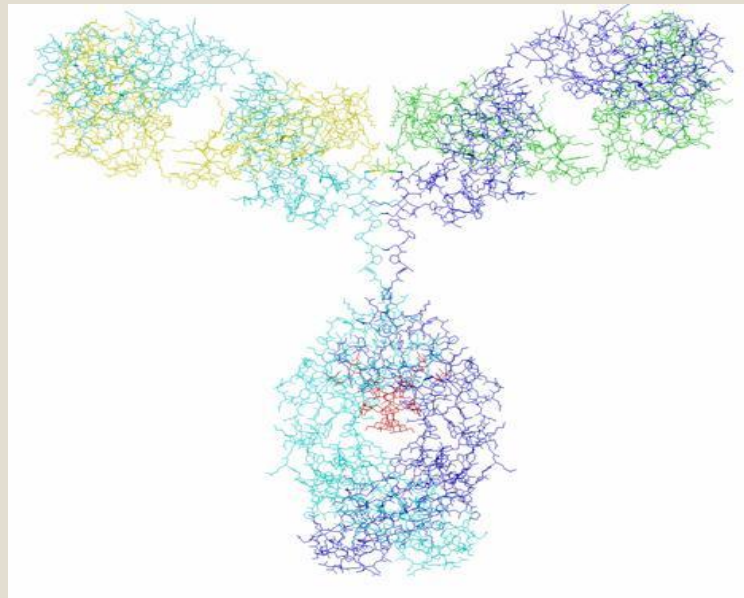


Orientation devant une hypergammaglobulinémie polyclonale (HyP)



 *Hôpital
Saint
Camille*

DIDIER SORIAL
SERVICE DE MEDECINE INTERNE
HÔPITAL SAINT CAMILLE – BRY-SUR-MARNE

L'électrophorèse des protéines sériques



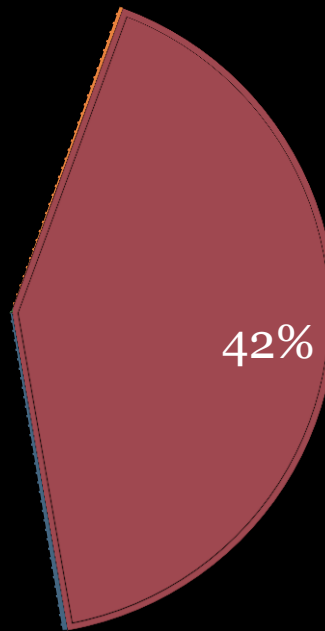
- L'électrophorèse est une façon de séparer les protéines du sang
 - Via leur charge électrique.
 - Selon le pH de la solution. (Substances amphotères)
- A un pH déterminé, des protéines différentes migreront de façon distincte
 - Reproductible et fiable
- Coût :

QUESTION 1

Coût d'une EPS ?



Quel est le prix d'une électrophorèse des protéines sériques ?



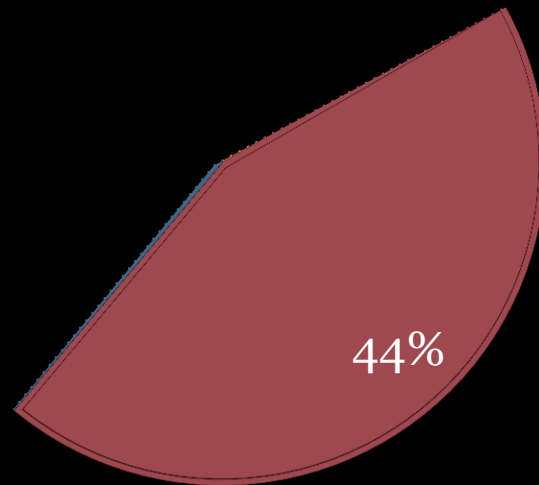
- < 5 €
- entre 5 et 20 €
- > 20 €
- Je ne sais pas

Cotée B53, soit environ 15€ (4x plus qu'une NFS)

Quelles protéines ?



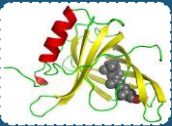
La CRP migre-t-elle au sein des gammaglobulines ?



- Oui
- Non
- Je ne sais pas

La CRP migre au niveau des

Quelles protéines ?



Protéines anioniques

- RBP
- Pré-albumine



Albumine

alpha 1

$\alpha 1$ - globulines

Orosomucoïde, $\alpha 1$ - antitrypsine, α FP

alpha 2

$\alpha 2$ - globulines

Haptoglobine, $\alpha 2$ - macroglobine

BETA

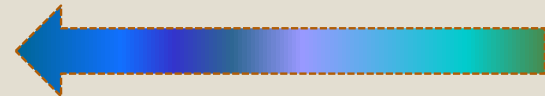
β - globulines

- $\beta 1$: Transferrine, **CRP**
- $\beta 2$: C3 (complément), fibrinogène

GAMMA

Gammaglobulines

- IgM, IgG, IgA

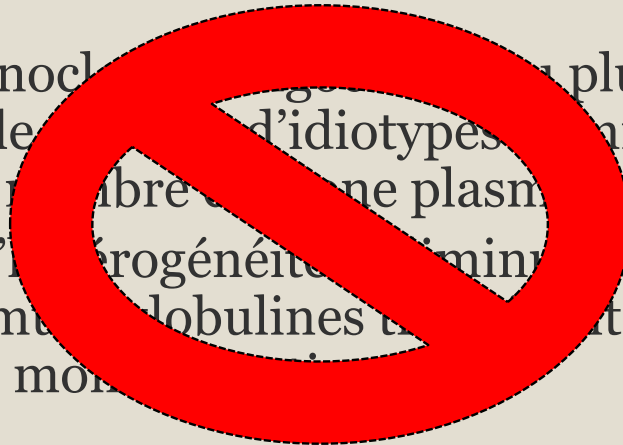


La CRP migre au niveau des β - globulines

Cadre nosologique



- D'après Szymanowicz et le Groupe de travail du Collège national de biochimie (France)
- Une hypergammaglobulinémie est polyclonale
 - quand il existe une séparation symétrique et homogène des gammaglobulines comparable à une courbe de Gauss.
- s'oppose
 - Au caractère monoclonal ou pluriclonal (Synthèse d'un ou d'un très faible nombre d'idiotypes immunoglobulines par un, ou un très faible nombre de centres plasmocytaires)
 - à la restriction d'origines multiples de la diversité de synthèse des immunoglobulines et à une induction de synthèse plus ou moins



Quelles valeurs ?



N°	Texte	Argument déclenchant
1	Discrète diminution des gammaglobulines. Évolution à surveiller en fonction du contexte clinique	Gamma < 8 g/L > 5 g/L Âge > 45 ans
2	Augmentation polyclonale modérée des gammaglobulines	Gamma > 15 g/L < 20 g/L
3	Augmentation polyclonale importante des gammaglobulines	Gamma > 20 g/L
4	Très importante diminution des gammaglobulines, l'identification immunologique sérique, le dosage des chaînes légères libres kappa et lambda et l'électrophorèse des protéines urinaires ont été rajoutés en accord avec le prescripteur	Gamma < 5 g/L Âge > 45 ans Hb < 12 g/dL
5	Vallée prononcée entre les fractions bêta et gamma, en faveur d'un déficit en IgA, le dosage spécifique des IgA a été rajouté en cohérence avec le contexte clinique	IgA < 0,5 g/L

- Pour la Mayo Clinic (seule étude rétrospective d'importance)
 - Le seuil d'hypergammaglobulinémie « pathologique » retenue : 30g/L
 - Comme pour le myélome (Critères ISS – Kyle et al.)

Quelles étiologies ?



? 1

? 2

? 3

? 4

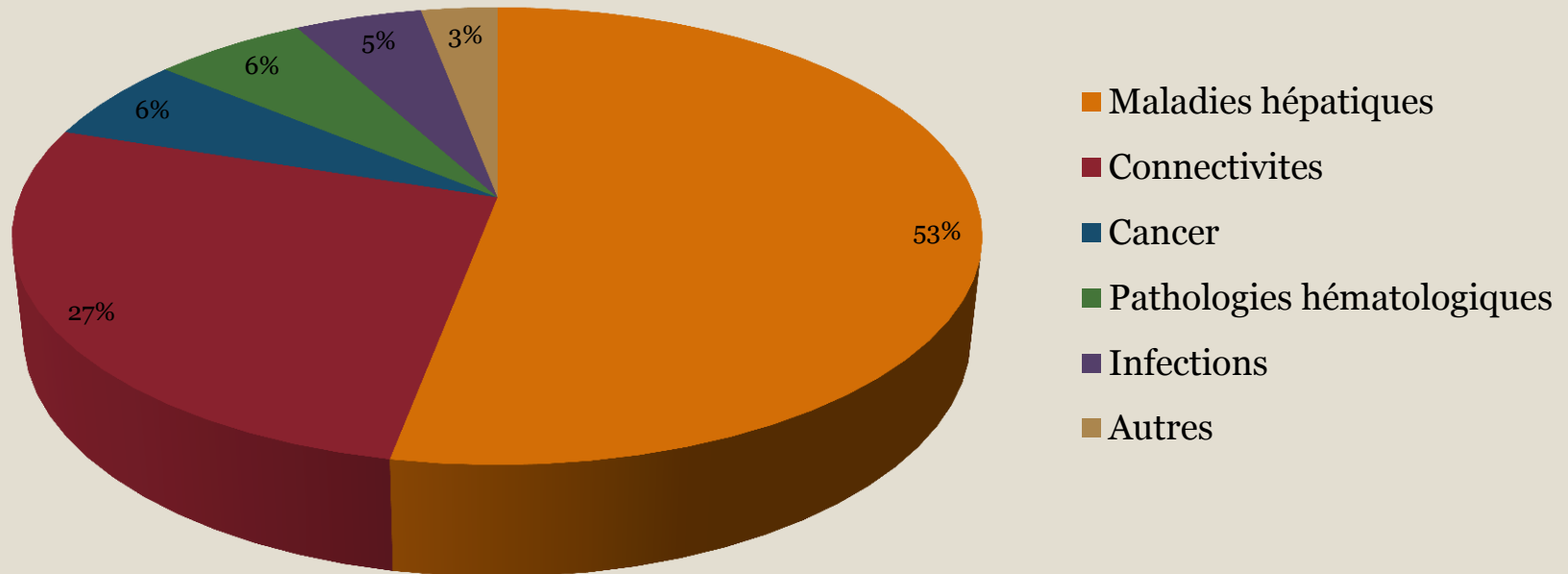
? 5

? 6

Les 148 patients de la Mayo Clinic



Etiologies des Hypergammopathies polyclonales pour des taux > 30 g/L



Principales causes - 1



- Hépatopathies chroniques
 - Hépatopathie toxique (OH, médicaments)
 - Hépatites virales chroniques
 - ✦ VHC :98%
 - Hépatite auto-immune
 - ✦ 80%
 - Cirrhose biliaire primitive, cholangite sclérosante

Principales causes - 2



- Connectivites
 - Lupus systémique
 - ✦ 75%
 - Syndrome de Gougerot – Sjögren
 - ✦ 70%
 - Connectivite mixte (Sharp)
 - ✦ 60%

Principales causes - 3



- Infections

- VIH

- ✦ Corrélié à l' « activité » de l'infection

- Foyer bactérien chronique (Endocardite, ostéomyélite, abcès profond, dilatation des bronches)

- Infections parasitaires

- ✦ Leishmaniose
- ✦ Trypanosomiase
- ✦ Paludisme

Principales causes - 4



- Pathologies hématologiques
 - Sd lymphoprolifératif : Lymphomes B et T
 - Sd myélodysplasique :
 - ✦ 33% ont une hyper gammapolyclonale
 - ✦ 66% pour la Leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC)
 - Autres : Thalassémie majeure, Purpura thrombopénique idiopathique...

Principales causes - 5



- Tumeurs solides
 - Carcinome hépato cellulaire
 - Carcinome ovarien
 - Carcinome épidermoïde pulmonaire

Autres causes - 6



- Autres causes
 - Sarcoidose
 - ✦ 75%
 - Castleman (HHV-8)
 - MICI
 - Thyroïdite auto-immune
 - Pancréatite auto-immune
 - Le syndrome Hyper IgG4

Quand faut-il prescrire une EPS ?



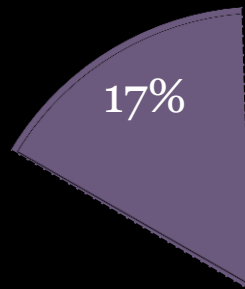
- Liberté de prescription
- Pas de réponse formelle
- Bilan de 1^{ère} ligne VS bilan de 2^{ème} ligne
- Ce qui est sûr :
 - L'EPS est réalisée pour éliminer un MYELOME dans les situations suivantes :
 - ✦ ANEMIE
 - ✦ INSUFFISANCE RENALE
 - ✦ SYNDROME INFLAMMATOIRE ET/OU FIEVRE INEXPLIQUES
 - ✦ HYPERCALCEMIE
 - ✦ AMAIGRISSEMENT
 - ✦ DOULEURS OSSEUSES, FRACTURES « NON ATTENDUES »

QUESTION 3

Valeurs « pathologiques » de l'EPS



Selon vous, à partir de quel seuil une hypergammaglobulinémie mérite-t-elle d'être explorée ?



■ > normale du laboratoire

■ > 15g/L

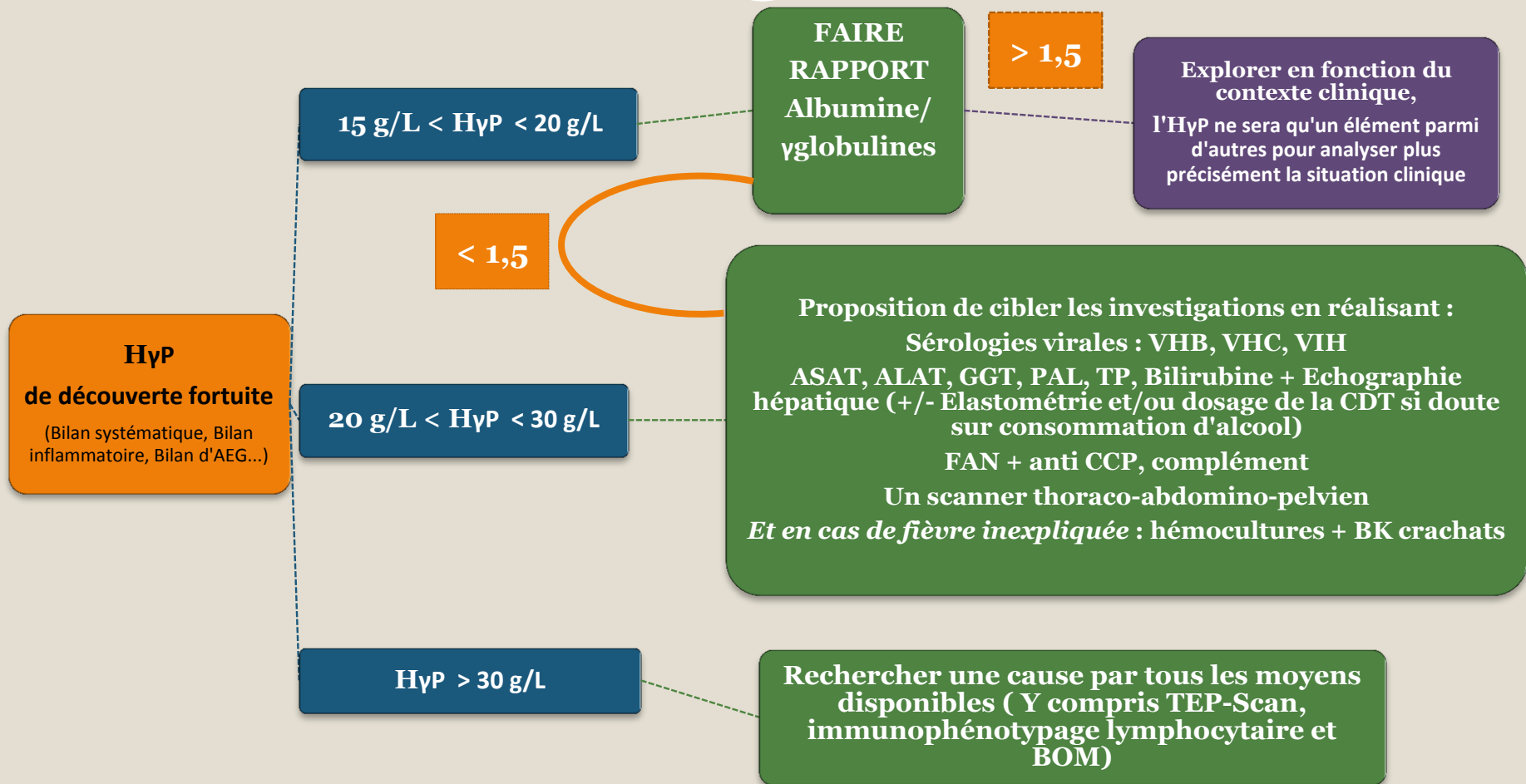
■ > 20g/L

■ > 30g/L

■ Je ne sais pas

Je ne sais pas à partir de 20g/L, certainement !

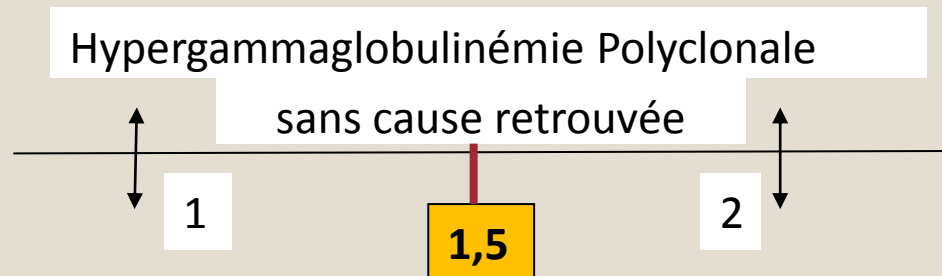
Une proposition d'algorithme



NB : Ratio Albumine/gammaglobulines



- Ratio « non officiel », mais assez pratique et plein de bon sens
- Ce ratio (A/ γ G) permet d'englober l'ensemble des pathologies pourvoyeuses d'hypergammaglobulinémie :
 - Diminution du taux d'albuminémie : maladies hépatiques et pathologies responsables de dénutrition (Cancer, hématologie, infections graves ou chroniques)
 - Augmentation du taux de Gammaglobulinémie : maladies auto-immunes et inflammatoires.
- **Un ratio < 1,5 et a fortiori proche de 1 doit encourager à poursuivre les investigations +++**



Cas clinique d'application



- Homme de 28 ans
- Originaire du Congo, ingénieur
- Consultation pour :
 - Asthénie +++
 - Quelques douleurs abdominales depuis quelques semaines
 - Arthralgies, purpura des membres inférieurs depuis quelques jours

Bilan

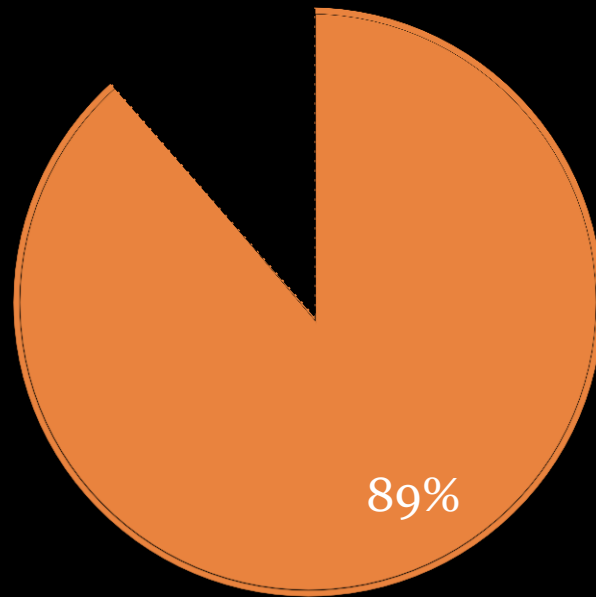


- NFS : GB 3200 (PNN 1200, Ly 1600, Monocyte 100, eosino 100) – Hb : 13,6g/L, VGM 90 – Plaquettes 238000
- VS :65 , CRP : 12
- Iono normal, créatinine 68 μ mol/L
- Glycémie : 0,86g/L
- TSH : 2
- Bilan hépatique : ASAT 42, ALAT 48, GGT : 28
- **EPS : albu 38g/L , gammaglobuline 29,8 g/L**
- VIH négatif

EPS et VS



L'hypergammaglobulinémie est-elle un facteur d'accélération de la VS, indépendamment de la cause de son augmentation ?



Oui

Non

Je ne sais pas

Causes de VS accélérée



- **INFLAMMATION +++**
- **AUTRES SITUATIONS**
 - Grossesse (> 3 mois +++)
 - Anémie X (Jusqu'à 50 à la 1^{ère} heure)
 - Pilule (Elévation modérée du fait de l'augmentation de synthèse hépatique de fibrinogène)
 - Gammapathie monoclonale
 - Gammapathie polyclonale
 - Sd néphrotique
 - Insuffisance rénale sévère (Stade V)
 - Dyslipidémie sévère

Questions diverses



- L'hypergammaglobulinémie polyclonale de ce patient peut être uniquement expliquée par son origine.

OUI

NON

Oui, mais

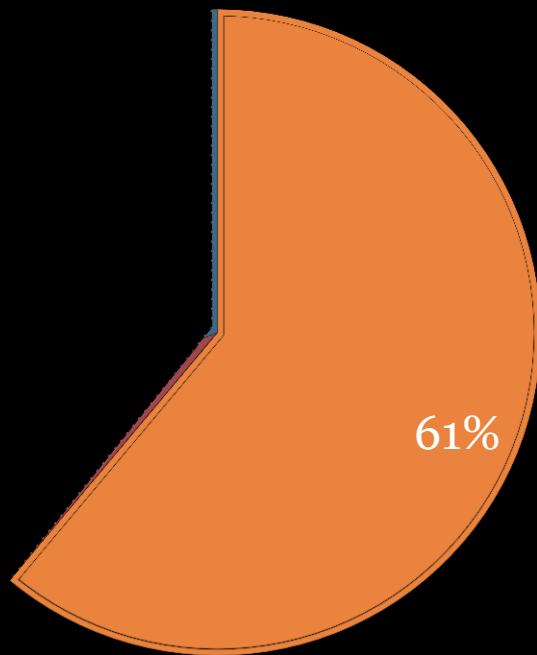
Non, mais

QUESTION 5

Ethnie et EPS ?



L'origine ethnique du patient peut influencer sur les valeurs de l'EPS ?



■ Oui

■ Non

■ Je ne sais pas

Commentaires



- Classiquement, il est admis que le taux de gammaglobulines des patients « noirs » est plus élevé que les normes « caucasiennes »
 - Taux d'IgG et d'IgA spontanément plus élevés
- Etude récente (2011) réalisée chez les hommes au Ghana :
 - 75% des hommes âgés de plus de 50 ans avaient une HyP >à 16g/L).
 - Surtout si :
 - ✦ Âges avancés,
 - ✦ Pas de tabac,
 - ✦ Bas niveau socio-éducatif,
 - ✦ ATCD de syphilis.
- Ces taux d'HyP plus élevés sont indépendamment
 - de leur lieu de vie
 - de leurs expositions aux agents infectieux. (Paludisme +++)

Non, mais



- La réponse est « NON MAIS » car
- Une hypergammaglobulinémie $> 20\text{g/L}$ nécessite toujours une exploration plus importante
- De surcroît, une HyP $\geq 30\text{g/L}$ est forcément pathologique

Questions diverses



- Le purpura de ce patient peut être uniquement expliqué par cette hypergammaglobulinémie polyclonale.

OUI

NON

Oui, mais

Non, mais

Oui, mais



- Dans ces cas, on appelle cette entité :
 - Purpura hyperglobulinémique de Waldenström
- Equivalent de vascularite leucocytoclasique avec précipitation des Immunoglobulines.

- **Oui, mais** rarement accompagné de signes extravasculaires (Douleurs abdominales)

- NB : rares complications d'hyperviscosité

Comment avancer ?

Déclinaison de l'algorithme

Echo hépatique
Hépatomégalie
très modérée

Pas d'alcool
CDT négatif

VIH négatif

FAN négatif
C4 abaissé

Sérologies virales : VHB, VHC, VIH
ASAT, ALAT, GGT, PAL, TP, Bilirubine + Echographie hépatique
(+/- Elastométrie et/ou dosage de la CDT si doute sur
consommation d'alcool)
FAN + anti CCP, complément
Un scanner thoraco-abdomino-pelvien
Et en cas de fièvre inexpliquée : hémocultures + BK crachats

Scan TAP
Normal

Hémocultures
NEGATIVES

BK crachats
non faits

Comment avancer ?



- Suivant algorithme
 - Pas de fièvre – pas d'argument pour BK
 - FAN négatif, anti-CCP négatif , Complément C4 abaissé
 - Echo abdo : hépatomégalie modérée sans dysmorphie
 - Alcool = 0
- Que manque-t-il ?
 - Sérologies des hépatites virales
 - ✦ VHB : négatif
 - ✦ VHC : POSITIF , charge virale +

Questions diverses



- L'hypergammaglobulinémie polyclonale importante de ce patient peut être finalement expliquée par l'infection active par le VHC

OUI

NON

Oui, mais

Non, mais

Commentaires



- **Oui**

- L'hépatite C est la principale cause virale des HyP très importante

- **Mais**

- Il existe un purpura ET un complément abaissé

- On recherchera une cause associée

- CRYOGLOBULINEMIE +++

- **15% des hypergammaglobulinémies > 30g/L sont le témoin de pathologies associées+++**

Messages importants



- Hypergammaglobulinémie à ne jamais négliger
 - **à partir de 20g/L +++**
 - À partir de 15g/L **si** le taux d'albumine associé est bas
 - ✦ Ratio albumine/gammaglobulines < 1,5
- Possibles variations selon l'ethnie
- Principales causes
 - HEPATIQUES, INFECTIONS et CONNECTIVITES
- Rapport coût – efficacité plutôt correct en cas de bonne interprétation

- 1 question : faut-il réaliser une EPS dans un bilan dit « de routine » ?
 - → Réponse libre

Bibliographie



- **Réaction inflammatoire : aspects biologiques et cliniques**
 - Association des collègues des enseignants d'immunologie des universités de langue française.
 - Lionel Prin, Eric Hachulla, Bernadette Hennache, Bernard Bonnotte, Sylvain Dubucquol, Michel Abbal, Gilbert Faure.
- **A proposal of ready-made interpretative comments applicable to serum protein electrophoresis**
 - Szymanowicz, B. Cartier, J.-P. Couaillac, C. Gibaud, G. Poulin, H. Rivière, D. Le Carrer, Groupe de travail du Collège national de biochimie des hôpitaux
 - Ann Biol Clin 2006 ; 64 (4) : 367-80
- **Retrospective cohort study of 148 patients with polyclonal gammopathy.**
 - Dispenzieri A, Gertz MA, Therneau TM, Kyle RA.
 - Mayo Clin Proc 2001;76:476– 87
- **"International Scoring System" - ISS : Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders, a report of the International Myeloma Working Group**
 - Kyle R, Child JA, Anderson K, Barlogie B, Bataille R, Bensinger W, et al.
 - Br J Haematol 2003;121:749–57
- **High prevalence of polyclonal hypergamma-globulinemia in adult males in Ghana, Africa**
 - Francis Buadi, et al.
 - Am. J. Hematol. 86:554–558, 2011
- **Racial differences in serum gamma globulin levels: Comparative data for Negroes, Puerto Ricans, and other Caucasians.**
 - Siegel M, Lee SL, Ginsberg V, et al.
 - J Lab Clin Med 1965;66:715–720.
- **Power Point - Pr Bonnotte – Causes des hypergammaglobulinémie polyclonales**

MERCI

