

Telle est la question!

# Gammopathie ou non?

Dr méd. Christophe Cisarovsky<sup>a</sup>, PhD; Dr méd. Elisabeth Stamm<sup>b</sup>; PD Dr Vincent Aubert<sup>c</sup>;  
Prof. Dr méd. Pierre-Alexandre Bart<sup>a</sup>

Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne

<sup>a</sup> Service de médecine interne, Département de médecine, ; <sup>b</sup> Service de gériatrie, Département de médecine; <sup>c</sup> Service d'immunologie et allergie, Département des Laboratoires



## Description du cas

Il s'agit d'un patient de 81 ans, connu pour un syndrome métabolique complet et traité par radio-chimiothérapie (cétuximab) pour un carcinome épidermoïde de la base de la langue de stade 4. Dans ce contexte, il est au bénéfice d'une nutrition entérale.

Lors d'un bilan sanguin, les résultats montrent des protéines sériques totales à la limite supérieure de la norme (79 g/l), une anémie (hémoglobine 94 g/l) normochrome normocytaire arégénérative avec légère anisocytose («red cell distribution width» [RDW] 18,3%), une légère lymphopénie (0,79 G/l soit 16% des leucocytes), des tests de cholestase perturbés (gamma-GT 179 U/l, phosphatase alcaline 124 U/l) ainsi qu'une lactate déshydrogénase (LDH) augmentée (277 U/l), créatinine 48 µmol/l (eGFR 116 ml/min).

Devant ces résultats, une électrophorèse et une immunosoustraction complétée par une immunofixation

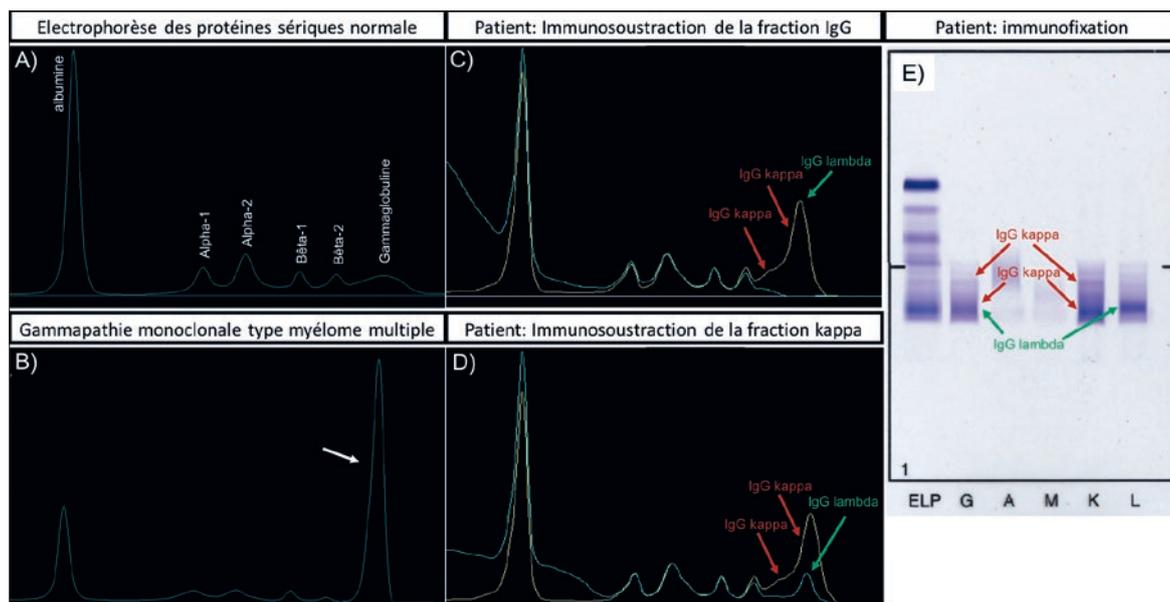
des protéines sériques sont réalisées et donnent les valeurs suivantes: IgG 24,1 g/l (7,00–14,50), IgA 1,85 g/l (0,71–4,07), IgM 0,89 g/l (0,34–2,41), Ig-Kappa libre 157 mg/l (3,30–19,40), Ig-Lambda libre 46,2 mg/l (5,71–26,30), rapport Kappa/Lambda libre 3,40 (0,26–1,65).

## Comment interprétez-vous ce résultat?

- Gammopathie polyclonale d'origine infectieuse (sérologie pour HSV IgM limite, sérologies EBV positives en IgG et en IgM)
- Triple gammopathie monoclonale: double IgG Kappa et mono IgG Lambda
- Gammopathie polyclonale avec des chaînes lourdes (IgG) et des chaînes légères (Kappa et Lambda) dans un contexte oncologique métastatique
- Myélome multiple de type IgG Kappa

## Réponse:

La réponse correcte est b.



**Figure 1:** Analyse des protéines sériques: **A)** électrophorèse normale avec 6 pics de protéines; **B)** électrophorèse d'un patient avec myélome multiple; **C)** profil de notre patient avec tracé d'immunosoustraction pour la fraction IgG et **D)** pour la fraction kappa. La ligne jaune indique l'électrophorèse sans immunosoustraction, la ligne bleu turquoise l'électrophorèse avec immunosoustraction. Meilleure visualisation de la double gammopathie monoclonale IgG kappa et de la gammopathie monoclonale IgG lambda sur l'immunofixation (**E**).



Christophe Cisarovsky

## Discussion

Les résultats montrent la présence inhabituelle d'une triple gammopathie monoclonale à IgG Kappa et IgG Lambda. En effet, l'immunosoustraction de la fraction IgG (fig. 1 C) révèle sur le tracé la disparition des trois pics d'immunoglobulines, avec la disparition du principal pic à l'immunosoustraction de la fraction Kappa (flèches rouges sur fig. 1 C et D). Présence également d'une fine bande Lambda à l'immunofixation (flèche verte sur fig. 1 C et D).

Les résultats de l'électrophorèse des protéines sériques (prix: CHF 31.–, selon la Liste des Spécialités de l'Office fédéral de la santé publique) sont transmis sous forme quantitative (calcul de l'aire sous la courbe). En cas d'anomalie de la zone des gammaglobulines, une immunosoustraction (CHF 53.–) est réalisée. Cette dernière permet de précipiter, et donc soustraire, la fraction d'immunoglobuline souhaitée (IgG, IgM, IgA, kappa  $\kappa$ , lambda  $\lambda$ ) et de réaliser à nouveau l'électrophorèse afin de préciser l'origine du pic monoclonal (ou bi-tri-/polyclonal). En cas de doute à l'immuno-

soustraction, une immunofixation (CHF 53.–) est réalisée où les classes d'immunoglobulines sont révélées par des anticorps spécifiques, augmentant la sensibilité. L'interprétation du résultat est donnée sous forme d'une remarque précisant le type de gammopathie, en prenant en considération les deux techniques utilisées. Enfin, un dosage des chaînes légères libres sériques (FLC [«free light chain assay»], CHF 37.– x2) permet de calculer le rapport  $\kappa$ : $\lambda$ . Un rapport (ratio) anormal suggère un excès ou une diminution de l'une des deux chaînes légères libre qui, en principe, traduit une expansion clonale. Il permet également de diagnostiquer une maladie des chaînes légères libres (en général kappa) ou une amyloïdose primaire (en général lambda). En cas d'insuffisance rénale chronique, il convient d'utiliser des normes de références adaptées. En effet, on observe une augmentation des chaînes légères libres polyclonales dans ce contexte [1]. L'électrophorèse des protéines sériques est composée de 6 pics principaux détaillés dans la figure 1 A [2] et dont les caractéristiques principales sont résumées dans le tableau 1.

**Tableau 1:** Caractéristiques, composition et conditions physiologiques et pathologiques modifiant les différents pics observés sur une électrophorèse des protéines sériques (c.f. figure 1).

	1 <sup>er</sup> pic: Albumine	2 <sup>ème</sup> pic: Protéines alpha-1	3 <sup>ème</sup> pic: Protéines alpha-2	4 <sup>ème</sup> pic: Protéines bêta-1	5 <sup>ème</sup> pic: Protéines bêta-2	6 <sup>ème</sup> pic: Protéines gamma
<b>Caractéristiques</b>	Pic majeur (55–65%) Rare bisalbuminémie héréditaire ou acquise (bêta-lactames ou pancréatite chronique)	Pic mineur (1–4%)	Pic mineur (6–10%)	Pic mineur (4–7%)	Pic mineur (4–7%)	Pic intermédiaire (12–20%)
<b>Protéines</b>	Albumine	Alpha-1-antitrypsine, prothrombine, HDL, thyroglobuline	Antithrombine, haptoglobine, plasminogène, céruloplasmine, A2M	Transferrine, fibrinogène, hémopexine, LDL	Complément C3–C4, IgA	Immunoglobulines IgA, IgG, IgM, IgD, IgE; chaînes légères kappa et lambda
<b>Facteurs augmentant</b>	Toujours fausse (hémococoncentration ou perfusion d'albumine)	Maladies inflammatoires aiguës ou chroniques, syndrome néphrotique	Hémolyse intravasculaire (complexe hémoglobine-haptoglobine), syndrome néphrotique, maladie inflammatoire	Infection, inflammation, anémie ferriprive, paraprotéïnémie dans la zone des bêta-globulines, grossesse, contraception hormonale	Hypercomplémentémie d'origine inflammatoire, cholestase intra- ou extra-hépatique, gammopathie monoclonale à IgA, cirrhose éthylique/hépatite virale chronique (fusion des zones bêta-2 et gamma par augmentation des IgA polyclonales connue sous le terme de «bloc bêta-gamma»)	c.f. tableau 2, anticorps monoclonaux
<b>Facteurs diminuant</b>	Dénutrition, néphropathies (syndrome néphrotique), hépatopathies (cirrhose, carcinome hépatocellulaire), pertes digestives (malabsorption) ou cutanées (brûlures étendues)	Hyperthyroïdie, hépatopathies, déficit congénital en alpha-1-antitrypsine, insuffisance hépatocellulaire, dénutrition	Insuffisance hépatocellulaire, dénutrition	Insuffisance hépatique, dénutrition, surcharge martiale, pertes digestives ou rénales	Hypocomplémentémie par consommation ou déficit congénital	Déficit immunitaire commun variable (CVID), immunodéficience primaire (PID), médicaments (immunosuppresseurs, AINS, phénytoïne, sulfasalazine ou D-pénicillamine)

Abréviations: AINS: anti-inflammatoire non stéroïdien; A2M: alpha-2 microglobuline; CVID: «common variable immune deficiency»; HDL: «high-density lipoprotein»; LDL: «low-density lipoprotein»; PID: «primary immunodeficiency»

La sensibilité de la combinaison 1) *électrophorèse* des protéines sériques avec 2) *immunofixation* des protéines sériques et 3) *dosage des chaînes légères libres* est de 97,4% pour toutes les gammopathies monoclonales, 100% pour les myélomes multiples (symptomatiques ou non) et 97,1% pour les gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS). Elle est donc similaire voire supérieure à l'utilisation de l'immunofixation des protéines *urinaires* (sensibilités de 97%, 98,7%, et 100%, respectivement) [3]. Cette dernière technique n'est en principe plus à utiliser. En effet, elle ne permet de détecter des chaînes légères qu'en présence d'un dépassement de la capacité tubulaire de réabsorption de celles-ci (environ 30 mg/l). Notons encore que la prévalence d'une paraprotéinémie retrouvée dans la population générale augmente avec l'âge. Elle est globalement de 1% dans la population générale, de 5% chez les personnes de >70 ans et jusque 10% chez les personnes de >80 ans. Cet examen ne sera donc réalisé qu'en cas d'indication claire (cf. ci-dessous).

Les indications médicales fréquemment rencontrées motivant la réalisation d'une électrophorèse des protéines sériques sont [3] (abréviations dans le tab. 2):

- Suspicion et suivi thérapeutique d'un *myélome multiple* (atteinte de type CRAB – i.e. hypercalcémie, insuffisance rénale, anémie, atteinte osseuse) [4].
- Bilan d'adénopathie/cytopenie avec suspicion d'*hé-mopathie maligne lymphomateuse* (leucémie lym-

phoïde chronique [LLC], lymphome de Hodgkin [LH], lymphomes non-Hodgkiniens [LNH]).

- Bilan d'une *néphropathie* d'origine indéterminée ou d'un syndrome néphrotique.
- Bilan d'une *neuropathie périphérique chronique* d'origine indéterminée et/ou d'un syndrome du tunnel carpien (10% de gammopathie monoclonale lors des investigations) [5].
- Bilan d'une *insuffisance cardiaque réfractaire* (amyloïdose primaire).
- *Infections récurrentes* suspectes d'un déficit immunitaire humoral de type «common variable immune deficiency» (CVID) ou «primary immunodeficiency» (PID) se manifestant par un «trou d'immunoglobulines» ou thrombopénie immunitaire (CVID).
- Lors d'infection de type *HIV* (aspect oligoclonal en «dents de scie» par synthèse inefficace d'immunoglobulines, myélome ou lymphome induit par le HIV), ou *HBV/HCV* (aspect polyclonal, myélome ou lymphome induit par le HBV/HCV).
- *Bilan post-greffe* (reconstitution immunitaire avec aspect oligoclonal).

Etant donné les nombreux paramètres influençant le tracé d'électrophorèse des protéines sériques, le cas clinique présenté plus haut est très illustratif. En effet, notre patient souffre d'une dénutrition (hypoalbuminémie à 27 g/l, protéines totales à 79 g/l dans un contexte de gammopathie monoclonale, hypoproté-

**Tableau 2:** Etiologies (par ordre croissant de prévalence de bas en haut) cancéreuses et non cancéreuses retrouvées le plus fréquemment lors d'électrophorèses des protéines sériques anormales. Les pathologies cancéreuses sont divisées selon les immunoglobulines produites, les pathologies non cancéreuses par catégories cliniques.

Type d'immunoglobuline	Immunoglobuline monoclonale (pathologies hémato-oncologiques)	Immunoglobuline polyclonale (pathologies non cancéreuses)	Catégories
IgG	- <b>MGUS (très fréquent)</b> - <b>Myélome multiple (MM) (fréquent)</b> - Plasmocytome - Syndrome de POEMS/Castelman (rare)	- Arthrite rhumatoïde - Lupus érythémateux systémique - Sclérodermie - Hypothyroïdie de Hashimoto	Auto-immune
IgM	- <b>MM ou MGUS (très fréquent)</b> - <b>Macroglubulinémie de Waldenström (lymphome lymphoplasmocytaire)</b> - <b>Leucémie lymphoïde chronique (LLC)</b> - Lymphome de bas grade - Plasmocytome	- HIV (lymphome, MM ou amyloïdose sous HIV) - HBV/HCV (lymphome, MM ou amyloïdose sous HBV/HCV) - Endocardite bactérienne - <i>Mycobacterium tuberculosis</i> - EBV	Infectieuse
IgA	- <b>MM ou MGUS (très fréquent)</b> - Plasmocytome - Syndrome de POEMS/Castelman (rare)	- Cirrhose (alcoolique, virale, toxique, NASH) - Hépatite - Syndrome de dépendance à l'alcool	Hépatique
Autres	- <b>Pathologies lymphoprolifératives</b> → LNH et LH - Maladie des chaînes lourdes (IgG, IgM, IgA, pas de dépôt amyloïde)(rare)	- Pyoderma gangrenosum - Xanthogranulomatose nécrobactérienne	Cutanée
Chaînes légères	- <b>Maladie des chaînes légères (en général kappa, pas de dépôt amyloïde)</b> - Amyloïdose primaire AL (en général lambda, dépôt amyloïde)	- Reconstitution immunitaire après greffe de moelle auto-logue/allogreffe - CVID ou PID	Autres

Abréviations: CVID: «common variable immune deficiency»; EBV: Epstein-Barr virus; HIV: «human immunodeficiency virus»; HBV/HCV: hepatitis B/C virus; LH: lymphome de Hodgkin; LNH: lymphome non-Hodgkinien; MGUS: «monoclonal gammopathy of unknown significance»; MM: myélome multiple; PID: «primary immunodeficiency»; POEMS: «polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal protein and skin changes»; PP: paraprotéinémie.

Correspondance:  
Dr méd.  
Christophe Cisarovsky, PhD  
Service de médecine interne,  
Département de médecine  
CHUV  
Rue du Bugnon 46  
CH-1011 Lausanne  
christophe.cisarovsky[at]  
chuv.ch

inémie alpha-1/2 et bêta-1), d'une carence martiale (hyperprotéinémie bêta-1 avec transferrine mesurée à 15 mmol/l dans un contexte inflammatoire avec une ferritine dont la valeur est de 1115 mg/l), d'un carcinome épidermoïde traité par anticorps monoclonal chimérique IgG1 (pic monoclonal gamma observé uniquement avec certains anticorps monoclonaux). De plus, il présente une LDH augmentée à 277 U/l (lymphome, tumeur, hémolyse: hyperprotéinémie alpha-2, pic gamma), une atteinte hépatique cholestatique (gammopathie polyclonale, hypoprotéinémie alpha-1/2 et bêta-1), d'une infection par EBV (gammopathie polyclonale, hypoalbuminémie à 27 g/l, hyperprotéinémie alpha-1/2 et bêta-1). Devant la suspicion de métastases hépatiques chez notre patient, un PET-CT est réalisé et révèle deux zones hépatiques hypermétaboliques ac-

cessibles à des biopsies. L'histologie révèle la présence inattendue d'un lymphome diffus à grandes cellules B IgM-kappa CD30 négatif, Myc et Bcl-2 positifs.

Cette situation permet d'illustrer les limites de l'électrophorèse avec immunosoustraction ou immunofixation. Quoique très sensible, elle ne permet pas à elle seule de différencier, par exemple, entre un myélome multiple ou un syndrome lymphoprolifératif. Le Tableau 2 illustre les étiologies les plus fréquentes triées par clonalité (mono- ou polyclonale), prévalence, catégories étiologiques et type d'immunoglobuline.

#### Disclosure statement

Les auteurs n'ont pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

#### Références

- 1 Katzmann J, Kyle RA, Benson J, Larson DR, Snyder MR, Lust JA, et al. Screening panels for detection of monoclonal gammopathies. *Clinical Chemistry*. 2006;55(8):1517–22.
- 2 Szymanowicz A, Cartier B, Couaillac J-P, Gibaud C, Poulin G, Rivière H, et al. Proposition de commentaires interprétatifs prêts à l'emploi pour l'électrophorèse des protéines sériques. *Ann Biol Clin*. 2006;64(4):367–80.
- 3 Retornaz F, Potard I, Franqui C, Benezech L, Halfon P, Rousseau F, et al. Diagnosis and management of monoclonal gammopathies detected on electrophoresis. *Ann Gerontol*. 2010;3(1):15–21.
- 4 Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Merlini G, Mateos M-V, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15:e538–48.
- 5 Azhary H, Farooq MU, Bhanushali M, Majid A, Kassab MY. Peripheral Neuropathy: differential diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2010;81(7):887–92.

## Messages principaux

- L'électrophorèse des protéines sériques, couplée à l'immunosoustraction, est l'examen de choix pour le diagnostic des paraprotéinémies.
- L'électrophorèse des protéines sériques devrait également être demandée devant un tableau de neuropathie périphérique ou de néphropathie d'origine indéterminée, ainsi que lors d'infections récurrentes.
- L'électrophorèse des protéines sériques est susceptible d'être modifiée par de nombreuses conditions physiopathologiques, il est dès lors important d'en mentionner l'indication retenue lors de chaque demande afin d'obtenir une interprétation optimale par le laboratoire.