on peut être plus économe de ce geste, se limiter dans un premier temps à une surveillance seule si le pic est < 30g/l et qu'il n'y a pas d'atteinte des organes cibles, **pas de critère «CRAB»** :

- Comment surveiller ces patients ?

**A vie** car cette population clonale est potentiellement «maligne» et la probabilité de la survenue d'une nouvelle mutation pathogène dans le clone lympho-plasmocytaire croît avec le temps

La surveillance sera adaptée en fonction :

- de l'existence ou non de facteurs de risque de progression au diagnostic (pic de plus de 15 g/l, immunoglobuline non IgG),
- de l'évolution de la gammopathie (stabilité ou augmentation progressive).

→ En cas d'IgG à une concentration < 15 g/l, le risque d'évolution vers un myélome multiple est faible



- électrophorèse de contrôle à 3 mois, ensuite semestrielle, puis annuelle si la concentration de l'immunoglobuline est faible et stable. C'est la mesure quantitative du pic à l'EPS (ou la protéinurie à chaîne légère) qui est le critère de suivi.
- l'immunofixation est inutile car mauvais reflet quantitatif. Elle ne permet que le typage de l'I monoclonale (qui ne change pas avec le temps).

→ Si le taux d'IgG dépasse 15 g/l ou qu'il s'agit d'une IgA ou d'une IgM, une surveillance plus rapprochée est recommandée.

### **Le myélogramme est indispensable :**

- au cours du suivi d'une GMSI, en cas d'augmentation du pic de plus de 5g entre deux contrôles ou d'apparition d'un critère « CRAB » ;
- en cas d'existence d'un ou plusieurs critères « CRAB » ;
- en cas d'anomalies cliniques : douleurs osseuses (IgG ou IgA) ; adénopathies évocatrices d'une dysglobulinémie maligne qui peut être :

**2/ Myélome symptomatique (18 %) → pic IgG ou IgA (le myélome à IgM est très rare).**

Parmi les hémopathies avec gammopathie monoclonale, le myélome est la pathologie la plus fréquente. Souvent à l'origine de lésions osseuses (ostéolyse, fracture, ostéopénie) et d'insuffisance rénale

Le diagnostic de myélome est posé sur l'association suivante :

- prolifération plasmocytaire médullaire (> 10 % au myélogramme) ;
- présence d'une immunoglobuline monoclonale dans le sang ou les urines ;
- atteinte d'organe(s) cible(s) = critères « CRAB ».

**2/ Myélome indolent ou un plasmocytome isolé (16 %)**

- plasmocytose médullaire monoclonale > 10 %
- ou protéine monoclonale > 30 g/l
- pas de critères « CRAB »

**3/ Maladie (amyloïdose) à chaînes légères (11 %) qui représente jusqu'à 20 % des myélomes.**

Elle est caractérisée par la prolifération monoclonale des lymphocytes B qui produisent seulement des chaînes légères libres (kappa ou lambda).

Les chaînes légères sont de petites protéines filtrées librement au niveau des glomérules et dégradées par les tubules rénaux. Lorsque la production de chaînes légères dépasse la capacité de ces tubules, les Ig se retrouvent dans l'urine.

L'EPS est le plus souvent normale, mais une hypogammaglobulinémie peut être observée.

L'immunofixation urinaire permet la confirmation diagnostique.

**4/ La maladie de Waldenström (lymphome lymphoplasmocytaire) (4 %) → pic IgM.**

Après les IgG, les IgM constituent le 2ème type d'immunoglobulines monoclonales le plus détecté. Elles sont présentes dans environ 15 % des gammopathies monoclonales de signification indéterminée.

Le pic d'IgM est plutôt associé à l'apparition d'un syndrome lymphoprolifératif :

Elle est définie par :

- une prolifération lymphoplasmocytaire clonale médullaire ;
- une lymphocytose sanguine clonale, non systématique ;
- la sécrétion d'une dysglobuline monoclonale de type IgM.

Elle peut associer une hypertrophie ganglionnaire, splénique ou hépatique, des signes généraux (amaigrissement, sueurs), une anémie de mécanismes divers.

L'immunoglobuline peut être responsable d'un syndrome d'hyperviscosité avec céphalées, vertiges, d'une activité auto-immune (cryoglobulinémie, AC anti-myéline avec neuropathie, hémolyse).

### **5/ Les autres syndromes lymphoprolifératifs :**

La **leucémie lymphoïde chronique (LLC)** correspond à une prolifération monoclonale de lymphocytes B matures, de siège médullaire et sanguin. Les lymphocytes sont le plus souvent normaux morphologiquement, mais anormaux au plan fonctionnel.

Cette pathologie se caractérise par :

- un examen clinique longtemps normal ;
- un syndrome tumoral associant adénopathies, splénomégalie, hépatomégalie ;
- une hyperlymphocytose sanguine :
  - d'importance variable (> 5 G/l) ;
  - dont la clonalité est affirmée par l'immunofixation.

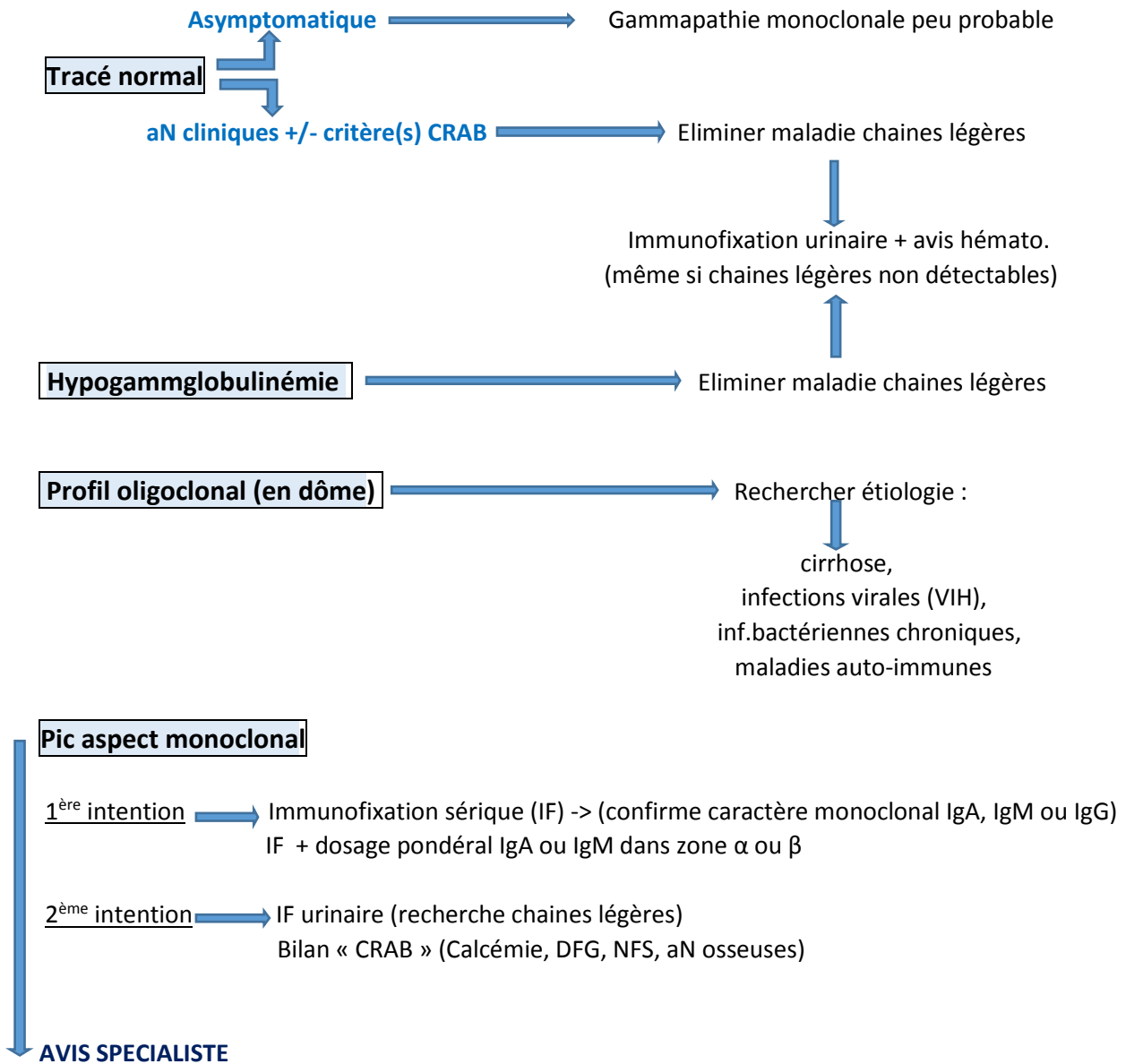
Il existe parfois :

- anémie ou thrombopénie ;
- sur l'EPS : une hypogammaglobulinémie ou une dysglobulinémie, le plus souvent de type IgM (10 % des cas) ;
- un contexte auto-immun (auto-immunisation antiérythrocytaire).

**Lymphome de bas grade** (infiltration lympho-plasmocytaire):

Plus rarement, l'immunoglobuline monoclonale révèle un lymphome malin non hodgkinien (adénopathies périphériques ou profondes) ou une amylose.

## Arbre décisionnel du généraliste



### - GMSI : **Suivi (à vie) MG +/- Hémato**

Avis hémato si : augmentation du pic de plus de 5g entre deux contrôles,  
apparition ou existence d'un critère « CRAB »  
anomalies cliniques : douleurs osseuses si IgG ou IgA ; adénopathies si IgM

### - Myélome, Waldenstrom, maladies chaines légères, hémopathies : **Suivi hémato + MG**