

# **ELECTROPHORÈSE ET GAMMAPATHIES : DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE**

**Annick Galland**

# ELECTROPHORESES

## SOMMAIRE

### Interprétation de l'électrophorèse des protéines sériques (EPS)

- **Généralités : Quand prescrire une EPS**

  - Abréviations – acronymes

  - Indication

- **Rôle du Biologiste**

  - Nomenclature

  - Réalisation pratique

  - Informations à prendre en compte

- **Variation des différentes fractions électrophorétiques**

  - Albumine

  - Alpha 1 globuline

  - Alpha 2 globulines

  - Béta globulines

  - Gamma globulines

## SOMMAIRE

## Conduite à tenir devant la découverte d'une IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

- **Découverte et caractérisation**

- Principe

- Electrophorèse des protéines sériques

- Immunotypage des protéines sériques

- Intégration du pic monoclonal

- **Gammapathies monoclonales de signification indéterminée (MGUS)**

- **Etiologie des immunoglobulines monoclonales**

- Quelles situations justifient la primo-prescription d'une Igm

- Conduite à tenir

- Etiologies

- Myélome multiple

# ELECTROPHORESSES

## L'Electrophorèse des Protéines Sériques (EPS) :

- Examen couramment prescrit en ville comme à l'hôpital, à titre presque aussi systématique que l'hémogramme et son intérêt diagnostique n'est plus à démontrer.
- Analyse utile dans de nombreuses situations pathologiques pour orienter un diagnostic, préciser la gravité d'une maladie et pour suivre l'efficacité d'une thérapeutique.

La réalisation d'EPS permet :

- la séparation de six fractions de protéines : albumine,  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\gamma$ -globulines.
- La quantification est possible à partir du dosage des protéines totales et de la détermination des pourcentages des fractions protéiques.

Elle était traditionnellement réalisée sur gel d'agarose. Cependant l'électrophorèse capillaire en veine liquide est de plus en plus utilisée car elle est automatisée.

# ELECTROPHORESSES

## GENERALITES

### Abréviations et acronymes

**EPS** : Électrophorèse des protéines sériques

**EPU** : Électrophorèse des protéines urinaires

**GM** : Gammopathie monoclonale

**GMSI** : Gammopathie monoclonale de signification indéterminée

**Ig** : Immunoglobuline

**Igm** : IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

**MGUS** : Monoclonal gammopathy of undetermined significance

**NABM** : Nomenclature des actes de biologie médicale

**MM** : Myélome multiple

**CLL** : chaînes légères libres

# ELECTROPHORESES

## ROLE DU BIOLOGISTE

### Nomenclature

- Protéinogramme (électrophorèse) avec détermination des pourcentages des fractions, dosage des protéines totales, le tracé électrophorétique et le compte rendu. **B53 = 14 euros**
- Recherche ou typage d'une dysglobulinémie monoclonale par immuno-électrophorèse ou immunofixation à l'aide d'un minimum de cinq antisérums et avec commentaires **B160 = 43 euros**
- En cas de dépistage électrophorétique positif , sauf pour les dysglobulinémies déjà connues, le typage peut être effectué **à l'initiative du directeur de laboratoire.**

# ELECTROPHORESES

## ROLE DU BIOLOGISTE

### Réalisation pratique

- ✓ L'électrophorèse est un examen biologique riche d'enseignements lorsqu'il est prescrit à bon escient et accompagné par les commentaires de biologistes bien formés.
- ✓ Cette interprétation du biologiste est primordiale car son expérience vis-à-vis de cette analyse le place dans une situation privilégiée. En effet, il est amené dans sa pratique professionnelle à interpréter en moyenne 15 à 20 fois plus d'électrophorèses qu'un clinicien.
- ✓ Pour l'année 2018, nous avons réalisé 80000 EPS et 10000 Immunotypages : examen de routine
- ✓ Le but des commentaires est de valoriser le résultat de l'électrophorèse et d'en exploiter de manière optimale toutes les informations qualitatives et quantitatives.

**→Interprétation en fonction du contexte clinique et grâce  
à la confrontation clinico-biologique.**

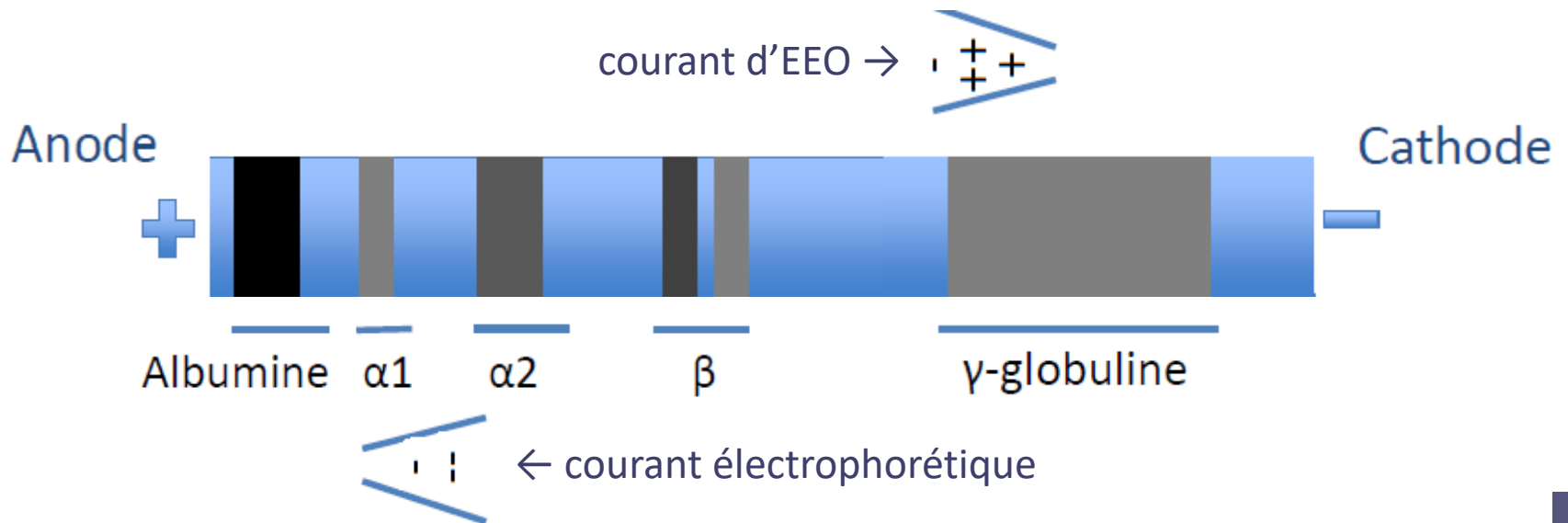
# ELECTROPHORESES

## ROLE DU BIOLOGISTE

### Réalisation pratique

Lors du passage du courant électrique dans le support, deux types de courant de sens opposés vont s'affronter : le courant électrophorétique qui va entraîner les protéines chargées négativement vers l'anode et le courant d'EEO qui va entraîner les cations du solvant vers la cathode en balayant le support d'un flux liquidien s'opposant au flux électrophorétique. (Migration de la cathode (+) vers (-) l'anode)

La résultante de ces deux courants est à l'origine de la mobilité apparente des protéines et elle conditionne le lieu de dépôt ou d'inclusion de l'échantillon.





# ELECTROPHORESES

## ROLE DU BIOLOGISTE

### Réalisation pratique

Il existe un grand nombre de techniques électrophorétiques mais au laboratoire de biologie médicale il n'en existe que deux qui soient adaptées au fractionnement analytique des protéines sériques :

- EP sur gel d'agarose (EPGA) d'une part et
- EP en veine liquide au sein d'un capillaire de silice fondue d'autre part (ECP).

En France deux fabricants se partagent le marché de l'électrophorèse, SEBIA et HELENA distribué par Elitech.

### Electrophorèse en gel d'agarose (EGPA)

Les deux fabricants proposent des systèmes semi-automatisés d'EPGA :

- Hydrasys2 pour Sebia,
- SAS3 pour Helena,

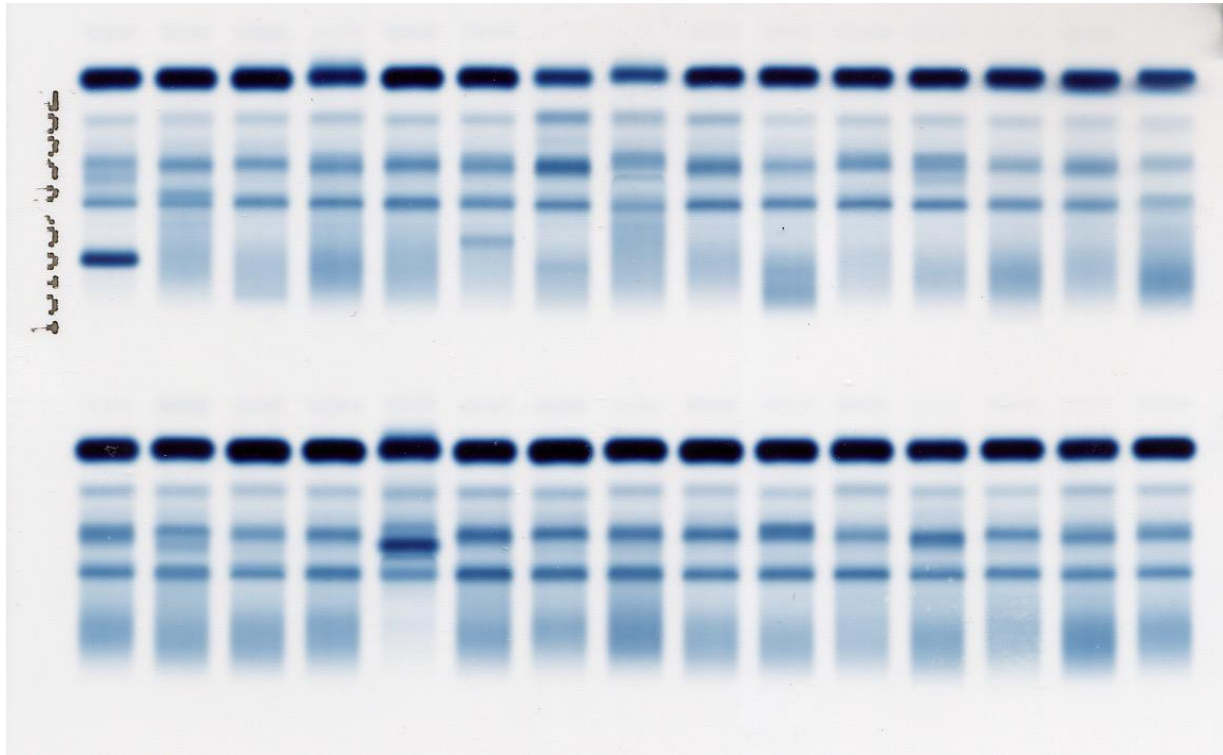
Dans la technique d'EPGA, la révélation des protéines se fait par l'utilisation d'un colorant de type Coomassie qui a une très grande affinité de liaison avec l'arginine, la quantification des différentes fractions obtenues fait appel à des logiciels de lecture, Phoresis@ pour SEBIA et Platinum@ pour HELENA, installés sur un ordinateur relié à un scanner à plat haute définition.

# ELECTROPHORESIS

ROLE DU BIOLOGISTE

## Réalisation pratique

### Electrophorèse en gel d'agarose (EGPA)



# ELECTROPHORESES

ROLE DU BIOLOGISTE

## Réalisation pratique

### Electrophorèse capillaire (ECP)

Principe identique à toutes les autres types d'électrophorèse

Séparation des protéines sériques sous l'action d'un champ électrique en tampon alcalin

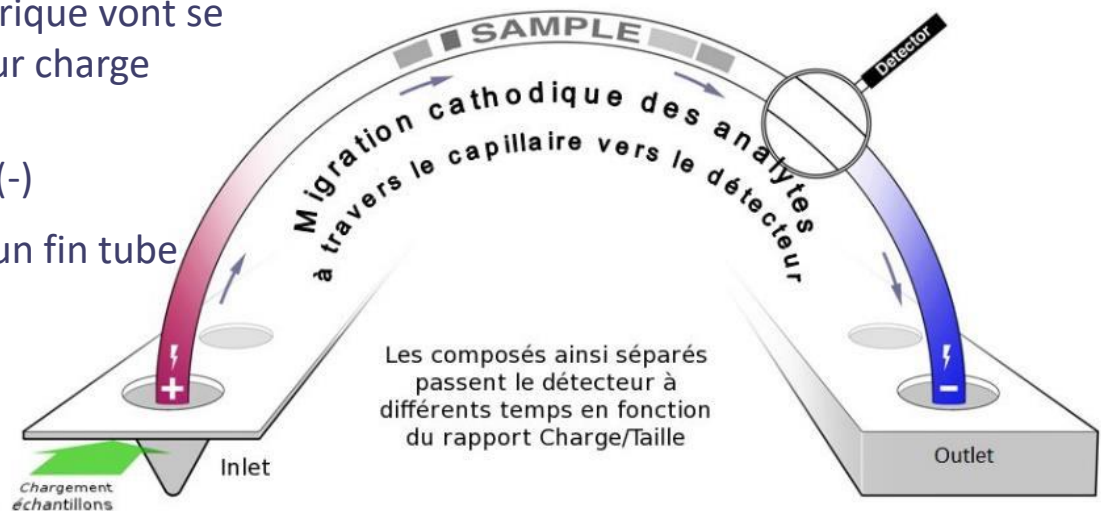
Les molécules soumises à ce champ électrique vont se déplacer différemment en fonction de leur charge électrique et de leur poids.

Migration de l'anode (+) vers la cathode (-)

La séparation des molécules a lieu dans un fin tube de silice (verre) à la place d'un support en gel d'agarose : le capillaire

Les molécules ainsi séparées traversent directement un détecteur UV qui enregistre leur passage

6 fractions de protéines



### Réalisation pratique

#### Electrophorèse capillaire (ECP)

Les deux fabricants proposent des systèmes entièrement automatisés d'ECP,

- Capillarys (Capillarys2 et Capillarys3) pour SEBIA,
- Nexus pour Helena,

En ECP la quantification se fait directement par une mesure en ligne de l'absorption à la cathode à une longueur d'onde de 200 nm pour le Capillarys et 214 nm pour le Nexus, longueurs d'onde situées dans la région du maximum d'absorption de la liaison peptidique.

# ELECTROPHORESES

ROLE DU BIOLOGISTE

Réalisation pratique

Electrophorèse capillaire (ECP)



# ELECTROPHORESES

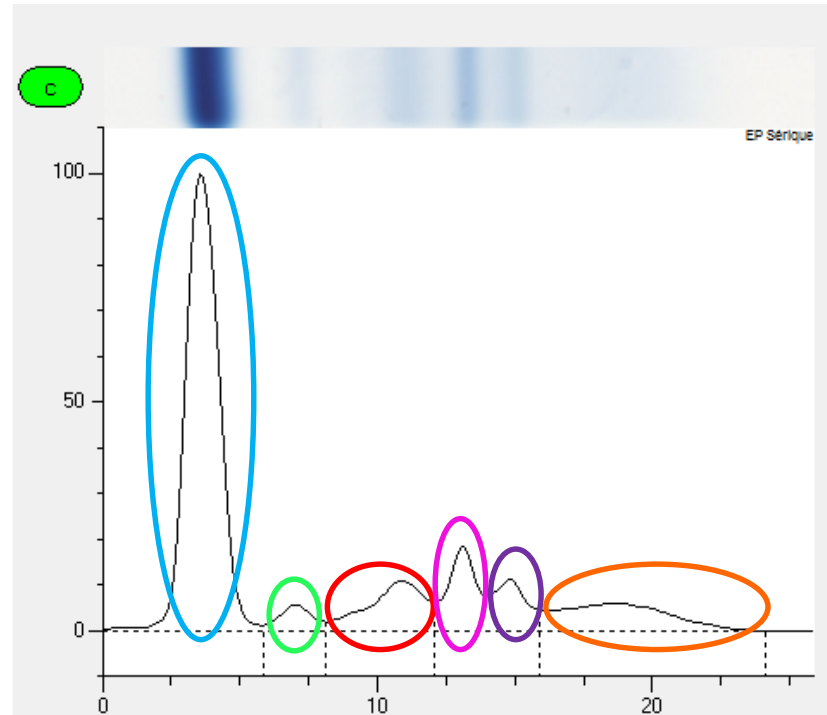
ROLE DU BIOLOGISTE

**Albumine :**  
60% des protéines  
circulantes

**Alpha 1 ( $\alpha_1$ ) :**  
Orosomucoïde,  
 $\alpha_1$  anti trypsine

**Alpha 2 ( $\alpha_2$ ) :**  
Haptoglobine,  
 $\alpha_2$  macroglobuline

*Présence d'un seul pic correspondant à la  
superposition de l'haptoglobine et de l' $\alpha_2$ -  
macroglobuline*



**Gamma ( $\gamma$ ) :**  
Immuglobulines

**Béta 1 ( $\beta_1$ ) :**  
Transferrine

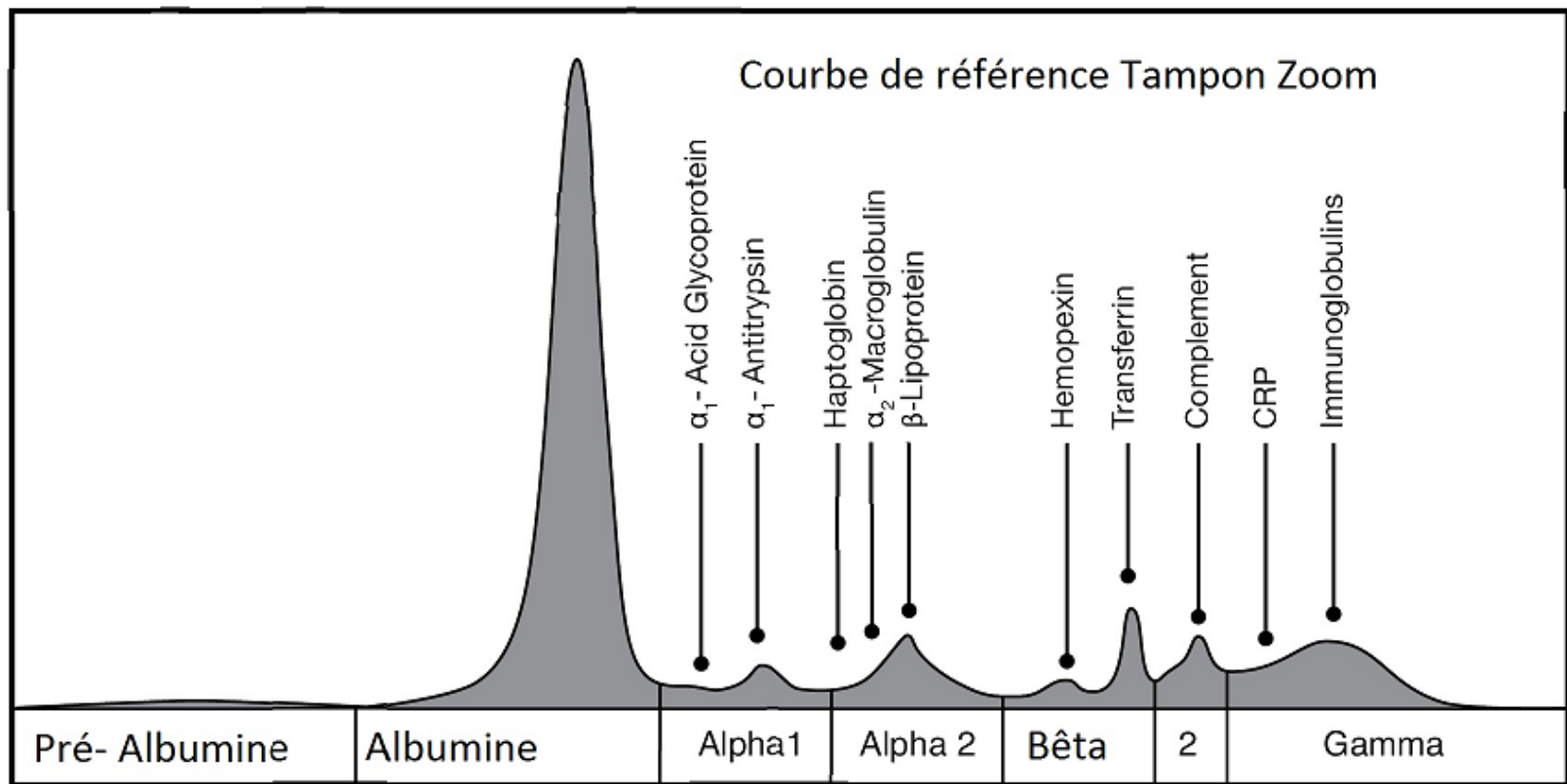
**Béta 2 ( $\beta_2$ ) :**  
C3 et C4 du complément,  
fibrinogène

# ELECTROPHORESES

ROLE DU BIOLOGISTE

## Réalisation pratique

### Electrophorèse capillaire



### Informations à prendre en compte pour l'interprétation :

- ✓ Informations clinico-biologiques :
  - Age du patient
  - Les antécédents du patient ainsi que son traitement éventuel et les renseignements cliniques (douleurs osseuses, perte de poids, ...)
  - Les autres analyses du bilan (anémie, VS augmentée, hypercalcémie, ...)
- ✓ Aspect global du protéinogramme
- ✓ Taux de protéines totales
- ✓ Alarmes sur les valeurs annoncées en % et en g/l
- ✓ Rapport Alb/Glob
- ✓ Aspect du sérum (Attention à l'hémolyse, sérum ictérique ou trouble)



# ELECTROPHORESES

## ROLE DU BIOLOGISTE

### Informations à prendre en compte pour l'interprétation :

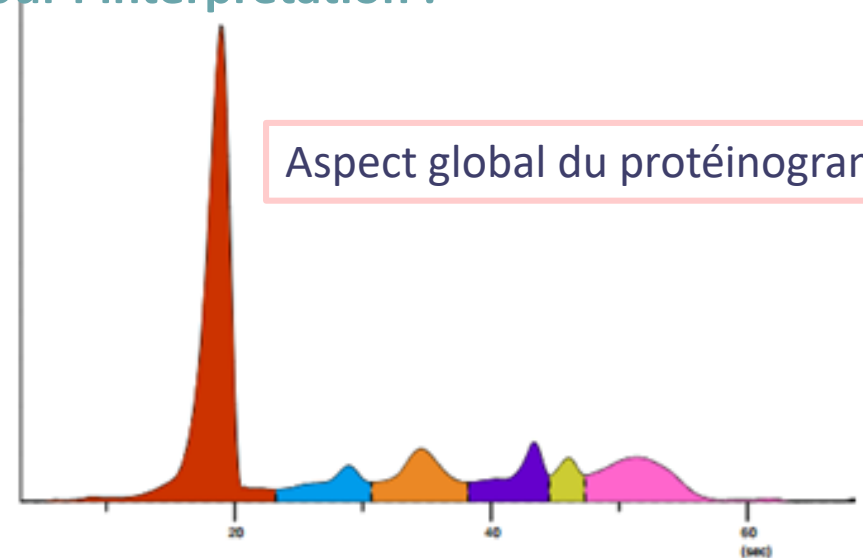
Protéines totales

Analyse densitométrique  
% chaque fraction

Concentration de  
chaque fraction avec les  
alarmes annoncées

Calcul du rapport  
Alb/Glob

Aspect global du protéinogramme



% Total Protein Conc. (g/L) Normales (g/L)

53.54%	38.01	35.00 ... 47.20
7.35%	5.22	2.50 ... 5.60
11.40%	8.10	4.40 ... 8.70
9.12%	6.48	3.60 ... 6.70
4.55%	3.23	1.50 ... 5.60
14.04%	9.97	6.00 ... 12.60

71.00

1.15

# ELECTROPHORESES

VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES



## Les fractions

# ELECTROPHORESES

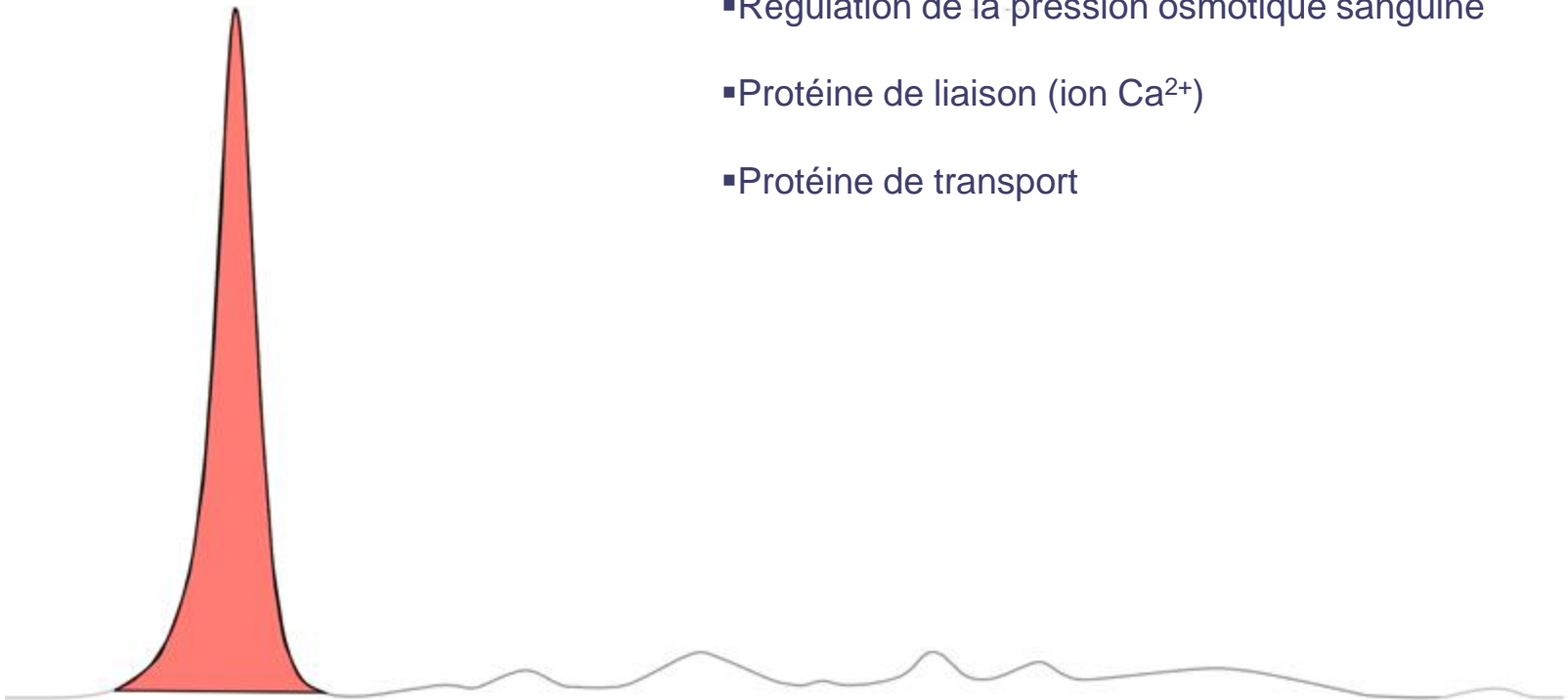
VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

## ALBUMINE

Albumine

Fonction

- Régulation de la pression osmotique sanguine
- Protéine de liaison (ion  $\text{Ca}^{2+}$ )
- Protéine de transport



# ELECTROPHORESES

## VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

### ALBUMINE

#### **Hypo albuminémie < 35 g/l** (sévère si < 25 g/l)

L'albumine ayant une origine exclusivement hépatique la diminution de son taux relèvera toujours de l'un des 4 mécanismes suivants :

- ✓ Insuffisance d'apport : Dénutrition ou malnutrition protéique
- ✓ Diminution de sa synthèse : Cirrhose, maladie hépatique, inflammation
- ✓ Perte accrue de l'organisme : fuite urinaire (Syndrome néphrotique), digestive ou cutanée (brûlures étendue)
- ✓ Hypercatabolisme : Syndrome inflammatoire sévère, endocrinopathies acquises
- ✓ Grossesse

#### **Hyper albuminémie : > 45 g/l**

- ✓ Déshydratation
- ✓ Régime hyperprotéiné

#### **Modification qualitative de l'albumine**

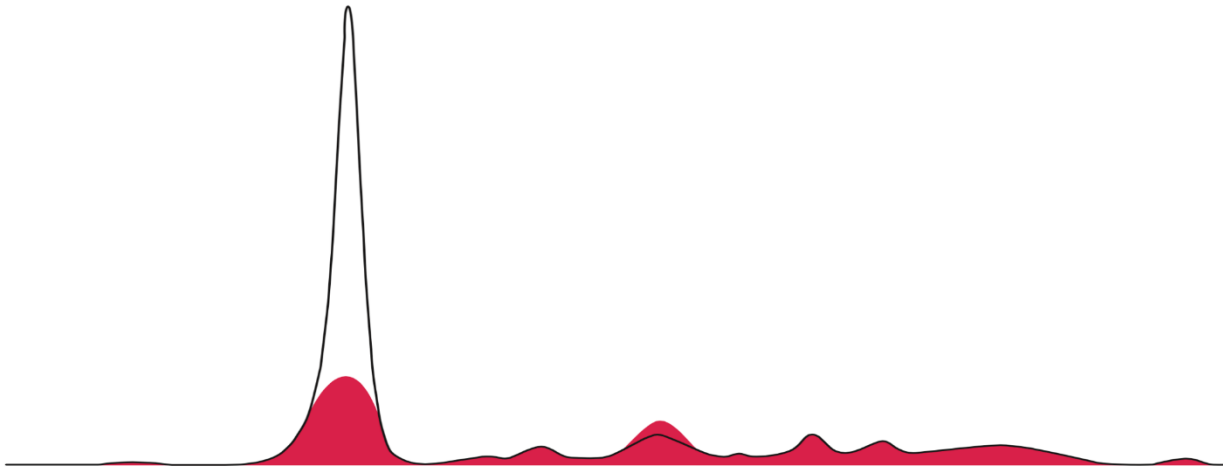
- ✓ Bisalbuminémie

# ELECTROPHORESES

VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

## ALBUMINE

**Analbuminémie congénitale** : absence quasi complète du pic (exceptionnelle)



# ELECTROPHORESES

## VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

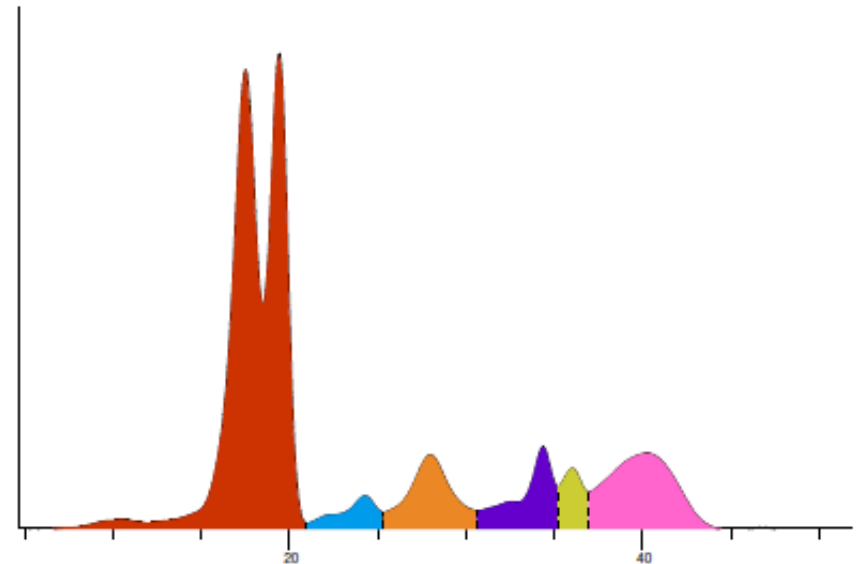
### ALBUMINE

#### Bisalbuminémie :

Mutation héréditaire (variant de l'albumine)

Bisalbuminémies acquises transitoires :

- Tt aux  $\beta$ lactamines à forte dose chez un IR
- Présence d'une fistule pancréatique



# ELECTROPHORESSES

## VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

### ALPHA 1 GLOBULINE

#### Composition

- Orosomucoïde
- Alpha-1-Antitrypsine
- Alpha-1-Antichymotrypsine
- Alpha-1-Lipoprotéine (HDL)
- Alpha-1-Foetoprotéine
- Vitamim D Binding Protein (DBP)
- Transcortine (protéine de liaison du cortisol)
- Protéine de liaison de la Thyroxine (TBG)



# ELECTROPHORESES

## VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

### ALPHA 1 GLOBULINE

#### Diminution : ++

- ✓ Déficit génétique (homo ou hétérozygote) en  $\alpha$ 1-antitrypsine
- ✓ Maladie hépatique sévère, dénutrition ou fuite protéique (en général associé à une baisse concomitante de l'albumine et de l' $\alpha$ 2 globuline)

#### Augmentation :

- ✓ Syndrome inflammatoire aiguë
- ✓ Inflammation chronique
- ✓ Grossesse



# ELECTROPHORESES

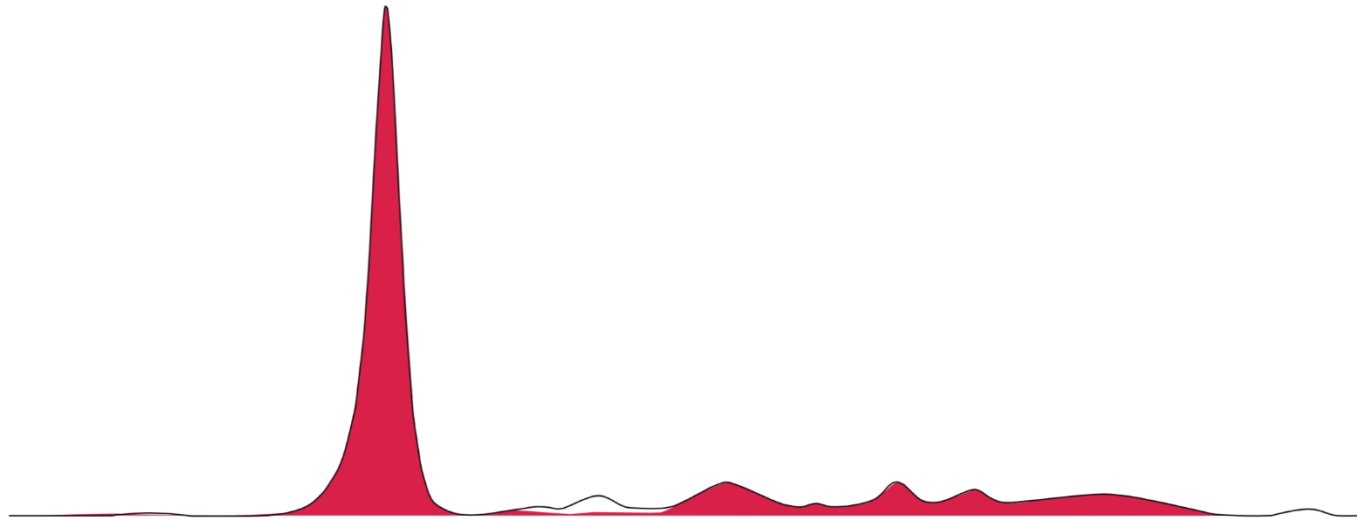
## VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

### ALPHA 1 GLOBULINE

#### Déficit génétique en $\alpha$ 1-antitrypsine

La diminution importante de cette fraction sera le témoin d'un déficit génétique homozygote en alpha-1 antitrypsine ou plus modéré chez les sujets hétérozygotes.

Ce déficit génétique est parfois associé à une atteinte hépatique chez l'enfant et pulmonaire chez l'adulte.



# ELECTROPHORESES

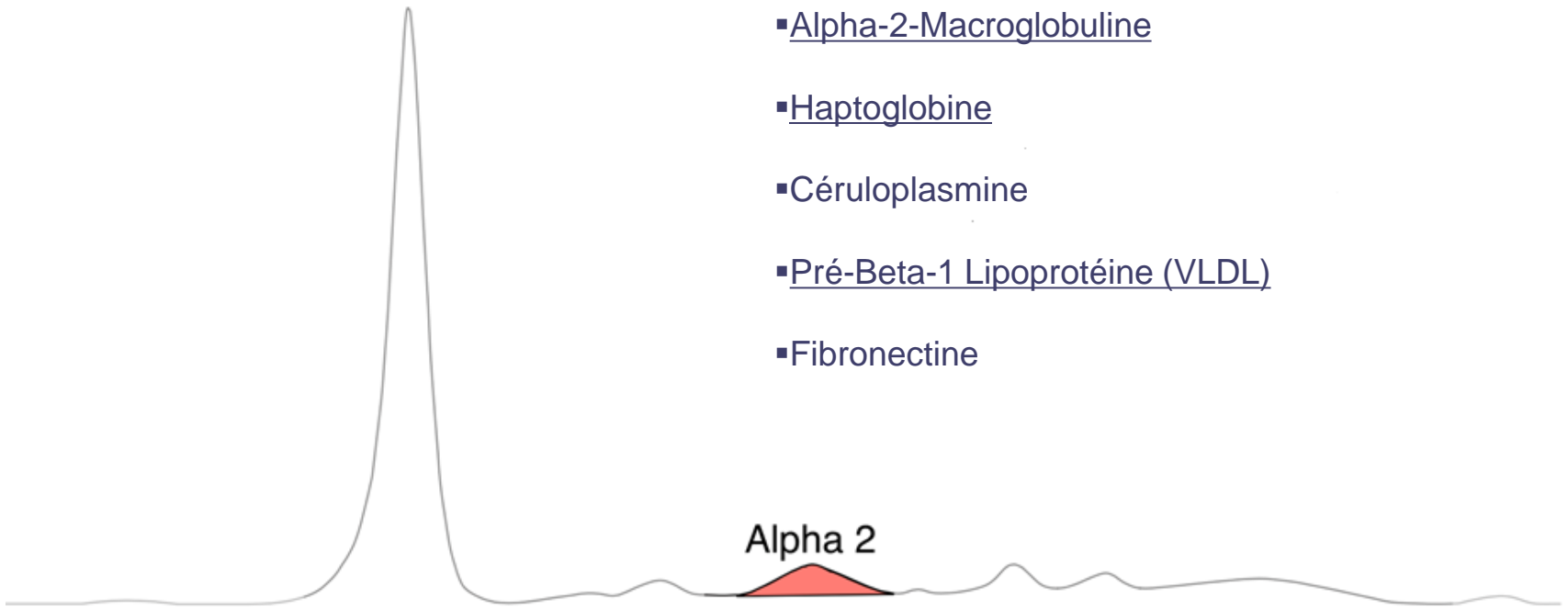
## VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

### ALPHA 2 GLOBULINE

#### Composition

- Alpha-2-Macroglobuline
- Haptoglobine
- Céruloplasmine
- Pré-Beta-1 Lipoprotéine (VLDL)
- Fibronectine

Alpha 2



# ELECTROPHORESES

## VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

### ALPHA 2 GLOBULINE

#### Diminution :

- ✓ Par insuffisance hépatocellulaire, dénutrition ou fuite protéique (en général associé à une baisse concomitante de l'albumine et de l' $\alpha_1$  globuline)
- ✓ Par hémolyse intravasculaire : effondrement de l'haptoglobine

#### Augmentation :

- ✓ Syndrome inflammatoire aigu ou chronique par augmentation de l'haptoglobine (associée à une hyper  $\alpha_1$  globulinémie)
- ✓ Syndrome néphrotique et maladie rénale par augmentation de la synthèse hépatique de l' $\alpha_2$  macroglobuline, de l'haptoglobuline et de la synthèse des LDL (associée à une hypoalbuminémie par fuite urinaire)
- ✓ Par augmentation du taux de l'apo B constitutive de la  $\beta$  lipoprotéine dans les hyperlipidémies
- ✓ Diabètes
- ✓ Grossesse

# ELECTROPHORESES

VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES



## Le syndrome inflammatoire

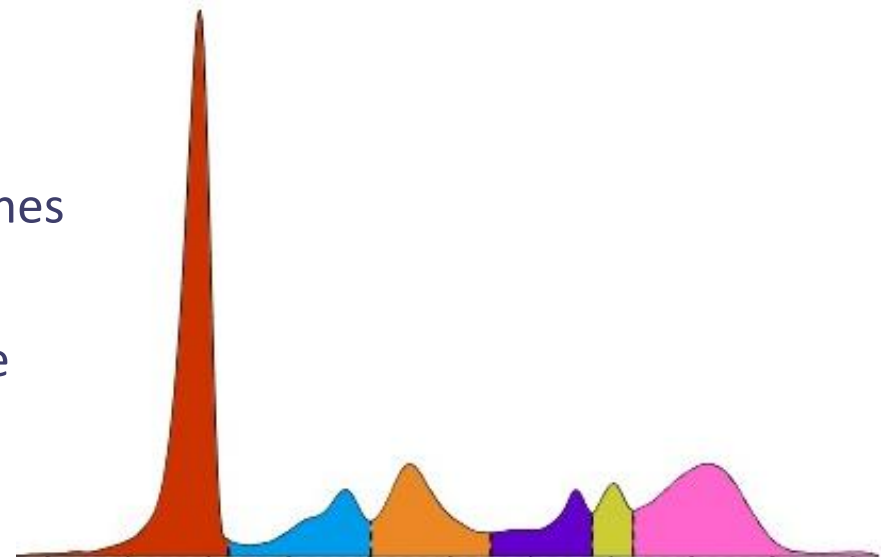
# ELECTROPHORESES

VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

## SYNDROME INFLAMMATOIRE - SIGNES BIOLOGIQUES

➤ Les signes biologiques du syndrome inflammatoire sont :

1. Une hyper albuminémie
2. Elévation de la fraction  $\alpha 1$  des globulines
3. Présence d'un pic en gamma globuline
4. Hyper  $\beta 2$  globulinémie
5. Augmentation des  $\alpha 2$  globulines



Fraction		Normales (g/L)
Albumine	32,07	35.00 ... 47.20
Alpha-1	7,94	2.50 ... 5.60
Alpha-2	10,94	4.40 ... 8.70
Beta-1	6,29	3.60 ... 6.70
Beta-2	6,19	1.50 ... 5.60
Gamma	12,50	6.00 ... 12.60

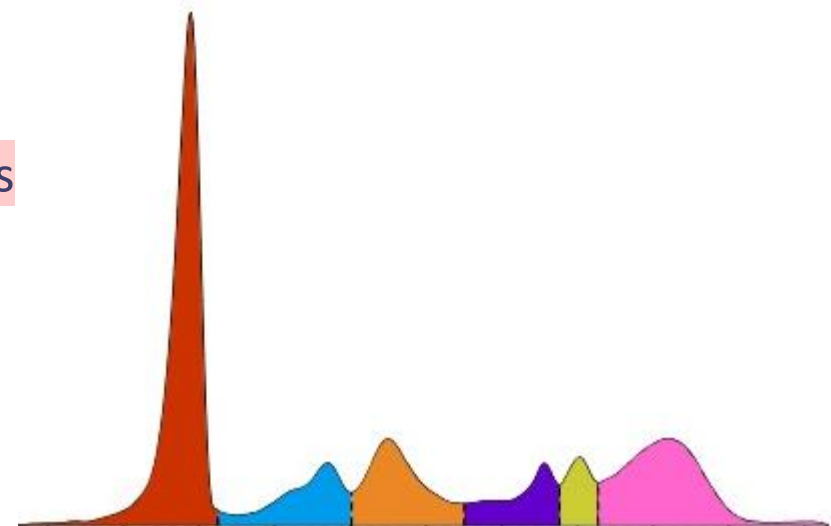
# ELECTROPHORESES

VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

## SYNDROME INFLAMMATOIRE - SIGNES BIOLOGIQUES

➤ Les signes biologiques du syndrome inflammatoire sont :

1. Une hyper albuminémie
2. Elévation de la fraction  $\alpha 1$  des globulines
3. Présence d'un pic en gamma globuline
4. Hyper  $\beta 2$  globulinémie
5. Augmentation des  $\alpha 2$  globulines



Fraction		Normales (g/L)
Albumine	32,07	35.00 ... 47.20
Alpha-1	7,94	2.50 ... 5.60
Alpha-2	10,94	4.40 ... 8.70
Beta-1	6,29	3.60 ... 6.70
Beta-2	6,19	1.50 ... 5.60
Gamma	12,50	6.00 ... 12.60

# ELECTROPHORESES

## VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

### SYNDROME INFLAMMATOIRE - SIGNES BIOLOGIQUES INTERPRETATION

Les signes biologiques du syndrome inflammatoire sont : réponse 2 4 et 5

- Une hypoalbuminémie peut être présente lors des syndromes inflammatoires sévères.
- L'élévation de la fraction  $\alpha_1$  (Orosomucoïde) est observée lors d'un processus inflammatoire à son début,
- Tandis que l'augmentation des  $\alpha_2$  (Haptoglobine) évoque un syndrome inflammatoire constitué.
- L'hyper  $\beta_2$  globulinémie est secondaire à l'hyper complémentémie C3.
- CRP (cinétique rapide) / fibrinogène (cinétique lente)

	6H	12H	1 Jour	2-3 jours	1 Semaine
CRP	+	++	+++	++	+
Oroso ( $\alpha_1$ )		+	++	+++	++
Hapto ( $\alpha_2$ )		+	+	+++	+
Fibrinogène			+	++	+

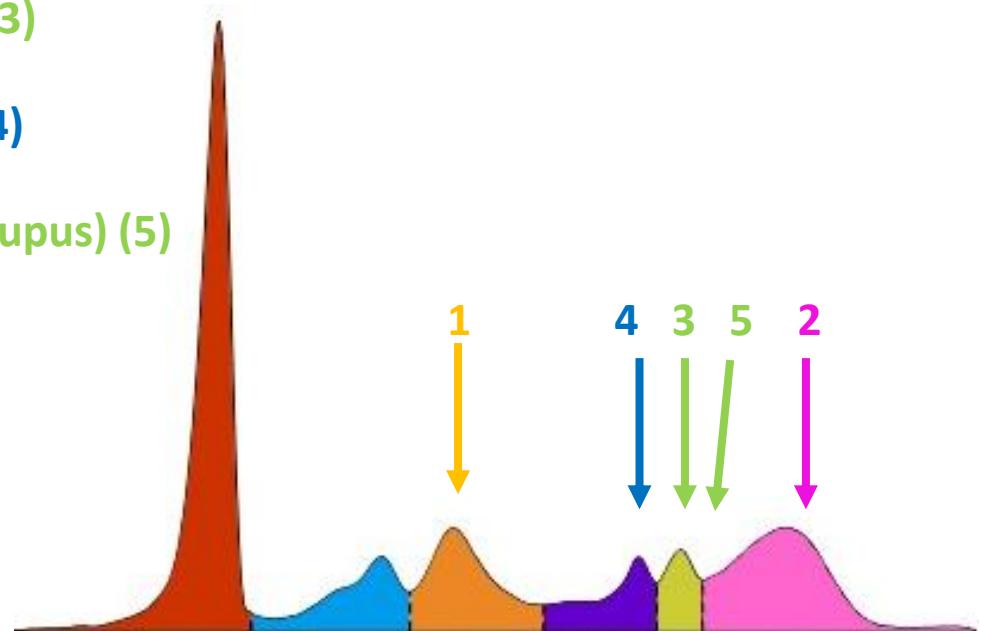
# ELECTROPHORESES

VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

## SYNDROME INFLAMMATOIRE - SIGNES BIOLOGIQUES

- Haptoglobine abaissée en cas d'hémolyse (1)
- CRP peu augmentée sur poussée lupique (2)
- Fibrinogène abaissé en cas de CIVD (3)
- Ferritine normale si carence en fer (4)
- Complément peut être consommé (lupus) (5)

Il existe de nombreuses situations cliniques sans modifications apparentes de l'EPS





# ELECTROPHORESES

VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

## SYNDROME INFLAMMATOIRE - SIGNES BIOLOGIQUES

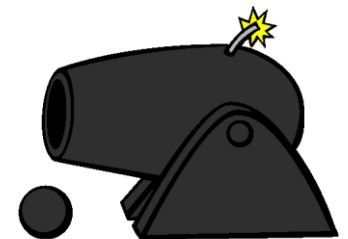
### Cependant :

Lorsque la pathologie investiguée ou connue est une maladie infectieuse ou inflammatoire, une malnutrition ou une maladie hépatique

- Il y a des tests diagnostiques plus sensibles et spécifiques que l'EPS
- L' EPS ajoute peu d'information supplémentaire pour ces états cliniques

Aussi l'EPS n'est pas un outil nécessaire au diagnostique et au suivi de la majorité de pathologies suivantes :

- Maladies inflammatoires
- Connectivites (MICI, LED et maladies apparentées...)
- Infections
- Malnutrition
- Maladies hépatiques chroniques



En 2019, faire une électrophorèse des protéines sériques dans un contexte infectieux, inflammatoire, d'un bilan nutritionnel ou d'un contexte de maladie hépatique revient à demander un scan corporel pour une céphalée !

# ELECTROPHORESES

VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES



## Cas clinique 1

# ELECTROPHORESES

## VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

### Cas clinique 1

*M. D. 54 ans, suivi pour des polypes vésicaux revient en consultation pour œdème des membres inférieures, fièvre*

➤ Vous décidez de vérifiez le bilan biologique par :

1. NFP
2. Ionogramme
3. Créatininémie
4. Recherche de protéinurie
5. ECBU
6. Électrophorèse des protéines sériques
7. Glycémie

Que faites vous ?

# ELECTROPHORESES

## VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

### Cas clinique 1

*M. D. 54 ans, suivi pour des polypes vésicaux revient en consultation pour œdème des membres inférieures, fièvre*

➤ Vous décidez de vérifiez le bilan biologique par :

1. NFP
2. Ionogramme
3. Créatininémie
4. Recherche de protéinurie
5. ECBU
6. Électrophorèse des protéines sériques
7. Glycémie

Que faites vous ?

# ELECTROPHORESES

VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

## Cas clinique 1 : Résultats du laboratoire

*M. D. 54 ans, suivi pour des polypes vésicaux revient en consultation pour œdème des membres inférieures, fièvre*

Hb = 15,6 g/dL (13,5 –17,5)

VS 41

CRP 5,22 mg/l (<5)

Iono normal

Créat = 10, 1 mg/l (6-11)

Pas d'insuffisance hépatocellulaire

Protéinurie = 9,17 g/l ↑↑

Bilan biologique

# ELECTROPHORESES

## VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

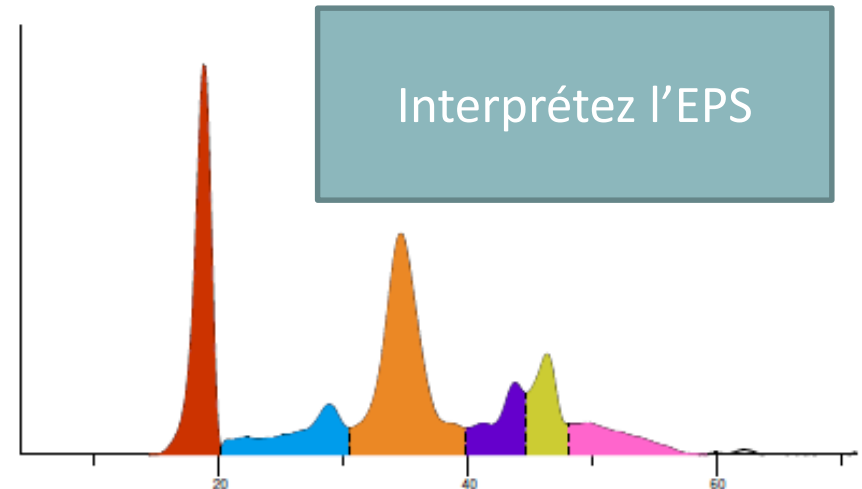
### Cas clinique 1

#### Résultats du laboratoire :

Protéinurie = 9,17 g/l ↑↑

➤ Quels commentaires proposez vous ?

1. Hypoalbuminémie
2. Elévation  $\beta 2$  globulines
3. Syndrome inflammatoire
4. Augmentation des  $\alpha 1$  globulines
5. Hypogammaglobulinémie
6. Hypoprotidémie sévère
7.  $\beta 2 > \beta 1$
8. Augmentation des  $\alpha 2$  globulines



Fraction	%	Total Protein Conc. (g/L)	Normales (g/L)
Albumine	26.30%	10.78 B	35.00 ... 47.20
Alpha-1	10.93%	4.48	2.50 ... 5.60
Alpha-2	35.50%	14.55 H	4.40 ... 8.70
Beta-1	9.20%	3.77	3.60 ... 6.70
Beta-2	9.97%	4.09	1.50 ... 5.60
Gamma	8.11%	3.32 B	6.00 ... 12.60
		41.00	

# ELECTROPHORESES

## VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

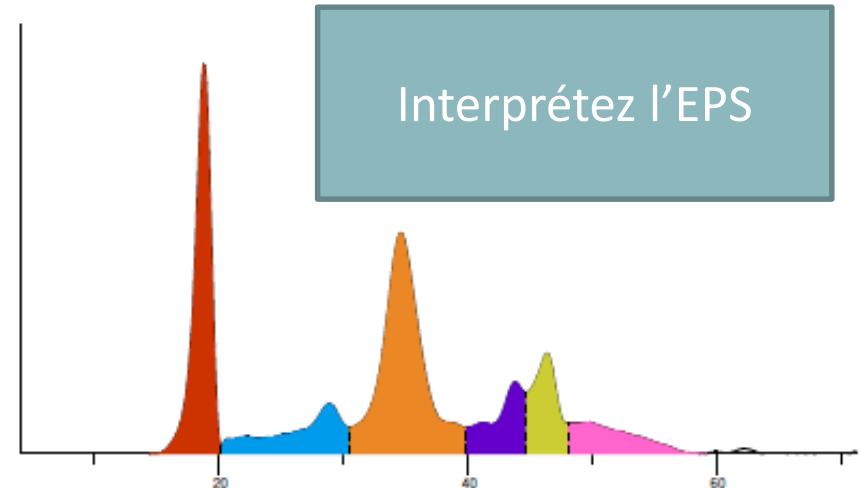
### Cas clinique 1

#### Résultats du laboratoire :

Protéinurie = 9,17 g/l ↑↑

➤ Quel commentaire proposez vous ?

1. Hypoalbuminémie
2. Elévation  $\beta 2$  globulines
3. Syndrome inflammatoire
4. Augmentation des  $\alpha 1$  globulines
5. Hypogammaglobulinémie
6. Hypoprotidémie sévère
7.  $\beta 2 > \beta 1$
8. Augmentation des  $\alpha 2$  globulines



Fraction	%	Total Protein Conc. (g/L)	Normales (g/L)
Albumine	26.30%	10.78 B	35.00 ... 47.20
Alpha-1	10.93%	4.48	2.50 ... 5.60
Alpha-2	35.50%	14.55 H	4.40 ... 8.70
Beta-1	9.20%	3.77	3.60 ... 6.70
Beta-2	9.97%	4.09	1.50 ... 5.60
Gamma	8.11%	3.32 B	6.00 ... 12.60
		41.00	

# ELECTROPHORESES

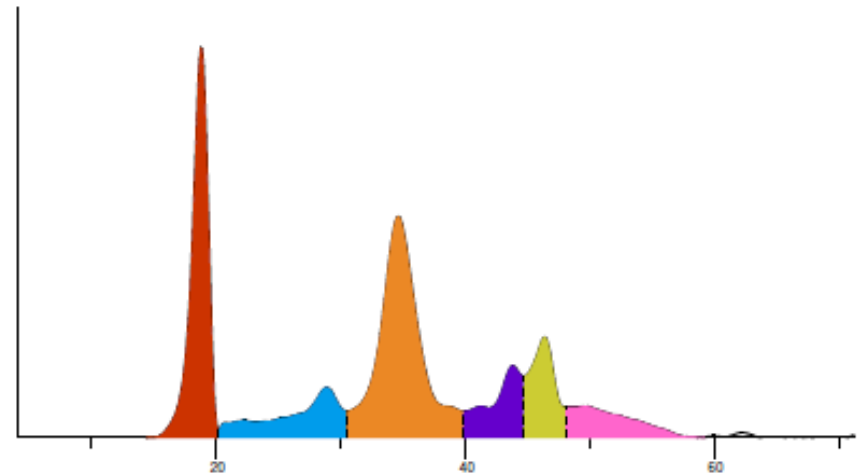
## VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

### Cas clinique 1 : interprétation

*M. D. 54 ans, suivi pour des polypes vésicaux revient en consultation pour œdème des membres inférieures, fièvre*

➤ Dans quel cas peut-on observer ce type de tracé ?

1. Découverte fortuite de stigmates d'hémolyse intravasculaire
2. Syndrome inflammatoire
3. Insuffisance hépatocellulaire
4. Syndrome néphrotique





# ELECTROPHORESES

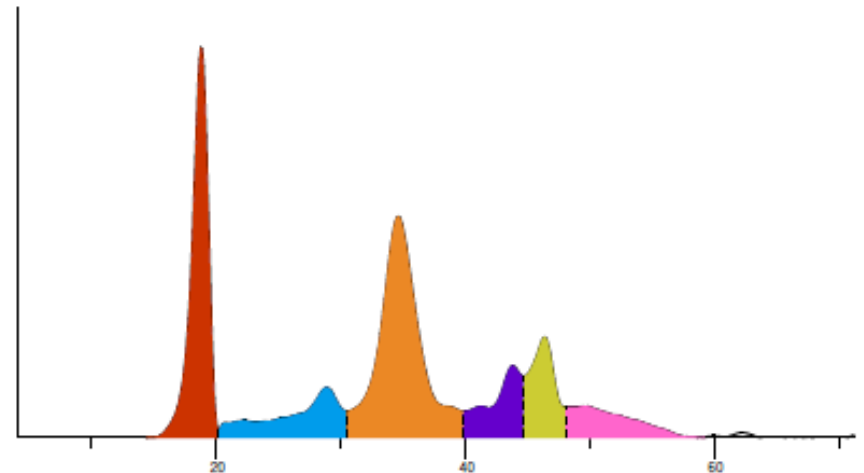
## VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

### Cas clinique 1 : interprétation

*M. D. 54 ans, suivi pour des polypes vésicaux revient en consultation pour œdème des membres inférieures, fièvre*

➤ Dans quel cas peut-on observer ce type de tracé ?

1. Découverte fortuite de stigmates d'hémolyse intravasculaire
2. Syndrome inflammatoire
3. Insuffisance hépatocellulaire
4. Syndrome néphrotique



# ELECTROPHORESES

VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

## Cas clinique 1 : interprétation

Dans quel cas peut-on observer ce type de tracé ? Réponse 4

**Diminution** de certaines fractions par **fuite glomérulaire** des molécules de petite taille:

↓ pré albumine

↓ albumine

↓  $\alpha$ 1 antitrypsine et orosomucoïde migrant en  $\alpha$ 1

↓ de la transferrine migrant en  $\beta$ 1

↓ des IgG migrant en  $\gamma$

**Augmentation de la synthèse** hépatique de macro protéines pour limiter la diminution de la pression oncotique et formation oedèmes.

↑  $\alpha$ 2 macroglobulines, haptoglobuline, de la synthèse des LDL migrant en  $\alpha$ 2.

# ELECTROPHORESES

## VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

### Cas clinique 1 : interprétation

- Le syndrome néphrotique est défini par l'association d'une protéinurie abondante  $> 3 \text{ g/l}$  et d'une hypoalbuminémie  $< 30 \text{ g/l}$
- Les complications aiguës les plus fréquentes sont les infections et les accidents thromboemboliques
- Les signes d'appels habituels associent la présence d'œdèmes et la détection d'une protéinurie à la bandelette urinaire.
- Ces signes doivent conduire le médecin généraliste à requérir une consultation de néphrologie rapidement voire en urgence en cas de complications aiguës.
- Le syndrome néphrotique peut être primitif ou secondaires à d'autres pathologies (diabète, amylose, lupus...)

# ELECTROPHORESES

VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES



## Cas clinique 2

# ELECTROPHORESES

## VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

### Cas clinique 2

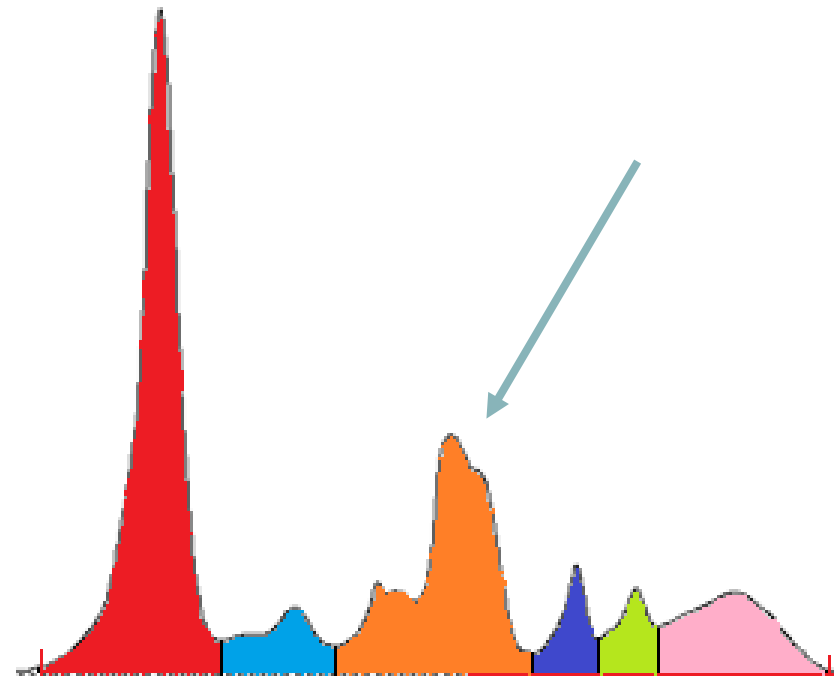
***M. S. 31 ans, hospitalisé en maladies infectieuses pour suivi d'une tuberculose disséminée.***

Une électrophorèse des protéines sériques est réalisée et montre une élévation des  $\alpha 2$ -globulines ainsi que la présence de 3 fractions dans la zone des  $\alpha 2$  globulines

EPS :

Protéines totales : 59,6 g/l

	g/l	%
Alb :	33,3 (38,0-47,6)	55,9
Alpha 1 :	3,3 (2,1-3,5)	5,6
Alpha 2 :	<b>10,1</b> (5,1-8,5)	17,0
Gamma :	6,2 (8,0-13,5)	10,4



# ELECTROPHORESES

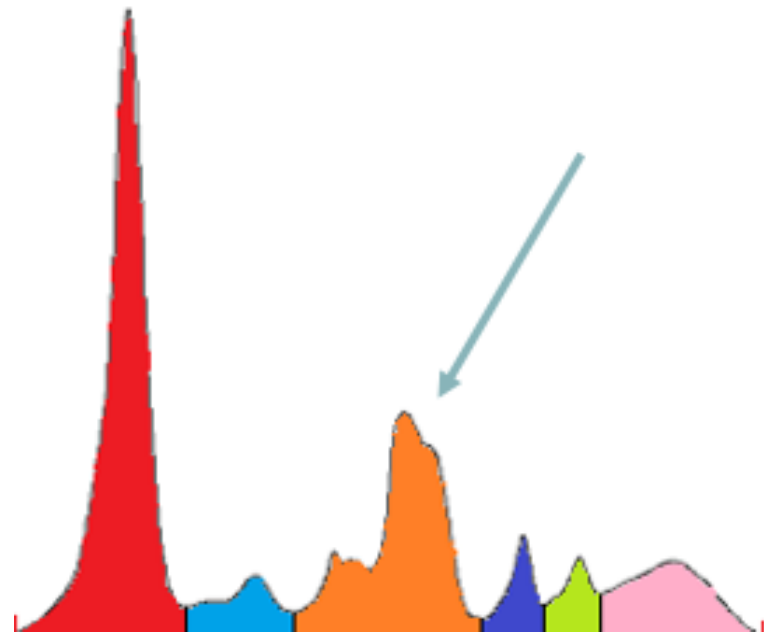
## VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

### Cas clinique 2

***M. S. 31 ans, hospitalisé en maladies infectieuses pour suivi d'une tuberculose disséminée.***

➤ Quelle analyse complémentaire devez vous demander au vu de l'EPS ?

- 1) Orosomucoïde
- 2)  $\alpha$ 2-macroglobuline
- 3) Immunotypage
- 4) C-réactive protéine
- 5) Haptoglobine



# ELECTROPHORESES

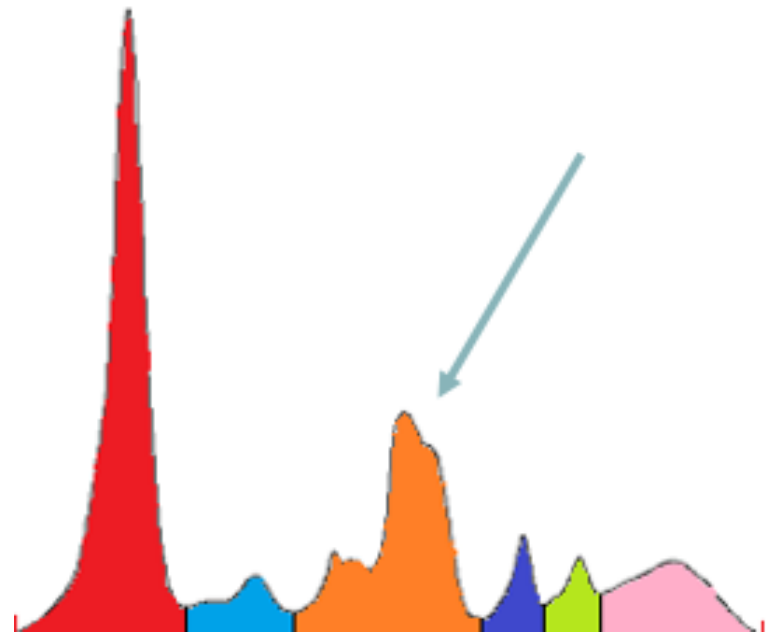
## VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

### Cas clinique 2

*M. S. 31 ans, hospitalisé en maladies infectieuses pour suivi d'une tuberculose disséminée.*

➤ Quelles analyses complémentaires devez vous demander au vu de l'EPS ?

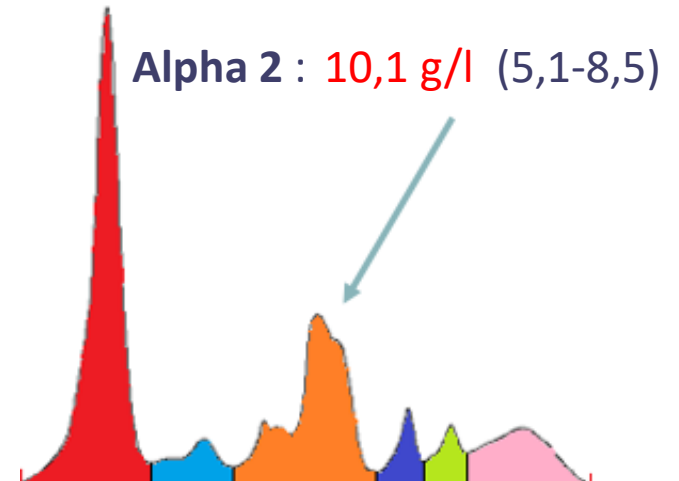
- 1) Orosomucoïde
- 2)  $\alpha$ 2-macroglobuline
- 3) Immunotypage
- 4) C-réactive protéine
- 5) Haptoglobine



# ELECTROPHORESES

## VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

### Cas clinique 2



Question : Quelles analyses complémentaires devez vous demander au vu de l'EPS ? Réponses 3 et 2

Réponse :

En l'absence de renseignements, une immunofixation doit être réalisée pour rechercher une éventuelle Ig monoclonale

Un dosage éventuel de l'  $\alpha$ 2-macroglobuline peut-être demandé



# ELECTROPHORESES

## VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

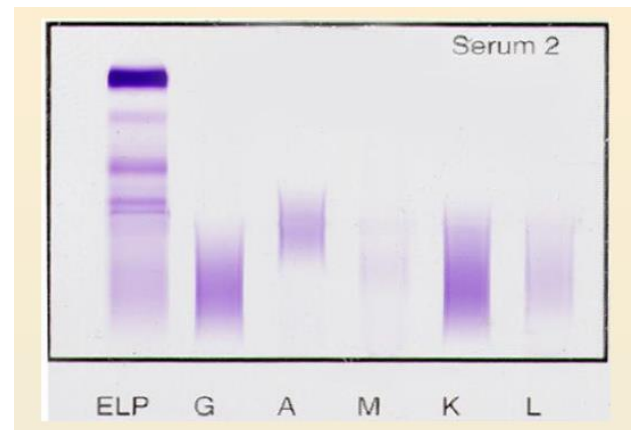
### Cas clinique 2

*M. S. 31 ans, hospitalisé en maladies infectieuses pour suivi d'une tuberculose disséminée.*

- Une IF est ajoutée par le biologiste :  
Elle montre une répartition polyclonale des Ig d'allure normale.

Réponse du laboratoire :

Absence d'anomalie monoclonale



# ELECTROPHORESES

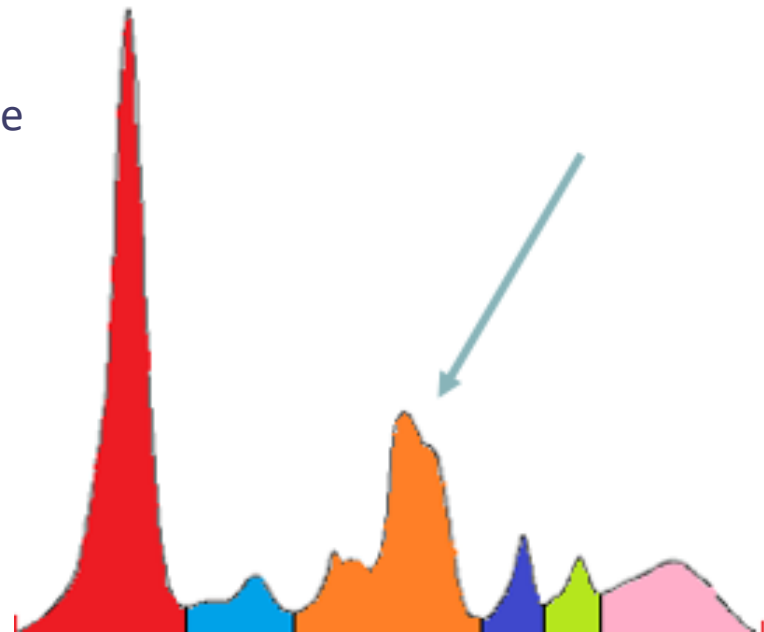
## VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

### Cas clinique 2

Réponse du laboratoire : Absence d'anomalie monoclonale

➤ A quoi correspond le 3<sup>ème</sup> pic observé en  $\alpha 2$  ?

1. Pic monoclonal
2. Interférence liée à la qualité du sérum
3. Interférence liée à un produit de contraste
4. Augmentation de l' $\alpha 2$  macroglobuline



# ELECTROPHORESES

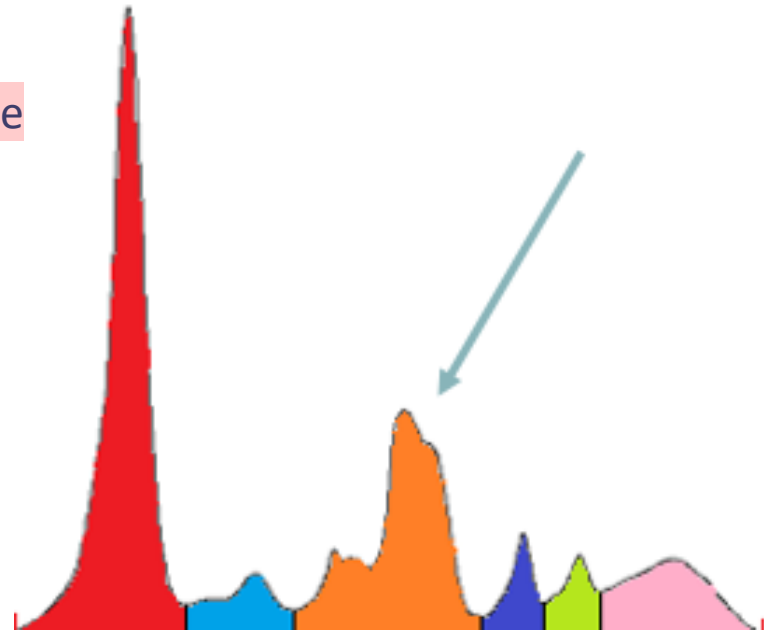
## VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

### Cas clinique 2

Réponse du laboratoire : Absence d'anomalie monoclonale

➤ A quoi correspond le 3<sup>ème</sup> pic observé en  $\alpha 2$  ?

1. Pic monoclonal
2. Interférence liée à la qualité du sérum
3. Interférence liée à un produit de contraste
4. Augmentation de l' $\alpha 2$  macroglobuline



# ELECTROPHORESES

## VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

### Cas clinique 2 : interprétation

*M. S. 31 ans, hospitalisé en maladies infectieuses pour suivi d'une tuberculose disséminée.*

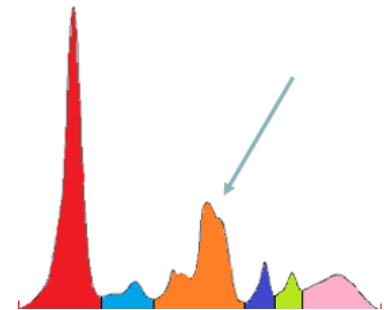
➤ A quoi correspond le 3<sup>ème</sup> pic observé en  $\alpha 2$  ?

Réponse :

La consultation du dossier clinique informatisé permet de voir que le patient a eu un scanner abdominopelvien avec injection dans les heures précédant le prélèvement sanguin.

L'anomalie observée sur le tracé correspond donc à **une interférence avec le produit de contraste** (Omnipaque) migrant en  $\alpha 2$ -globulines.

L'augmentation des  $\alpha 2$ -globulines étant liée au syndrome Inflammatoire.



# ELECTROPHORESES

## VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

### Cas clinique 2 : interprétation

➤ Quelle molécules peuvent interférer en  $\alpha 2$  en EPS ?

Les principaux produits de contraste sont répertoriés dans le tableau suivant :

Substance interférente	Localisation de l'anomalie sur EPS
UROGRAFIN	ALPHA 2
TELEBRIX	ALPHA 2
OMNIPAQUE	ALPHA 2
BILISCOPIN	PREALBUMINE
XENETIX	ALPHA 2
IOPAMIRON	ALPHA 2
ULTRAVIST	ALPHA 2
HEXABRIX	BETA
OPTIJECT	BETA
IOMERON	BETA

*Principaux produits de contraste interférant à l'EPS. Bossuyt X.*

# ELECTROPHORESES

## VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

### Cas clinique 2 : interprétation

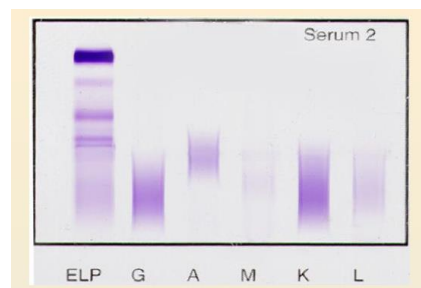
#### ➤ Comment s'affranchir de cette interférence ?

La demi-vie des produits de contraste est de l'ordre de 1 à 2h, En l'absence d'insuffisance rénale, ils sont éliminés dans leur quasi-totalité en 24h00.

Lors d'une imagerie avec injection, il est recommandé d'attendre au moins 24h00 avant de prescrire une EPS.

Dans le cas présent, l'IF normale permet d'écarter une éventuelle dysglobulinémie,

(A savoir : en gel d'agarose les produit de contraste n'interfèrent pas),



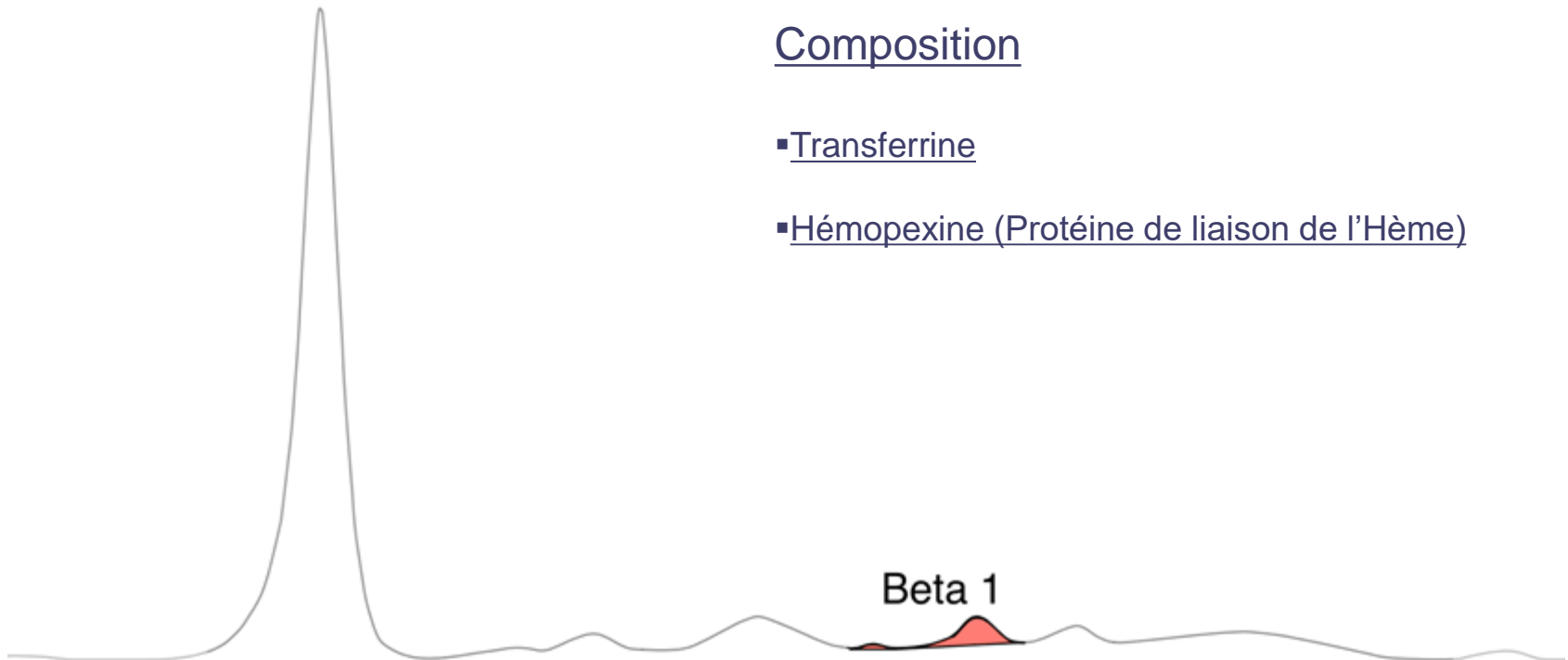
# ELECTROPHORESES

## VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

### BETA 1 GLOBULINES

#### Composition

- Transferrine
- Hémopexine (Protéine de liaison de l'Hème)



# ELECTROPHORESES

## VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

### BETA 1 GLOBULINES

#### Diminution :

- ✓ Par insuffisance hépatocellulaire, dénutrition ou fuite protéique (en rapport avec une diminution de la transferrine migrant en  $\beta 1$  globuline)

#### Augmentation :

- ✓ Causes non monoclonales :
  - Variants de la transferrine
  - Par hyper transferrinémie dans les anémies ferriprives très fréquentes
- ✓ Causes monoclonales : dans les myélomes à IgA ou IgM très importants
- ✓ Interférences :
  - Produits de contraste qui peuvent également migrer en  $\beta 1$
  - hémolyse importante *in vivo*

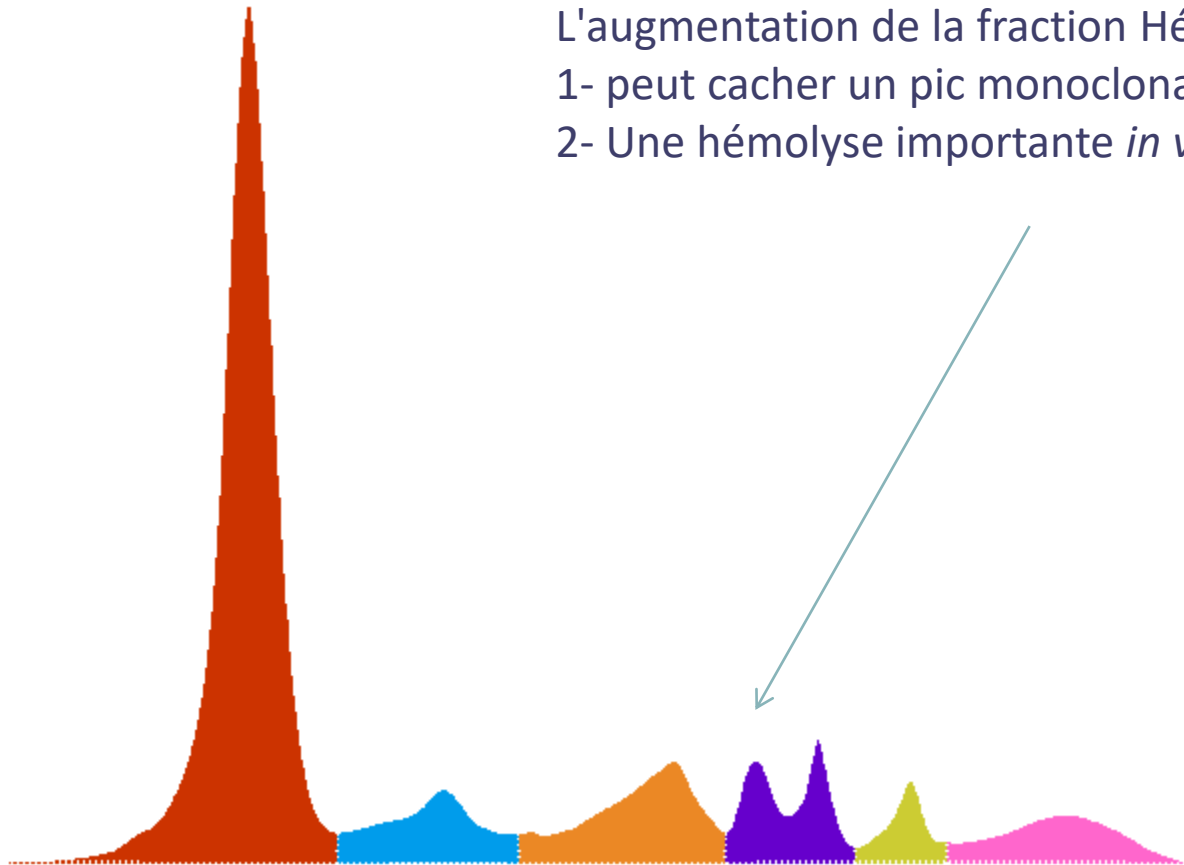


# ELECTROPHORESES

VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

## BETA 1 GLOBULINES

L'augmentation de la fraction Hémopexine :  
1- peut cacher un pic monoclonal discret d'IgA  
2- Une hémolyse importante *in vivo*



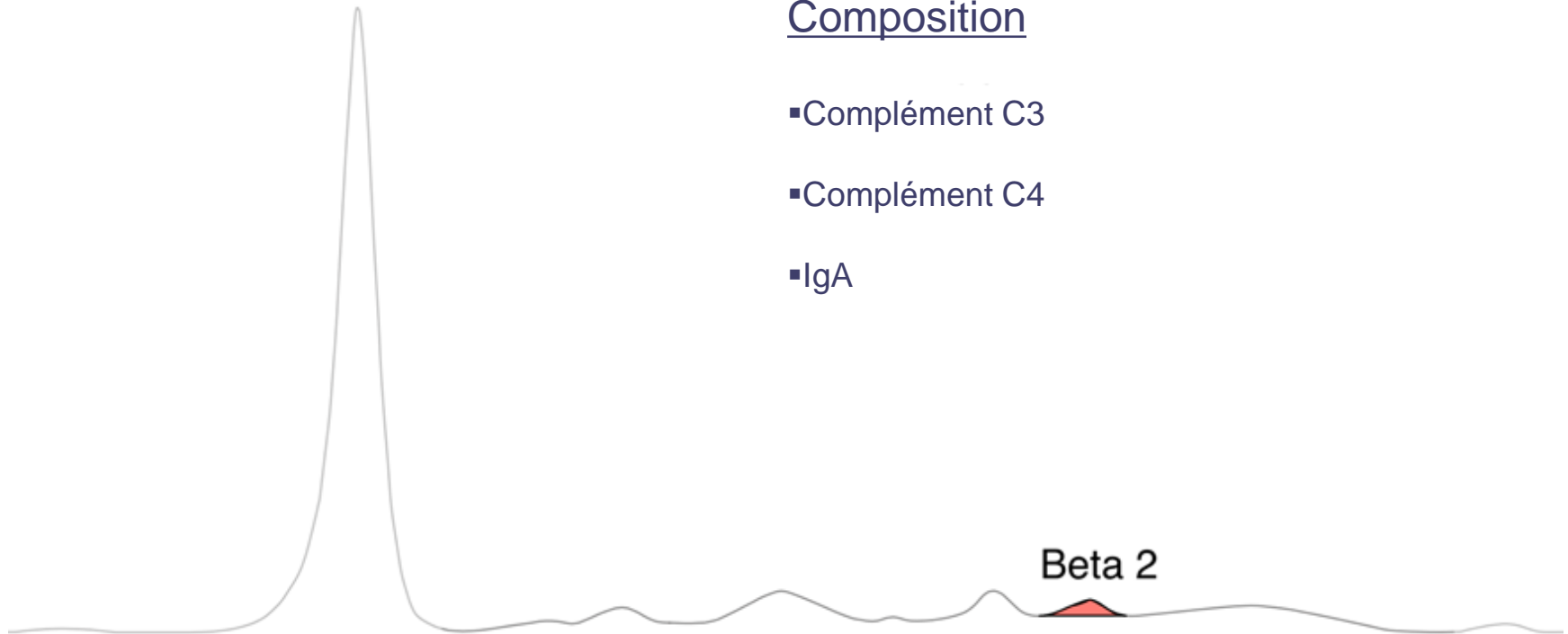
# ELECTROPHORESSES

VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

## BETA 2 GLOBULINES

### Composition

- Complément C3
- Complément C4
- IgA



# ELECTROPHORESES

## VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

### BETA 2 GLOBULINES

#### Diminution :

- ✓ Par dégradation du complément
- ✓ Par insuffisance hépatocellulaire ou fuite protéique (syndrome néphrotique)

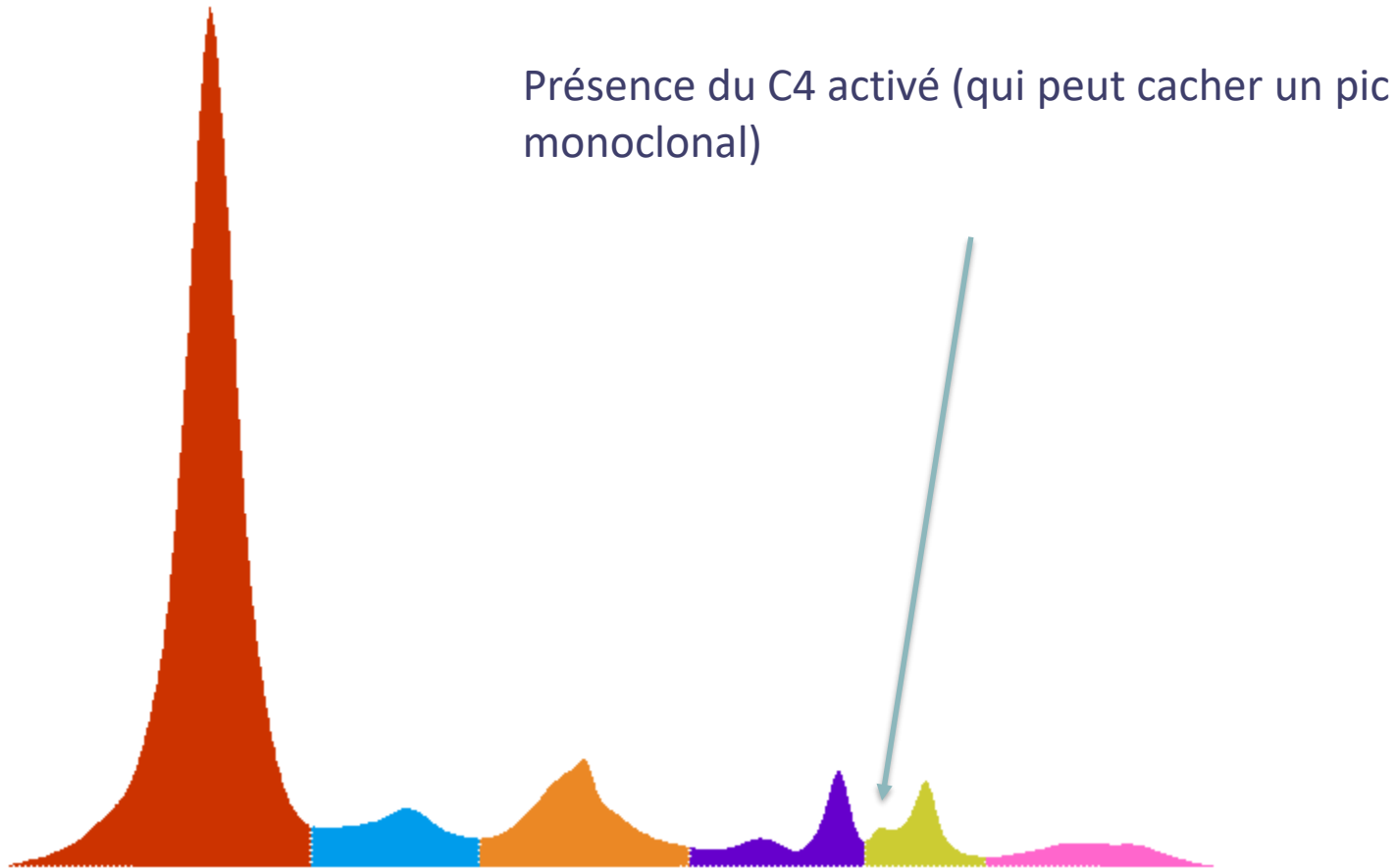
#### Augmentation :

- ✓ Par hyper complémentémie C3 d'origine inflammatoire (réponse en phase aiguë)
- ✓ Causes monoclonales : dans les myélomes à IgA ou IgG très importants, IgM monoclonale et myélome à chaînes légères
- ✓ Interférences :
  - Présence de fibrinogène *in vivo*
  - Présence du C4 activé

# ELECTROPHORESES

VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

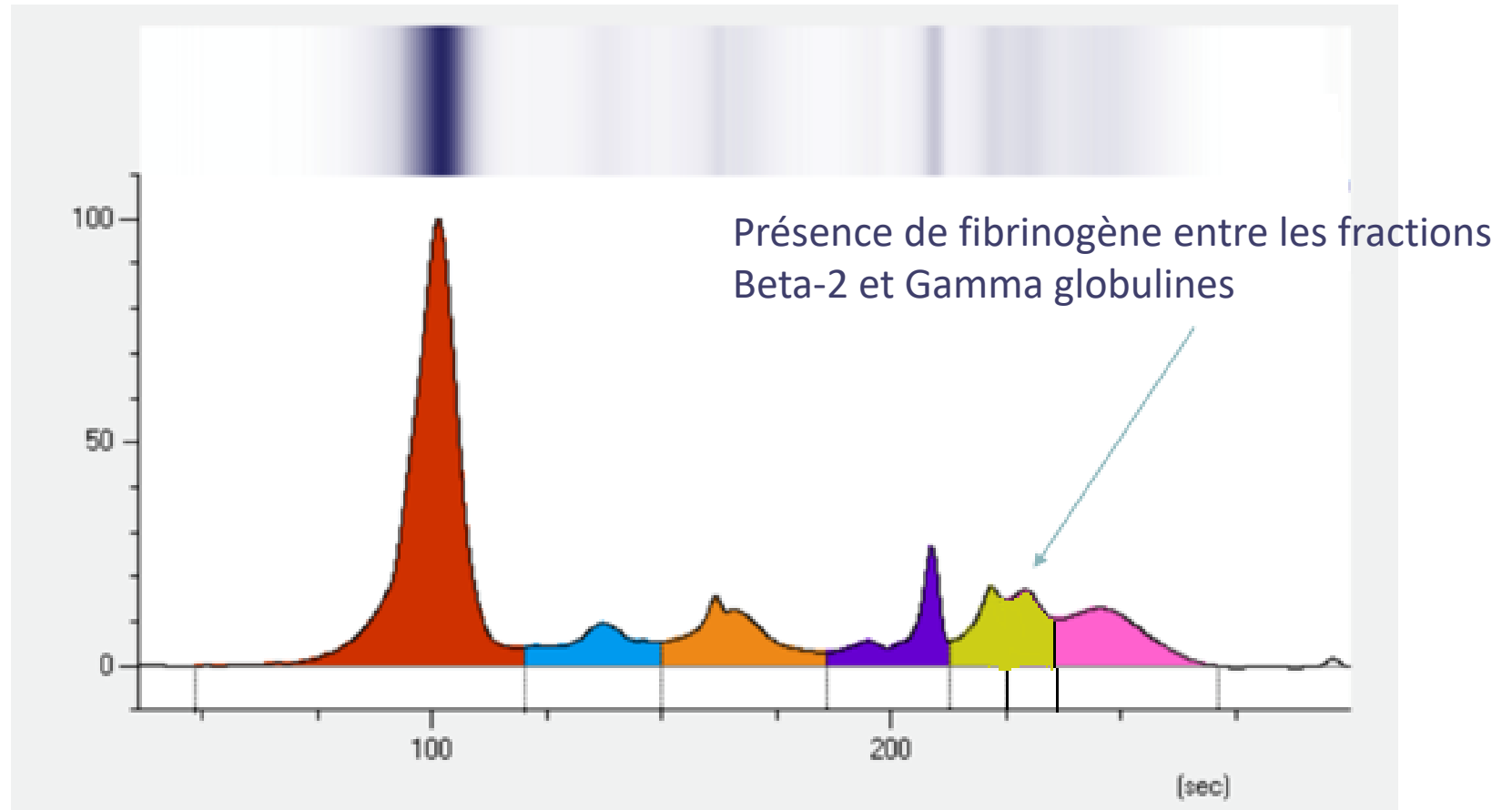
## BETA 2 GLOBULINES : INTERFERENCES



# ELECTROPHORESES

VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

## BETA 2 GLOBULINES : INTERFÉRENCES



# ELECTROPHORESES

VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES



## Cas clinique 3

# ELECTROPHORESES

## VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

### Cas clinique 3

***M. B. 72 ans vient vous consulter pour fièvre, arthralgies inflammatoires, asthénie, depuis plusieurs jours.***

Dans ce contexte vous lui prescrivez un bilan biologique :

GB : 3,6 G/l (4-10)

Hb = 11,4 g/dL (12,5 –15,5)

LDH = 534 U/L (208-378)

VS : 45

CRP normale

Bilan hépatique normal

Electrophorèse des protéines sériques :

# ELECTROPHORESES

## VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

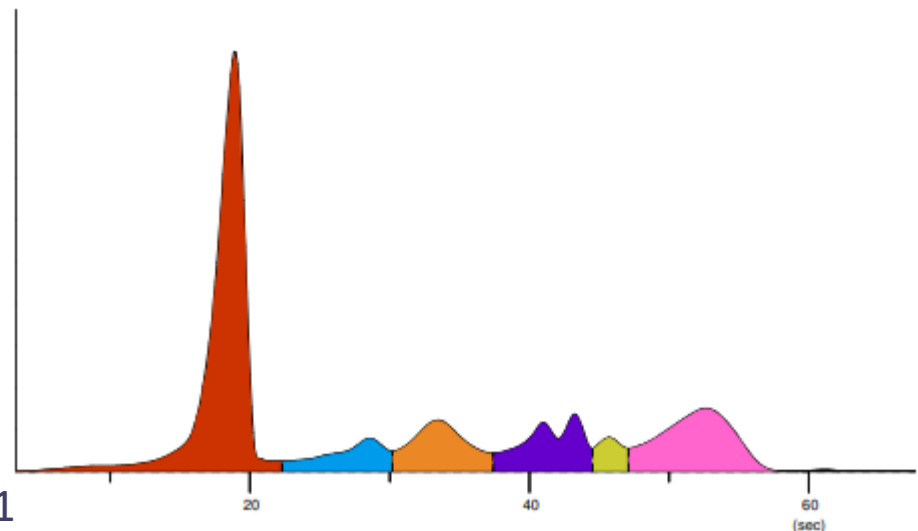
### Cas clinique 3

***M. B. 72 ans vient vous consulter pour fièvre, arthralgies inflammatoires, asthénie, depuis plusieurs jours.***

Une électrophorèse des protéines sériques est réalisée :

➤ Interprétez l'EPS :

1. Augmentation des  $\alpha 2$  globulines
2. Augmentation des  $\beta 1$  globulines
3. Hypergammaglobulinémie
4. Diminution des  $\beta 2$  globulines
5. Dédoublement de la fraction  $\beta 1$
6. Hypoalbuminémie
7. Présence d'un pic monoclonal en  $\beta 1$



Fraction	%	Total Protein Conc. (g/L)	Normales (g/L)
Albumine	48.92%	35.71	35.00 ... 47.20
Alpha-1	6.99%	5.11	2.50 ... 5.60
Alpha-2	11.19%	8.17	4.40 ... 8.70
Beta-1	11.48%	8.38 H	3.60 ... 6.70
Beta-2	3.37%	1.46 L	1.50 ... 5.60
Gamma	18.04%	12.17	6.00 ... 12.60
		73.00	



# ELECTROPHORESES

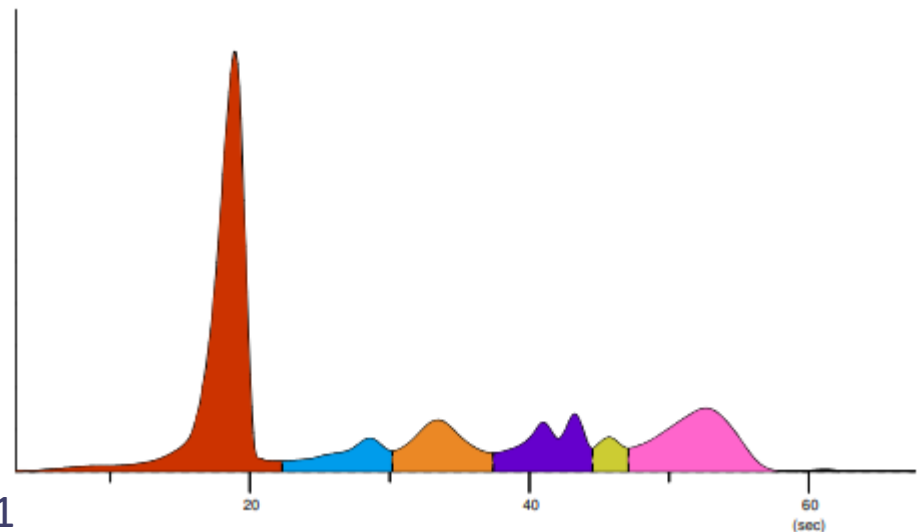
## VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

### Cas clinique 3

*M. B. 72 ans vient vous consulter pour fièvre, arthralgies inflammatoires, asthénie, depuis plusieurs jours.*

➤ Interprétez l'EPS :

1. Augmentation des  $\alpha 2$  globulines
2. Augmentation des  $\beta 1$  globulines
3. Hypergammaglobulinémie
4. Diminution des  $\beta 2$  globulines
5. Dédoublement de la fraction  $\beta 1$
6. Hypoalbuminémie
7. Présence d'un pic monoclonal en  $\beta 1$



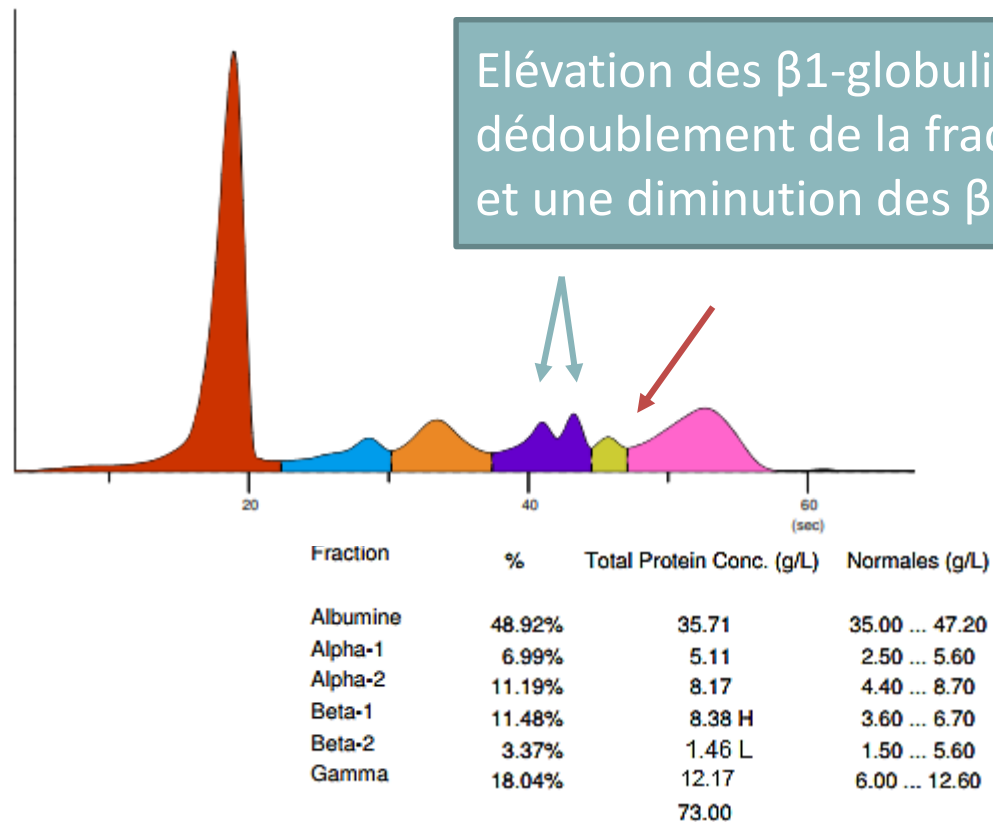
Fraction	%	Total Protein Conc. (g/L)	Normales (g/L)
Albumine	48.92%	35.71	35.00 ... 47.20
Alpha-1	6.99%	5.11	2.50 ... 5.60
Alpha-2	11.19%	8.17	4.40 ... 8.70
Beta-1	11.48%	8.38 H	3.60 ... 6.70
Beta-2	3.37%	1.46 L	1.50 ... 5.60
Gamma	18.04%	12.17	6.00 ... 12.60
		73.00	

# ELECTROPHORESES

## VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

### Cas clinique 3

*M. B. 72 ans vient vous consulter pour fièvre, arthralgies inflammatoires, asthénie, depuis plusieurs jours.*



# ELECTROPHORESES

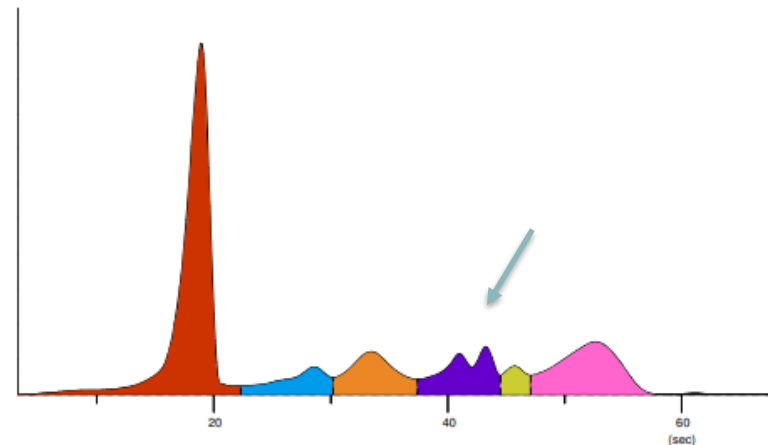
## VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

### Cas clinique 3

*M. B. 72 ans vient vous consulter pour fièvre, arthralgies inflammatoires, asthénie, depuis plusieurs jours.*

➤ Quelles analyses complémentaires prescrivez vous après analyse de l'élévation des  $\beta$ 1-globulines ?

- 1) Immunotypage
- 2) Transferrine
- 3) Ferritine
- 4) Fractions C3, C4 du complément
- 5) Chaînes légères libres



# ELECTROPHORESES

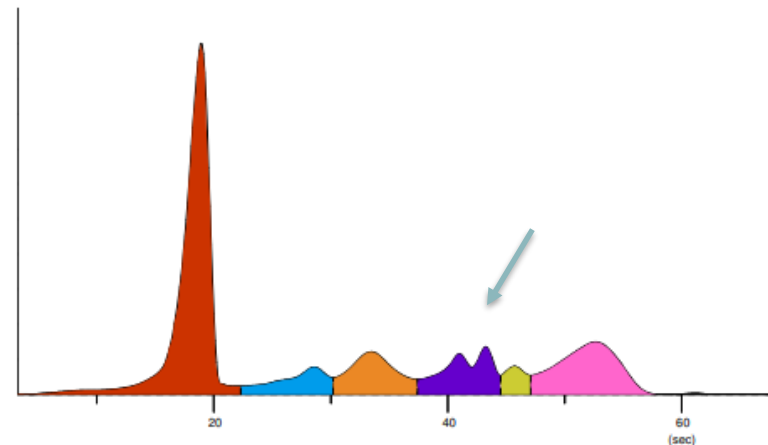
## VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

### Cas clinique 3

*M. B. 72 ans vient vous consulter pour fièvre, arthralgies inflammatoires, asthénie, depuis plusieurs jours.*

➤ Quelles analyses complémentaires prescrivez vous après analyse de l'élévation des  $\beta$ 1-globulines ?

- 1) Immunotypage
- 2) Transferrine
- 3) Ferritine
- 4) Fractions C3, C4 du complément
- 5) Chaînes légères libres



# ELECTROPHORESES

## VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

### Cas clinique 3 : interprétation

*M. B. 72 ans vient vous consulter pour fièvre, arthralgies inflammatoires, asthénie, depuis plusieurs jours.*

Quelles analyses complémentaires prescrivez vous après analyse de **l'élévation des  $\beta 1$ -globulines ?**

Réponses 1 et 3

Réponse :

- il convient d'évoquer une carence martiale

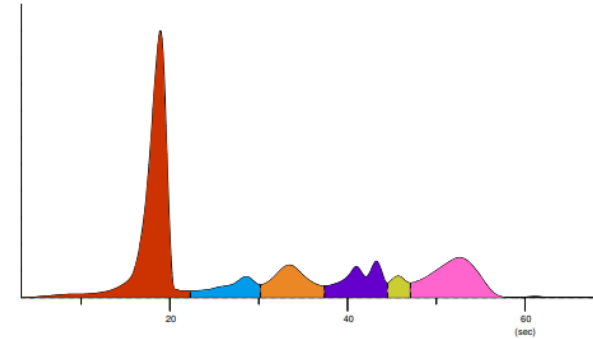
La transferrine migre en  $\beta 1$  et s'élève dans les carences martiales.  
et donc doser la ferritine :

Le résultat est = 8 ng/mL chez notre patient (valeurs de référence : 10 – 291)

- On peut également évoquer la présence d'un pic monoclonal : un immunotypage doit être réalisé pour vérifier l'absence d'IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE ou de chaînes légères libres ( en particulier si la ferritine avait été normale ou augmentée).

Le résultat est : absence d'anomalie monoclonale

- Le dédoublement de la fraction  $\beta 1$  peut-être lié à une hémolyse in vivo.



# ELECTROPHORESES

## VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

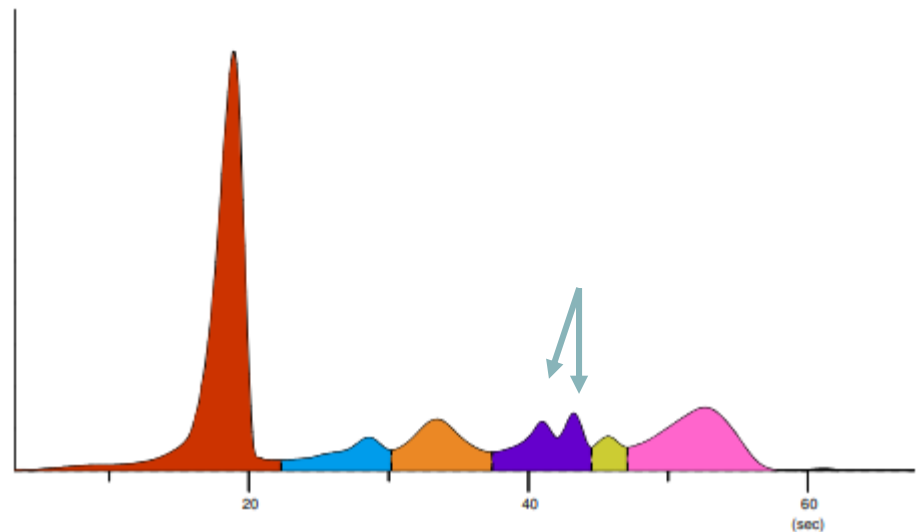
### Cas clinique 3 : interprétation

*M. B. 72 ans vient vous consulter pour fièvre, arthralgies inflammatoires, asthénie, depuis plusieurs jours.*

- Après examen de ces analyses complémentaires, quels commentaires proposez-vous ?

ferritine = 8 ng/mL (10 – 291)

1. Hypoalbuminémie
2. Hyper  $\beta$ 1 globulinémie
3. Syndrome inflammatoire
4. Augmentation des  $\alpha$ 1 globulines
5. Hypogammaglobulinémie
6.  $\beta$ 2 >  $\beta$ 1
7. Hypertransferrinémie



# ELECTROPHORESES

## VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

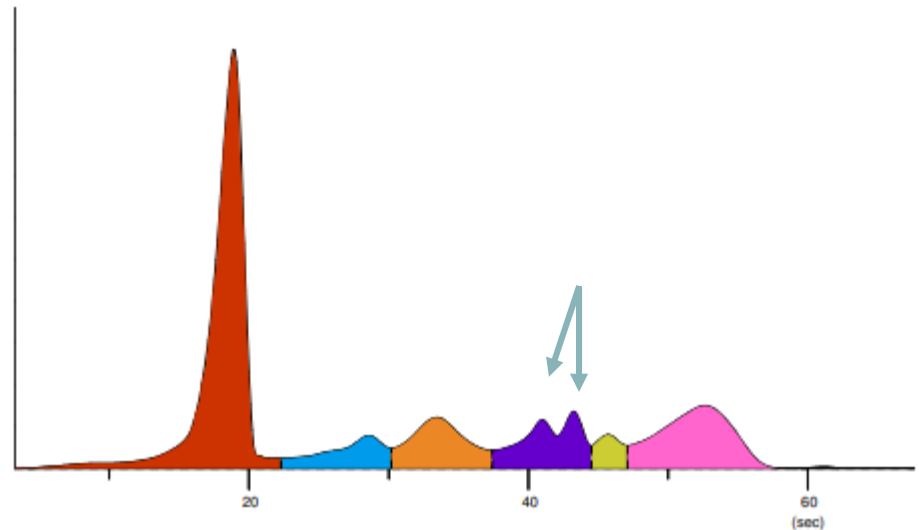
### Cas clinique 3 : interprétation

*M. B. 72 ans vient vous consulter pour fièvre, arthralgies inflammatoires, asthénie, depuis plusieurs jours.*

➤ Quels commentaires proposez-vous ?

ferritine = 8 ng/mL (10 – 291)

1. Hypoalbuminémie
2. Hyper  $\beta 1$  globulinémie
3. Syndrome inflammatoire
4. Augmentation des  $\alpha 1$  globulines
5. Hypogammaglobulinémie
6.  $\beta 2 > \beta 1$
7. Hypertransferrinémie



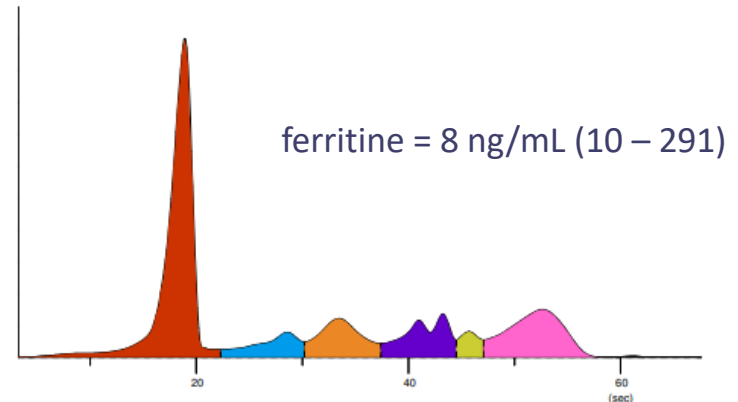
# ELECTROPHORESES

## VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

### Cas clinique 3 : interprétation

*M. B. 72 ans vient vous consulter pour fièvre, arthralgies inflammatoires, asthénie, depuis plusieurs jours.*

Quels commentaires proposez-vous ? Réponses 1 et 7



Réponse : le commentaire ajouté sur l'électrophorèse est le suivant : « Hyper  $\beta$ 1globulinémie, profil compatible avec une augmentation de la transferrine. A confirmer par un bilan martial et une recherche d'anémie. »

Le dosage de la ferritine peut-être ajouté par le biologiste.



# ELECTROPHORESES

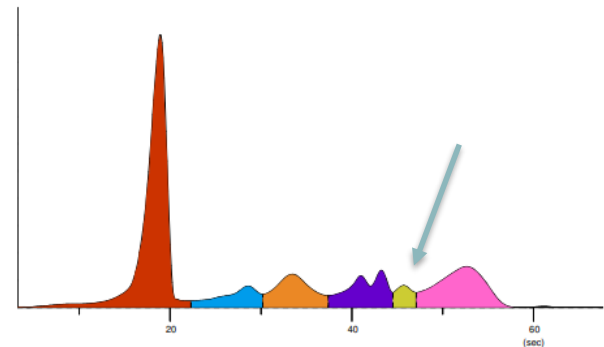
## VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

### Cas clinique 3

*M. B. 72 ans vient vous consulter pour fièvre, arthralgies inflammatoires, asthénie, depuis plusieurs jours.*

➤ Quelles analyses complémentaires prescrivez vous après analyse de la diminution des  $\beta$ 2-globulines ?

- 1) Immunotypage
- 2) Transferrine
- 3) IgA
- 4) Fractions C3, C4 du complément
- 5) Haptoglobine



# ELECTROPHORESES

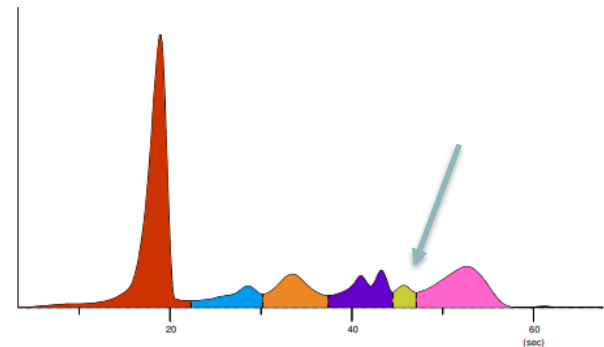
## VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

### Cas clinique 3

*M. B. 72 ans vient vous consulter pour fièvre, arthralgies inflammatoires, asthénie, depuis plusieurs jours.*

➤ Quelles analyses complémentaires prescrivez vous après analyse de la diminution des  $\beta$ 2-globulines ?

- 1) Immunotypage
- 2) Transferrine
- 3) IgA
- 4) Fractions C3, C4 du complément
- 5) Haptoglobine



# ELECTROPHORESES

## VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

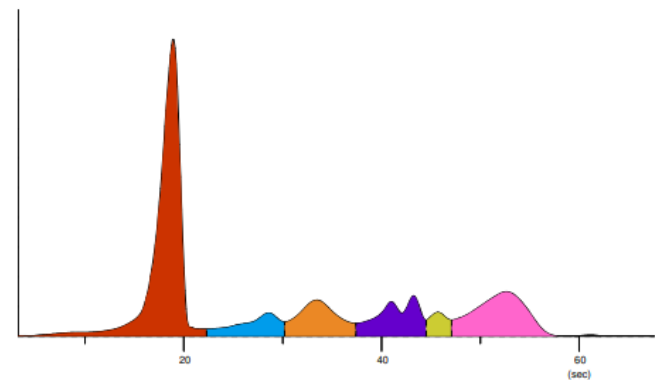
### Cas clinique 3 : interprétation

*M. B. 72 ans vient vous consulter pour fièvre, arthralgies inflammatoires, asthénie, depuis plusieurs jours.*

Quelle analyse complémentaire demandez-vous en premier au vue de la **diminution des  $\beta$ 2-globulines** ? Réponse 4

Réponse : En effet, en  $\beta$ 2, migrent le C3, les IgA, les IgM.

Les résultats sont C3 = 0,57 g/L (0,9 – 1,8) et C4 = indosable (0,1 – 0,4).



# ELECTROPHORESES

## VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

### Cas clinique 3

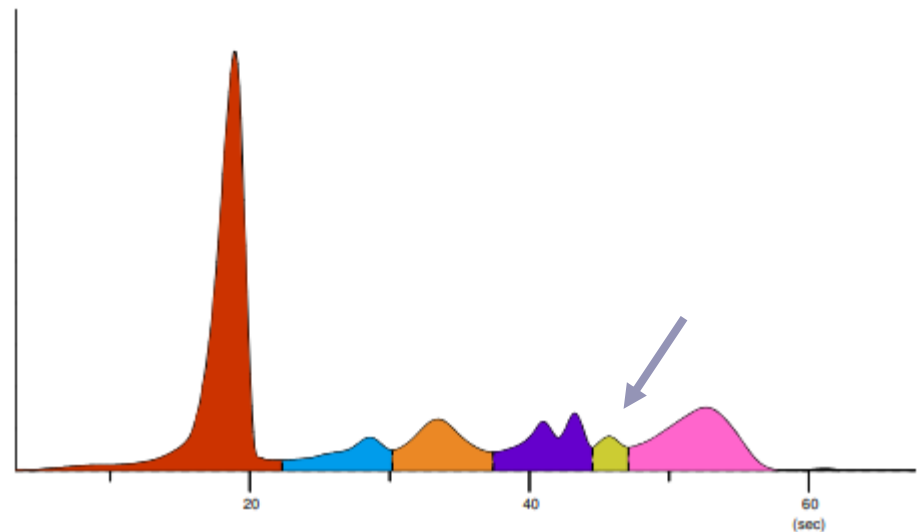
***M. B. 72 ans vient vous consulter pour fièvre, arthralgies inflammatoires, asthénie, depuis plusieurs jours.***

➤ Quels commentaires proposez-vous ?

C3 = 0,57 g/L (0,9 – 1,8)

C4 = indosable (0,1 – 0,4)

1. Hypoalbuminémie
2. Hyper  $\beta$ 1 globulinémie
3. Hypo  $\beta$ 2 globulinémie
4. Hypergammaglobulinémie
5. Hypocomplémentémie
6.  $\beta$ 2 >  $\beta$ 1
7. Hypertransferrinémie



# ELECTROPHORESES

## VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

### Cas clinique 3

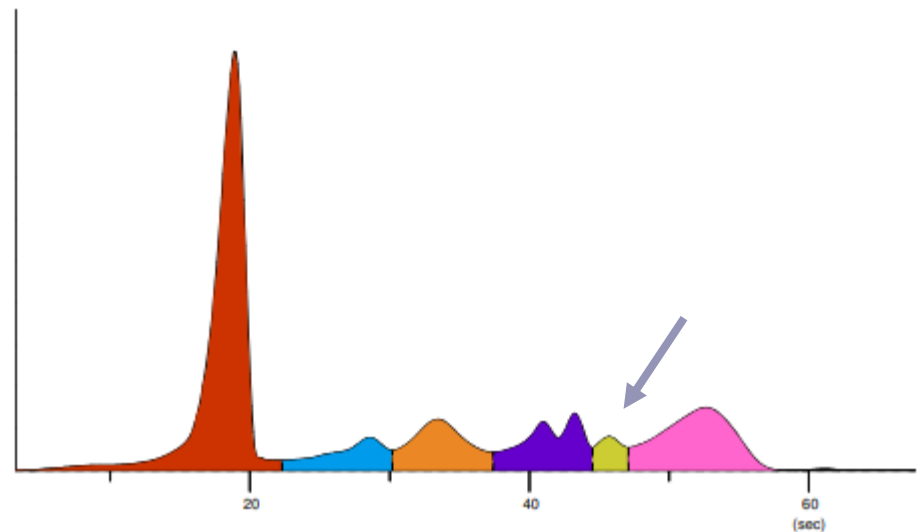
*M. B. 72 ans vient vous consulter pour fièvre, arthralgies inflammatoires, asthénie, depuis plusieurs jours.*

➤ Quels commentaires proposez-vous ?

C3 = 0,57 g/L (0,9 – 1,8)

C4 = indosable (0,1 – 0,4)

1. Hypoalbuminémie
2. Hyper  $\beta$ 1 globulinémie
3. Hypo  $\beta$ 2 globulinémie
4. Hypergammaglobulinémie
5. Hypocomplémentémie
6.  $\beta$ 2 >  $\beta$ 1
7. Hypertransferrinémie



# ELECTROPHORESES

## VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

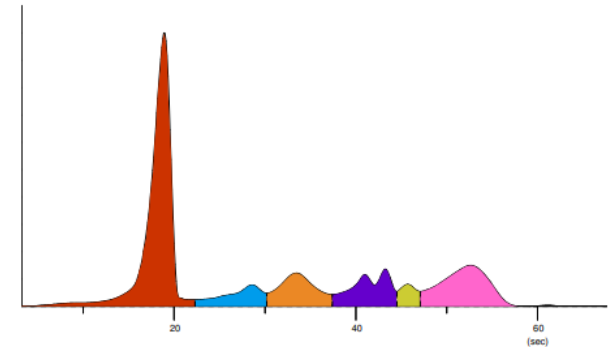
### Cas clinique 3 : interprétation

*M. B. 72 ans vient vous consulter pour fièvre, arthralgies inflammatoires, asthénie, depuis plusieurs jours.*

➤ Quels commentaires proposez-vous ?

C3 = 0,57 g/L (0,9 – 1,8)

C4 = indosable (0,1 – 0,4)



Réponse : le commentaire ajouté sur l'électrophorèse est le suivant : "Diminution de la fraction  $\beta$ 2-globulines : dosages des fractions C3 et C4 du complément.  
Hypocomplémentémie à confronter aux données cliniques".

Le dosage des fractions C3 et C4 du complément peut-être ajouté par le biologiste.

# ELECTROPHORESES

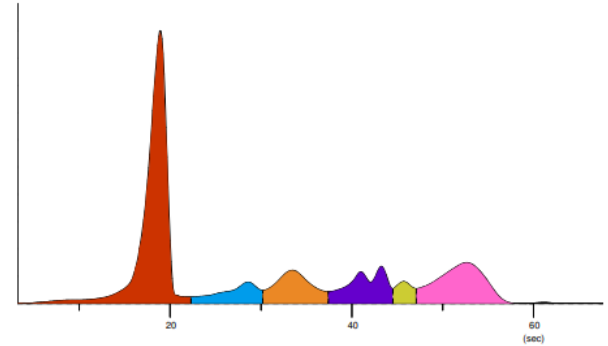
## VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

### Cas clinique 3 : interprétation

*M. B. 72 ans vient vous consulter pour fièvre, arthralgies inflammatoires, asthénie, depuis plusieurs jours.*

➤ Quels commentaires proposez-vous ?

Réponse : une exploration de l'hypocomplémentémie a été réalisée dans l'hypothèse d'une maladie de système, malgré l'absence de manifestations cliniques évocatrices. Le bilan étiologique a révélé un LES (rare chez les sujets > 65 ans), diagnostiqué indirectement grâce à l'exploration d'une anomalie électrophorétique.



: la cause la plus fréquente de diminution du C3 est le vieillissement du sérum, à vérifier en premier lieu (ce qui n'était pas le cas de notre patient : sérum prélevé peu de temps avant l'analyse).

# ELECTROPHORESES

VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES



## Cas clinique 4



# ELECTROPHORESES

VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

## Cas clinique 4 : Ca y ressemble mais ce n'est pas ...

**Monsieur N. 50 ans : Electrophorèse et immunofixation prescrites dans le cadre de polyarthralgies d'aspect inflammatoire chez un patient sous anticoagulant.**

➤ Quel(s) commentaire(s) proposez vous ?

1. Hypoalbuminémie
2. Elévation  $\beta 2$  globulines
3. Syndrome inflammatoire
4. Augmentation des  $\alpha 1$  globulines
5. Hypogammaglobulinémie
6.  $\beta 2 > \beta 1$
7. Hypertransferrinémie

EPS :

Protéines totales : 61,6 g/l

g/l

Alb : 28,2 (35,0-47,2)

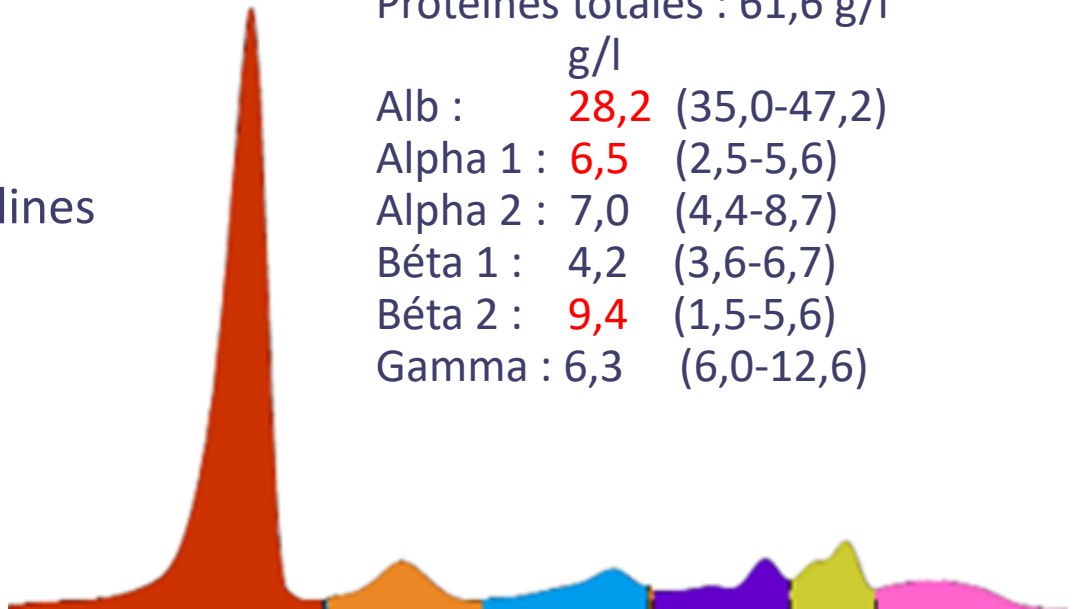
Alpha 1 : 6,5 (2,5-5,6)

Alpha 2 : 7,0 (4,4-8,7)

Béta 1 : 4,2 (3,6-6,7)

Béta 2 : 9,4 (1,5-5,6)

Gamma : 6,3 (6,0-12,6)



# ELECTROPHORESES

## VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

### Cas clinique 4 : Ça y ressemble mais ce n'est pas ...

**Monsieur N. 50 ans : Electrophorèse et immunofixation prescrites dans le cadre de polyarthralgies d'aspect inflammatoire chez un patient sous anticoagulant.**

➤ Quel(s) commentaire(s) proposez vous ?

1. Hypoalbuminémie
2. Elévation  $\beta 2$  globulines
3. Syndrome inflammatoire
4. Augmentation des  $\alpha 1$  globulines
5. Hypogammaglobulinémie
6.  $\beta 2 > \beta 1$
7. Hypertransferrinémie

EPS :

Protéines totales : 61,6 g/l  
g/l

Alb : 28,2 (35,0-47,2)

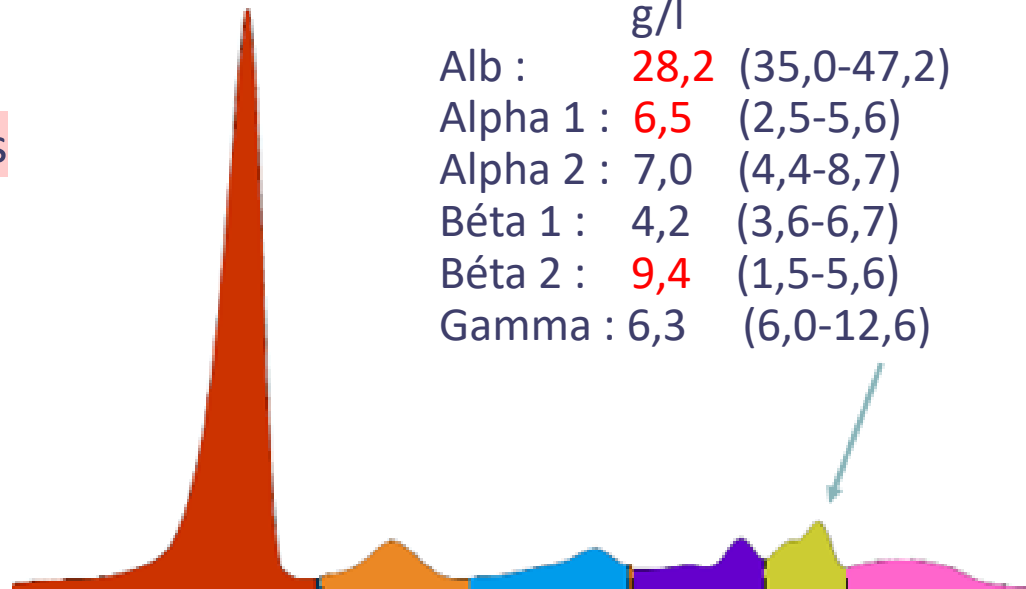
Alpha 1 : 6,5 (2,5-5,6)

Alpha 2 : 7,0 (4,4-8,7)

Béta 1 : 4,2 (3,6-6,7)

Béta 2 : 9,4 (1,5-5,6)

Gamma : 6,3 (6,0-12,6)



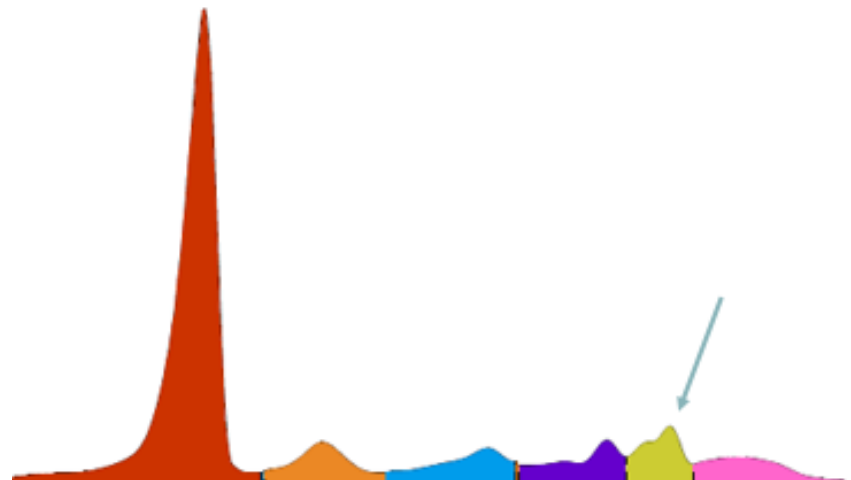
# ELECTROPHORESES

## VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

### Cas clinique 4 : Ca y ressemble mais ce n'est pas ... :

*Monsieur N. 50 ans : Electrophorèse et immunofixation prescrites dans le cadre de polyarthralgies d'aspect inflammatoire chez un patient sous anticoagulant.*

- Dans quels cas peut-on observer une augmentation suspecte des  $\beta 2$  globulines avec des  $\beta 1$  globulines normales ( $\beta 2 > \beta 1$ ) ?
- 1. Sur un tracé normal la fraction  $\beta 2$  est quantitativement plus élevée que la fraction  $\beta 1$  globuline.
- 2. Augmentation de la fraction C3
- 3. Présence de fibrinogène
- 4. Produit de contraste
- 5. Présence de CLL monoclonales



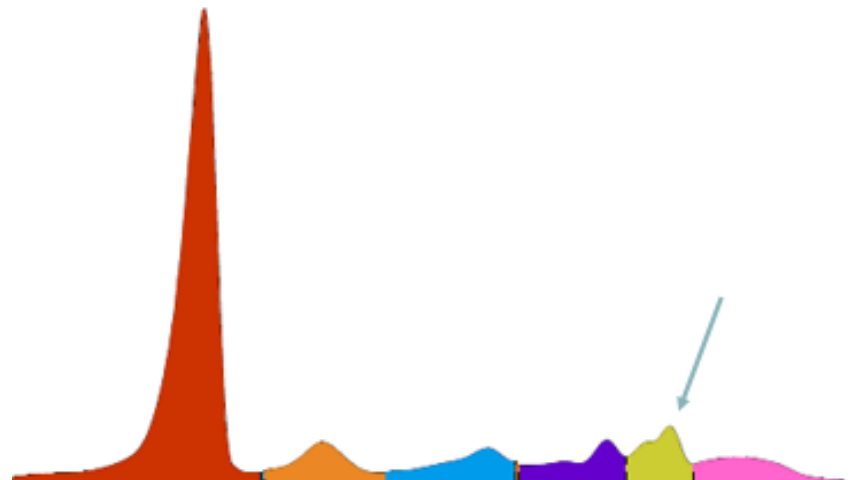
# ELECTROPHORESES

## VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

### Cas clinique 4 : Ça y ressemble mais ce n'est pas ... :

***Monsieur N. 50 ans : Electrophorèse et immunofixation prescrites dans le cadre de polyarthralgies d'aspect inflammatoire chez un patient sous anticoagulant.***

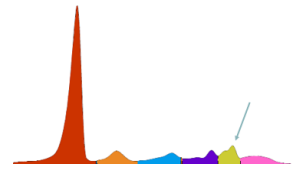
- Dans quels cas peut-on observer une augmentation suspecte des  $\beta 2$  globulines avec des  $\beta 1$  globulines normales ( $\beta 2 > \beta 1$ ) ?
- 1. Sur un tracé normal la fraction  $\beta 2$  est quantitativement plus élevée que la fraction  $\beta 1$  globuline.
- 2. Augmentation de la fraction C3
- 3. Présence de fibrinogène
- 4. Produit de contraste
- 5. Présence de CLL monoclonales



# ELECTROPHORESES

## VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

### Cas clinique 4 : Ca y ressemble mais ce n'est pas ... : interprétation



➤ Dans quels cas peut-on observer une augmentation suspecte des  $\beta 2$  globulines avec des  $\beta 1$  globulines normales ( $\beta 2 > \beta 1$ ) ? Réponses 2 3 et 5

Réponse : Sur un tracé normal la fraction  $\beta 2$  est quantitativement plus faible que la fraction  $\beta 1$  globuline.

- En électrophorèse capillaire, c'est la fraction C3 du complément qui est la protéine migrant dans la fraction  $\beta 2$ . Lors d'une inflammation, la fraction C3 du complément est augmentée.
- Cependant le fibrinogène migre également dans la région  $\beta 2$ . Le fibrinogène est une protéine normalement absente du sérum, mais il peut être présent chez les patients sous anticoagulant (héparine) ou avec des troubles de la coagulation.
- Enfin cette augmentation des  $\beta 2$  globulines peut aussi correspondre à la présence d'une Ig ou des CLL monoclonales.

# ELECTROPHORESES

## VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

### Cas clinique 4 : Ça y ressemble mais ce n'est pas ... :

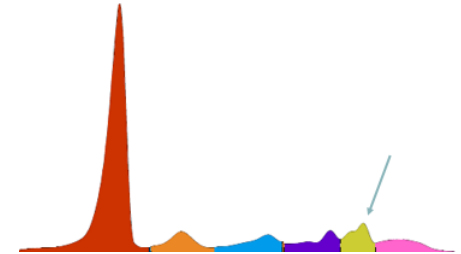
Résultats du Hypoalbuminémie

Laboratoire : Elévation suspecte des  $\beta 2$  globulines

$\beta 2 > \beta 1$

Augmentation des  $\alpha 1$  globulines

Absence d'augmentation du C3



### ➤ Ce profil est-il compatible avec le contexte clinique ?

1. Oui, l'augmentation des  $\alpha 1$  globulines correspond au profil inflammatoire, compatible dans ce cas avec une polyarthrite.
2. Oui, l'augmentation des  $\beta 2$  globulines correspond au profil inflammatoire (augmentation du C3)
3. Oui, l'augmentation suspecte des  $\beta 2$  globulines est compatible avec la présence de fibrinogène chez un patient sous anticoagulant
4. Oui, l'augmentation des  $\beta 2$  globulines est compatible avec une IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE chez ce patient

# ELECTROPHORESES

## VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

### Cas clinique 4 : Ca y ressemble mais ce n'est pas ... :

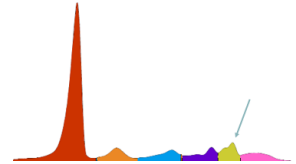
Résultats du Hypoalbuminémie

Laboratoire : Elévation suspecte des  $\beta 2$  globulines

$\beta 2 > \beta 1$

Augmentation des  $\alpha 1$  globulines

Absence d'augmentation du C3



### ➤ Ce profil est il compatible avec le contexte clinique ?

1. Oui, l'augmentation des  $\alpha 1$  globulines correspond au profil inflammatoire, compatible dans ce cas avec une polyarthrite.
2. Oui, l'augmentation des  $\beta 2$  globulines correspond au profil inflammatoire (augmentation du C3)
3. Oui, l'augmentation suspecte des  $\beta 2$  globulines est compatible avec la présence de fibrinogène chez un patient sous anticoagulant
4. Oui, l'augmentation des  $\beta 2$  globulines est compatible avec une IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE chez ce patient

# ELECTROPHORESES

## VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

### Cas clinique 4 : Ca y ressemble mais ce n'est pas ... : interprétation

*Monsieur N. 50 ans : Electrophorèse et immunofixation prescrites dans le cadre de polyarthralgies d'aspect inflammatoire chez un patient sous anticoagulant.*

Ce profil est-il compatible avec le contexte clinique ? Réponses 1 3 et 4

Réponse : Une augmentation isolée des  $\beta_2$  globulines doit faire évoquer trois hypothèses :

- Un syndrome inflammatoire avec augmentation de la fraction C3 du complément mais ici uniquement augmentation des alpha 1 globulines compatible avec un phénomène inflammatoire débutant (absence d'augmentation du C3)
- La présence d'une Ig monoclonale
- La présence de fibrinogène



# ELECTROPHORESES

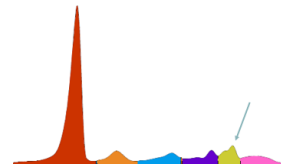
## VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

### Cas clinique 4 : Ça y ressemble mais ce n'est pas ... :

**Monsieur N. 50 ans : Electrophorèse et immunofixation prescrites dans le cadre de polyarthralgies d'aspect inflammatoire chez un patient sous anticoagulant.**

➤ Hypothèse :

- Un syndrome inflammatoire
- Ig monoclonale
- fibrinogène



➤ Que faites vous pour confirmer votre hypothèse ?

1. Reprélèvement
2. Dosage des IgG IgA IgM
3. Immunofixation
4. Dosage du C3

# ELECTROPHORESES

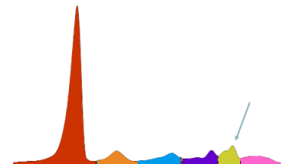
## VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

### Cas clinique 4 : Ça y ressemble mais ce n'est pas ... :

***Monsieur N. 50 ans : Electrophorèse et immunofixation prescrites dans le cadre de polyarthralgies d'aspect inflammatoire chez un patient sous anticoagulant.***

➤ Hypothèse :

- Un syndrome inflammatoire
- Ig monoclonale
- fibrinogène



➤ Que faites vous pour confirmer votre hypothèse ?

1. Reprélèvement
2. Dosage des IgG IgA IgM
3. Immunofixation
4. Dosage du C3

# ELECTROPHORESES

## VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

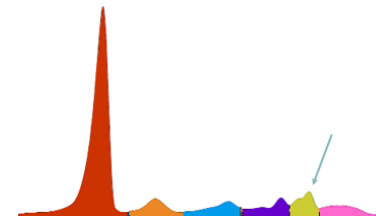
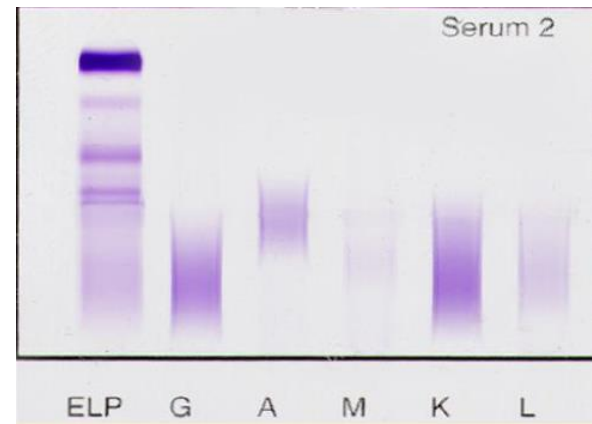
### Cas clinique 4 : Ca y ressemble mais ce n'est pas ...

***Monsieur N. 50 ans : Electrophorèse et immunofixation prescrites dans le cadre de polyarthralgies d'aspect inflammatoire chez un patient sous anticoagulant.***

#### Résultats du Laboratoire :

Immunofixation sérique :

Absence d'anomalie monoclonale



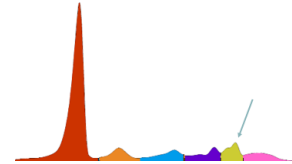
# ELECTROPHORESES

VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

## Cas clinique 4 : Ca y ressemble mais ce n'est pas ... :

Résultats du laboratoire :

- Absence d'anomalie monoclonale
- Augmentation isolée des alpha 1 globulines



➤ Au regard de ce bilan, quel est votre diagnostic ?

1. Syndrome inflammatoire chronique
2. Inflammation débutante chez un patient sous anticoagulant
3. Présence d'une gammopathie monoclonale
4. hypertransferrinémie

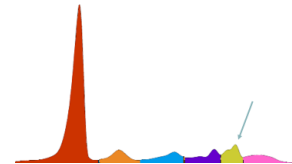
# ELECTROPHORESES

## VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

### Cas clinique 4 : Ca y ressemble mais ce n'est pas ... :

#### Résultats du laboratoire :

- Absence d'anomalie monoclonale
- Augmentation isolée des alpha 1 globulines



#### ➤ Au regard de ce bilan, quel est votre diagnostic ?

1. Syndrome inflammatoire chronique
2. Inflammation débutante chez un patient sous anticoagulant
3. Présence d'un gammapathie monoclonale
4. hypertransferrinémie

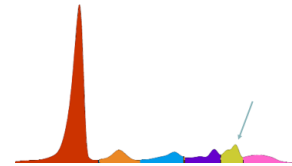
# ELECTROPHORESES

## VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

### Cas clinique 4 : Ca y ressemble mais ce n'est pas ... interprétation

#### Résultats du laboratoire :

- Absence d'anomalie monoclonale
- Augmentation isolée des alpha 1 globulines



➤ Au regard de ce bilan, quel est votre diagnostic ? Réponse 2

#### Réponse :

- Absence d'anomalie monoclonale qui confirme la présence de fibrinogène
- Augmentation isolée des alpha 1 globulines qui confirme une inflammation débutante (absence de C3 normalement).

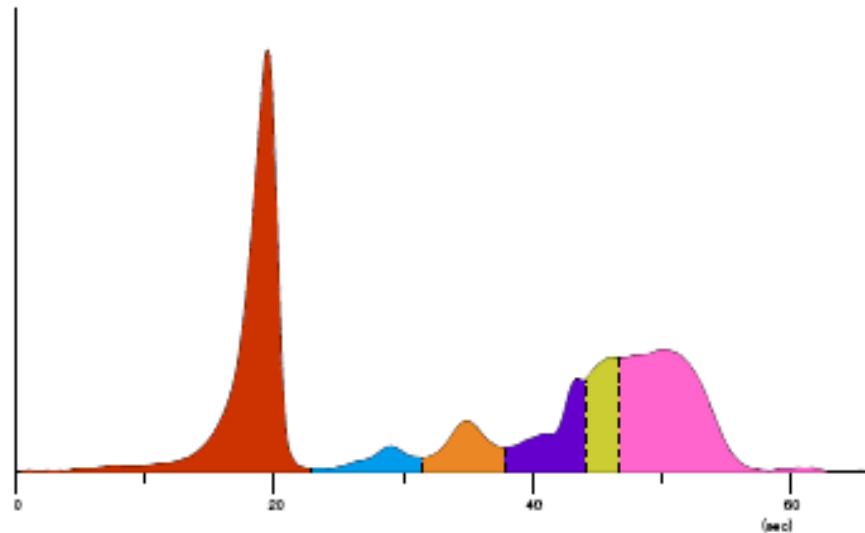
#### Conclusion :

Inflammation débutante chez un patient sous anticoagulant

# ELECTROPHORESIS

## VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

### BETA - GAMMA GLOBULINES : Insuffisance hépatique



Fraction	%	Total Protein Conc. (g/L)	Normales (g/L)
Albumine	40.34%	27.03 B	35.00 ... 47.20
Alpha-1	3.58%	2.40 B	2.50 ... 5.60
Alpha-2	6.87%	4.60	4.40 ... 8.70
Beta-1	9.96%	6.67	3.60 ... 6.70
Beta-2	9.81%	6.57 H	1.50 ... 5.60
Gamma	29.45%	19.73 H	6.00 ... 12.60
		67.00	

Ratio Alb/glob : 0,68

# ELECTROPHORESES

## VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

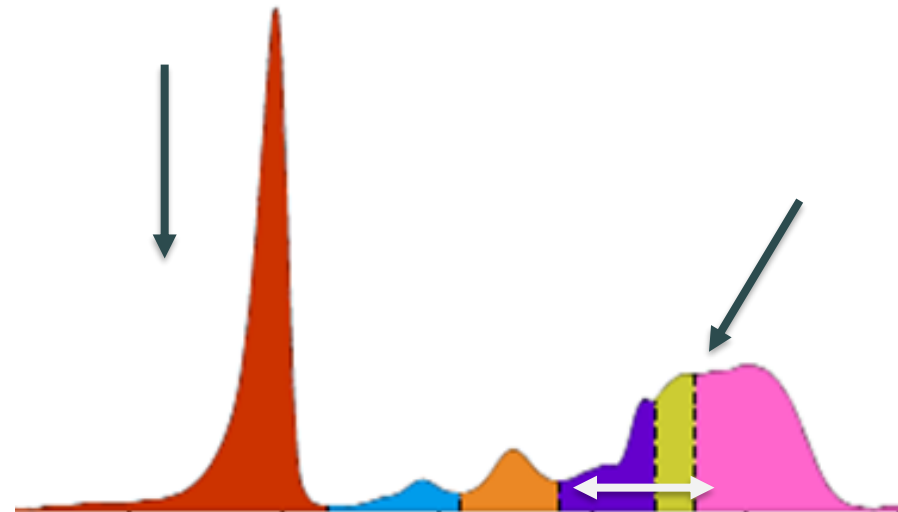
### Insuffisance hépatique :

Au départ de l'insuffisance hépatique: fusion de la zone Béta dans son ensemble

Puis **bloc bêta-gamma** qui traduit l'hyper IgA de nature polyclonale observée dans la cirrhose.

Au fur et à mesure de l'évolution, installation d'une cirrhose irréversible, association alors d'une **hypoalbuminémie** par défaut de synthèse.

Rapport albumine/globuline  $< 1$  :  $\downarrow$  albumine et  $\uparrow$  globulines ( $1.2 < N < 1.8$ )



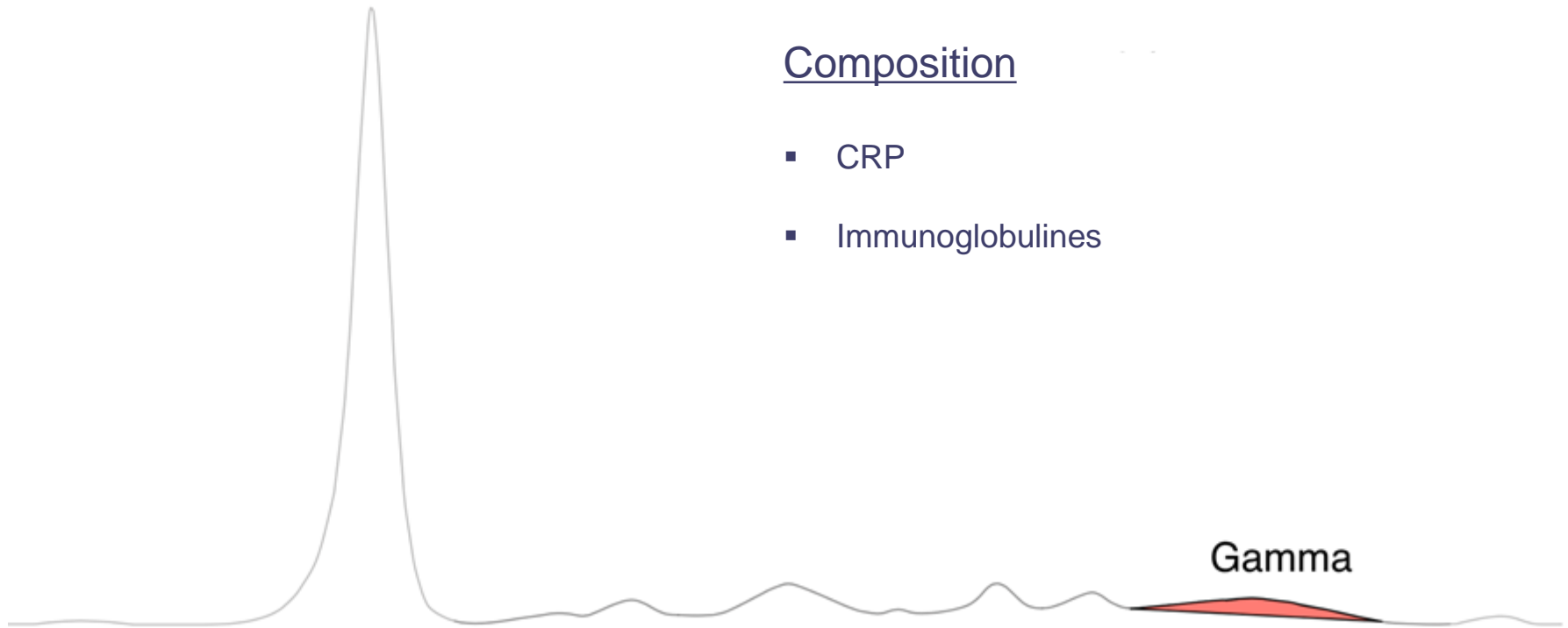
Ratio Alb/glob : 0,68



# ELECTROPHORESSES

VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

## GAMMA GLOBULINES



### Composition

- CRP
- Immunoglobulines

# ELECTROPHORESES

## VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

### GAMMA GLOBULINES

#### Diminution : < 6 g/l

- ✓ Hypo gammaglobulinémie physiologique du nourrisson
- ✓ Hypo gammaglobulinémies secondaires :
  - Corticothérapie
  - Immunosuppresseurs
  - Chimio ou radiothérapie
- ✓ Hypo gammaglobulinémie du myélome à chaînes légères

#### Augmentation : > 16 g/l

##### **Poly-clonale :**

- ✓ Maladies inflammatoires aigues ou chroniques
- ✓ Infections (bactériennes, parasitaires, virales)
- ✓ Maladies auto immunes (Sjogren, lupus...)

##### **Mono-clonale :**

- ✓ Myélome, Waldenström
- ✓ Gammapathie de signification indéterminée
- ✓ Lymphome

# ELECTROPHORESES

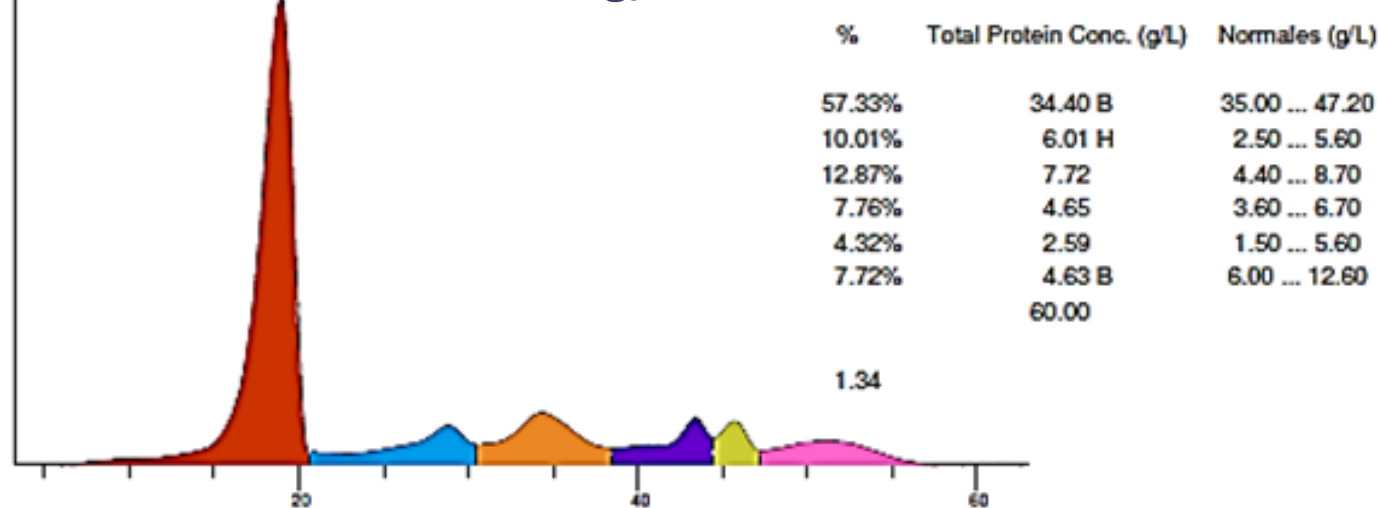
## VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

### HYPOGAMMAGLOBULINÉMIE : QUE FAUT-IL RETENIR ?

Situation non exceptionnelle en pratique clinique courante, la découverte d'une hypogammaglobulinémie soulève souvent plusieurs questions sur sa prise en charge, tant sur le plan étiologique que thérapeutique.

La suspicion d'un déficit immunitaire humoral sur des infections à répétition ou une altération de l'état général peut amener à la découverte d'une hypogammaglobulinémie.

En général le diagnostic d'hypogammaglobulinémie est retenu pour un taux inférieur à **6 à 8 g/l**



# ELECTROPHORESES

## VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

### HYPOGAMMA GLOBULINEMIE : QUE FAUT-IL RETENIR ?

➤ Quels diagnostics doit-on évoquer lors de la découverte d'une hypogammaglobulinémie ?

❑ Les urgences diagnostiques :

Après avoir éliminé en priorité les urgences diagnostiques,

- le **myélome à chaînes légères**, par la réalisation d'un immunotypage et d'une électrophorèse des protéines urinaires qui permet de confirmer ou d'infirmer la présence d'une chaîne légère monoclonale.
- le **lymphome** : l'association d'une hypogammaglobulinémie et d'une lymphopénie doit suggérer un lymphome. La recherche d'un syndrome tumoral ainsi que le dosage de la LDH permettront de confirmer le diagnostic.
- la **leucémie lymphoïde chronique** par la réalisation d'un hémogramme qui permet de confirmer l'hyperlymphocytose : l'association d'une hypogammaglobulinémie et d'une hémopathie maligne est relativement fréquente.

# ELECTROPHORESES

## VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

### HYPOGAMMA GLOBULINEMIE : QUE FAUT-IL RETENIR ?

#### ❑ Les autres étiologies :

D'autres diagnostics sont alors évoqués en fonction de l'albuminémie :

- L'hypogammaglobulinémie **avec hypoalbuminémie**
  - Le **syndrome néphrotique** (par fuite glomérulaire des molécules de petite taille)
  - Les **entéropathies exsudatives** (MICI, maladie cœliaque)
  - **Autres causes** : de façon transitoire lors d'un épisode infectieux aigu ou de manière plus chronique lors d'un état de dénutrition +/- avancée.

# ELECTROPHORESSES

## VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

### HYPOGAMMA GLOBULINEMIE : QUE FAUT-IL RETENIR ?

- L'hypogammaglobulinémie **sans hypoalbuminémie**

- **Les déficits immunitaires primitifs**

Ils constituent un groupe relativement hétérogène de pathologies. La réalisation d'un dosage pondéral des Ig ainsi que des sous classes d'IgG et l'exploration des sous populations lymphocytaires B, T et NK permet d'en faire le diagnostic.

- **Agammaglobulinémie associée à l'absence de lymphocytes B** (prévalence faible essentiellement diagnostiquée chez l'enfant) : patients présentant des infections sévères des voies aériennes (tt à vie d'Ig)
  - **L'hypogammaglobulinémie avec déficit uniquement en IgA et des lymphocytes B normaux** (déficit immunitaire le plus fréquent chez les caucasiens) : patients dans 75 % asymptomatiques (sauf éventuellement des infections à *Gardia*).

# ELECTROPHORESES

## VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

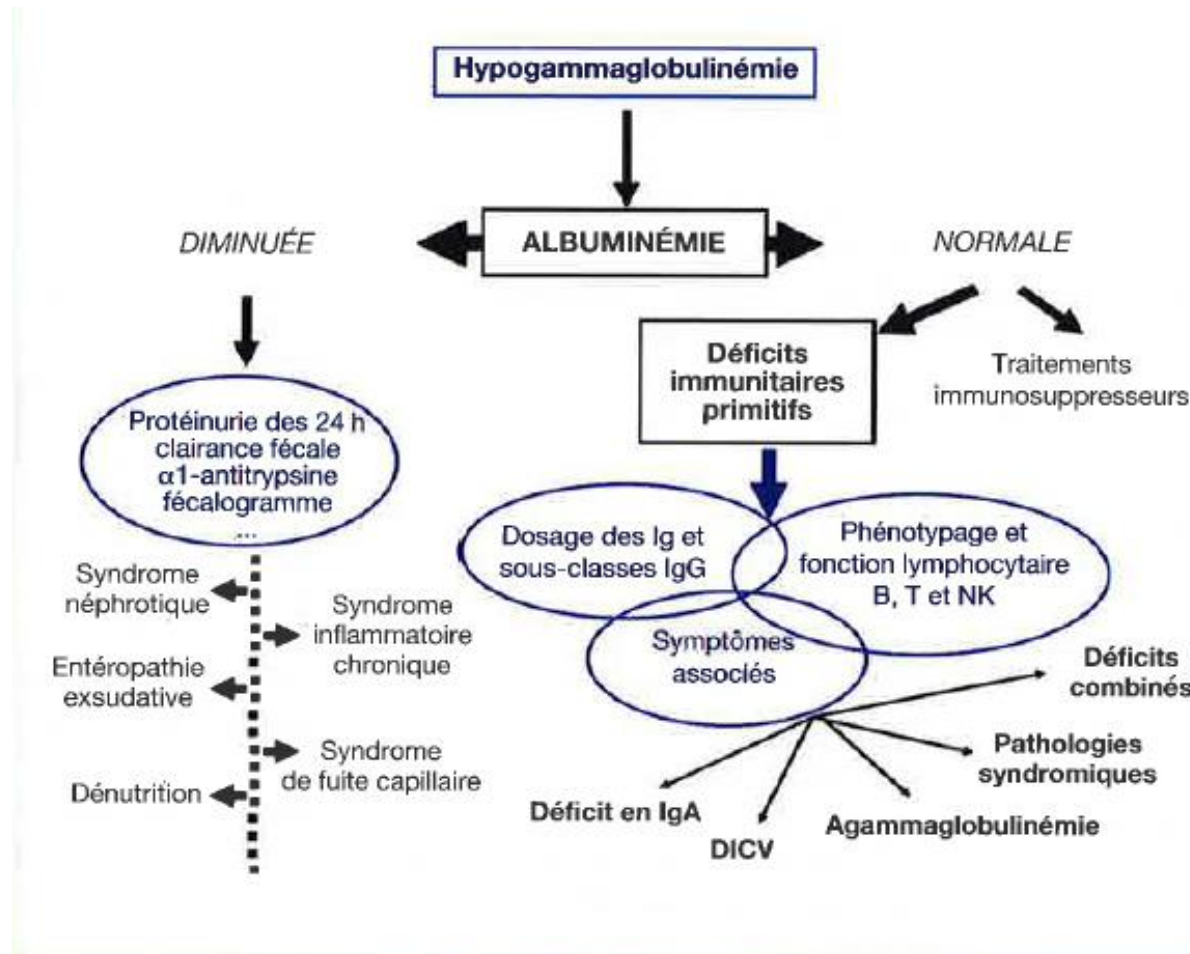
### HYPOGAMMA GLOBULINEMIE : QUE FAUT-IL RETENIR ?

- **Déficits en IgA dans un contexte d'auto-immunité** : Lupus, PR maladie de Crohn ou la maladie cœliaque. Pas de traitement.
  - **L'hypogammaglobulinémie avec diminution des sous classes d'IgG et d'IgA avec un taux de lymphocytes B normal** : caractéristique du Déficit Immunitaire Commun Variable (DICV). Très courant, il est souvent diagnostiqué après 50 ans. Les patients présentent des complications infectieuses broncho-pulmonaires, des manifestations inflammatoires et auto-immunes.
  - **L'hypogammaglobulinémie associée à un déficit en lymphocytes B, T et NK** définit les déficits immunitaires combinés
- **Les traitements immunosuppresseurs**

# ELECTROPHORESES

VARIATION DES DIFFERENTES FRACTIONS ELECTROPHORETIQUES

## HYPOGAMMA GLOBULINEMIE : QUE FAUT-IL RETENIR ?







# Les immunoglobulines monoclonales

## SOMMAIRE

### **Conduite à tenir devant la découverte d'une IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE**

- **Découverte et caractérisation**

- Principe

- Electrophorèse des protéines sériques

- Immunotypage des protéines sériques

- Intégration du pic monoclonal

- **Gammopathies monoclonales de signification indéterminée (MGUS)**

- **Etiologie des immunoglobulines monoclonales**

- Quelles situations justifient la primoprescription d'une Igm

- Conduite à tenir

- Etiologies

- Myélome multiple

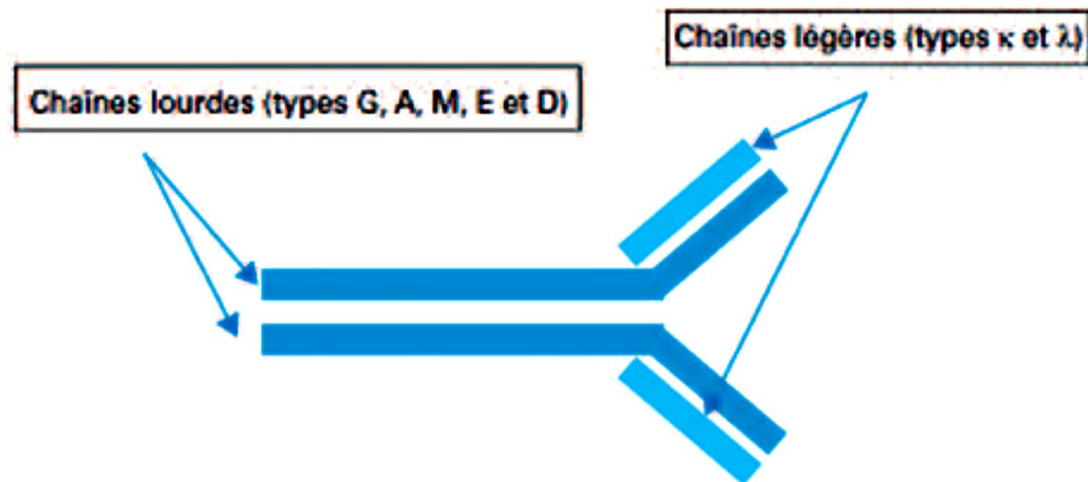
# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

## INTRODUCTION

La présence d'une gammapathie monoclonale (GM) témoigne de la prolifération d'un clone de plasmocytes producteur d'une IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE (Igm).

Cette Igm est produite par un même clone de lymphocytes B (plasmocytes) et elle est constituée de 2 chaînes lourdes et de 2 chaînes légères identiques.

Ainsi une GM est définie par la présence dans le sérum et/ou dans les urines d'une Igm caractérisée par un seul type de chaîne lourde surtout IgG et IgM, plus rarement IgA voire IgD et IgE et un seul type de chaîne légère (Kappa ou Lambda), parfois incomplète.



# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

## INTRODUCTION

Au laboratoire Bioesterel, la réalisation d'un Immunotypage sera automatique selon les cas suivants :

- ✓ Présence d'un pic ou d'une déformation  $> 0,6$  g/l .
- ✓ Présence d'une hypogammaglobulinémie  $< 6$  g/l sans ATCD connu chez un sujet de plus de 50 ans
- ✓ Rapport  $\beta 1/ \beta 2$  perturbé. Hors contexte inflammatoire ou atteinte hépatique (sans contexte d'hémolyse ou d'anémie ferriprive),
- ✓ Devant toute augmentation importante d'une des fractions.
- ✓ A la demande explicite du clinicien.

En France, la nomenclature autorise le laboratoire mettant en évidence un pic monoclonal à l'EPS à réaliser systématiquement un immunotypage.

Les techniques automatisées permettent aux laboratoires de détecter de minuscules pics monoclonaux  $< 0,6$  g/l, voire des « restrictions d'hétérogénéité », qui risquent de jeter le trouble, toute anomalie interprétée comme significative devant être signalée au médecin. → Pas d'IMS dans ce cas et contrôle à 6 mois.

# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

## DÉCOUVERTE ET CARACTÉRISATION

En pratique, le diagnostic d'Igm repose actuellement sur la triade :

- Détection d'un pic par l'électrophorèse des protéines sériques (EPS) en raison de l'homogénéité de charge et de masse de l'immunoglobuline
- Quantification de ce pic par intégration électrophorétique
- Immunotypage du pic par Immunosoustraction (IMS) ou Immunofixation (IF).

Actuellement, la technique utilisée majoritairement est l'électrophorèse capillaire (IMS), suivie de l'électrophorèse en gel d'agarose (IF).

# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

## DÉCOUVERTE ET CARACTÉRISATION

### Électrophorèse des protéines sériques

L'EPS permet de révéler un pic monoclonal (présence d'une bande étroite) dans la zone de migration des gammaglobulines, le plus souvent, ou en zone des  $\beta$ 2-globulines, plus rarement en  $\beta$ 1-globulines ou en  $\alpha$ 2-globulines.

L'EPS permet également de quantifier le pic par lecture densitométrique du gel (mesure de l'aire sous la courbe).



### **Dosage pondéral des immunoglobulines**

Le dosage pondéral des immunoglobulines est souvent confondu avec l'IF. Il s'agit d'un dosage quantitatif spécifique des immunoglobulines G, A et M qui mesure la quantité d'immunoglobulines de même isotype.

Il ne permet pas de quantifier le composant monoclonal car il mesure la totalité des immunoglobulines de même classe, monoclonales et polyclonales. Il évalue la présence ou non d'une diminution des autres classes d'immunoglobulines.

# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

## DÉCOUVERTE ET CARACTÉRISATION

### Immunotypage des protéines sériques

L'immunotypage permet de confirmer la clonalité de la bande détectée à l'EPS et d'identifier l'Igm en caractérisant le type de chaîne lourde et de chaîne légère (Kappa ou Lambda).

De façon globale les Igm sont dans :

- 70 % des IgG,
- 15 % des IgA et
- 15 % des IgM.

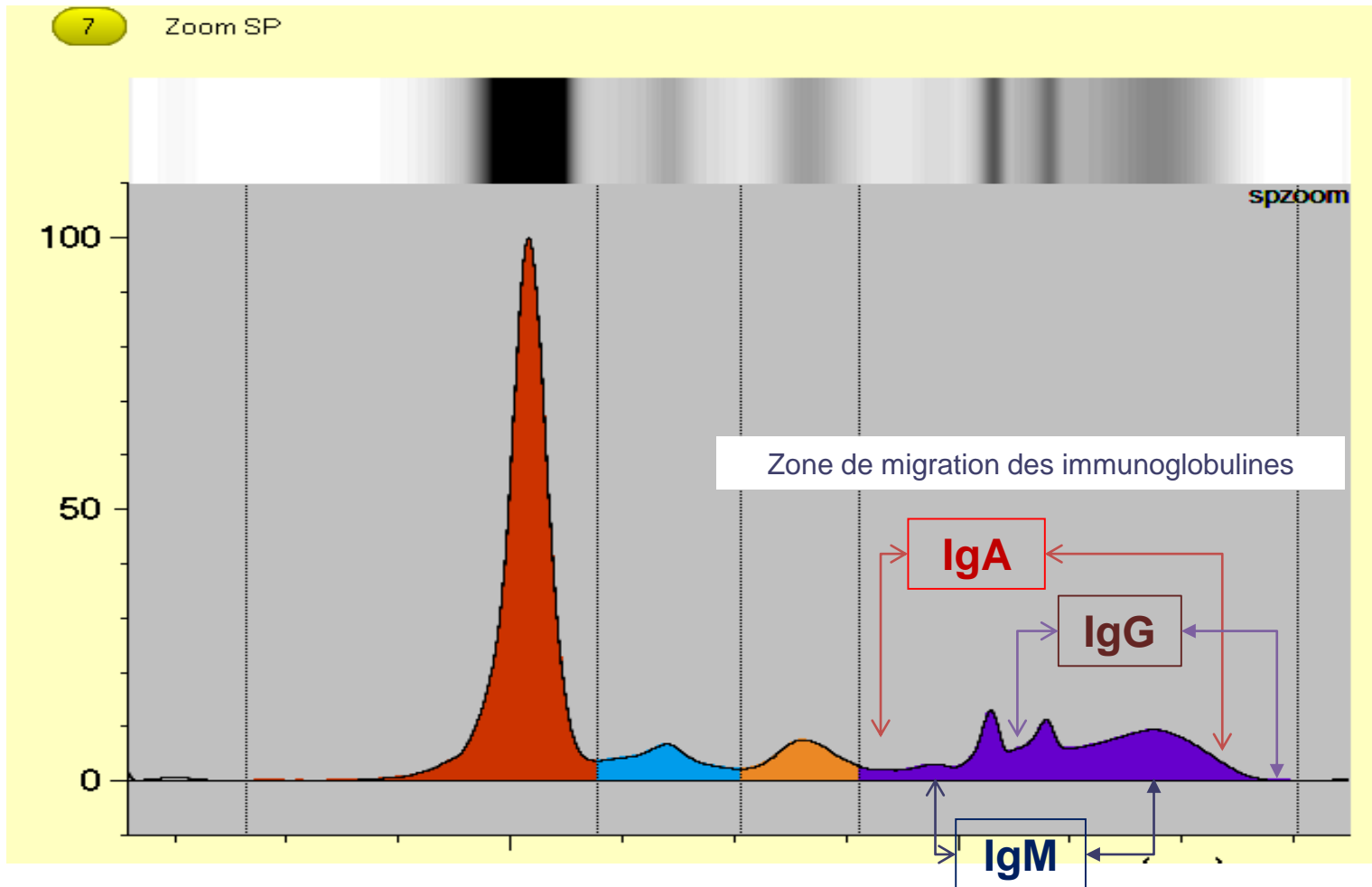
Une gammopathie bi voire tri clonale peut être exceptionnellement rapportée, sans que cela préjuge de son étiologie.

La chaîne légère est de type Kappa chez 60 % des sujets et de type Lambda chez 40 %.

# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

## DÉCOUVERTE ET CARACTÉRISATION

### Position des immunoglobulines





# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

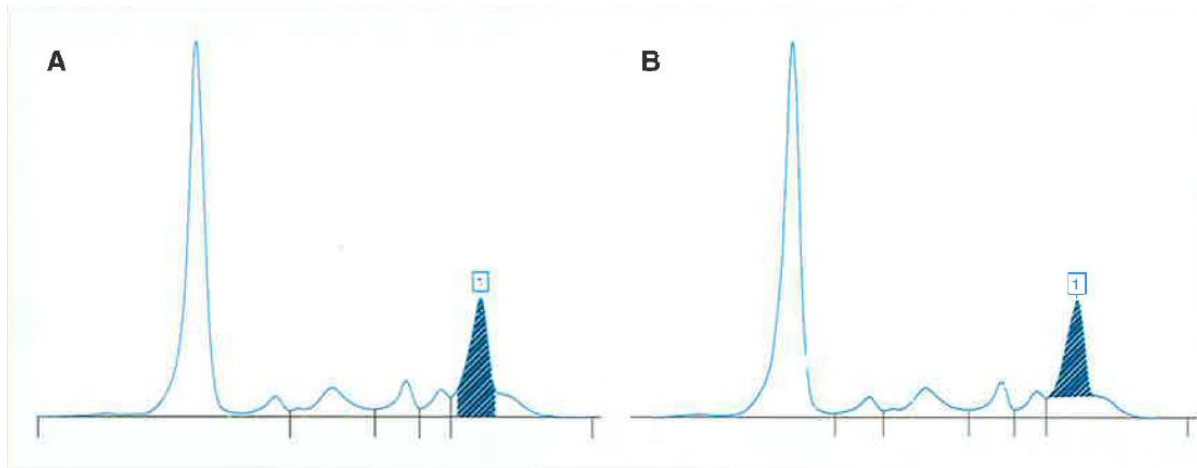
## DÉCOUVERTE ET CARACTÉRISATION

### Intégration du pic monoclonal

Il est recommandé d'estimer la concentration du composant monoclonal par l'intégration du pic au niveau de l'EPS.

La concentration initiale constitue **la valeur de référence** pour l'évaluation ultérieure de la réponse au traitement.

A ce jour, deux modes d'estimation du composant monoclonal sont disponibles :



A. Mode orthogonal (ligne de base)

B. Mode tangentiel (vallée à vallée)

### Intégration du pic monoclonal

Le placement des bornes de mesure du pic est réalisé manuellement par le biologiste.

Il est donc nécessaire que le mode d'intégration du pic soit mentionner sur le compte-rendu, du fait de l'absence de consensus.

Pour réaliser le suivi d'une IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE chez un même patient, il importe de **conserver les mêmes modalités d'estimation initiale du pic** et de réaliser la quantification dans le même laboratoire selon la même méthode.



Les gammopathies monoclonales de signification indéterminée

# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

## GAMMAPATHIES MONOCLONALES DE SIGNIFICATION INDÉTERMINÉE (GMSI)

### Une GMSI est définie par :

- L'existence d'un pic monoclonal
- Une plasmocytose médullaire inférieure à 10 %
- L'absence de lésions osseuses lytiques
- L'absence d'anémie
- L'absence d'hypercalcémie
- L'absence d'insuffisance rénale

L'incidence des GMSI augmente avec l'âge. Elle est évaluée à 3,2 % chez les sujets de plus de 50 ans, à 5,3 % après 70 ans et à 7,5 % après 85 ans.

Les GMSI sont plus rares sur le continent asiatique et, comme pour le MM, deux fois plus fréquentes chez les sujets de race noire.

La prévalence est plus importante chez l'homme (54% contre 46%).

→ **Diagnostic d'exclusion**

# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

## GAMMAPATHIES MONOCLONALES DE SIGNIFICATION INDÉTERMINÉE (GMSI)

- L'isotype du pic monoclonal des GMSI est :
  - IgG dans 70 % à 75 % des cas,
  - IgA dans 10 % à 15 % des cas et
  - IgM pour 15 % à 20 % des patients.
  - Les formes bi-clonales sont rares (3 % des cas).
  - Les GMSI à chaînes légères n'existent probablement pas et sont sans doute des MM débutants.
  - De même, les GMSI à IgD sont exceptionnelles.
- La valeur du pic doit être :
  - < 30 g/l pour les IgG
  - < 15 g/l pour les IgA et IgM

# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

GAMMAPATHIES MONOCLONALES DE SIGNIFICATION INDÉTERMINÉE (GMSI)

## Circonstances de découverte et exploration monoclonale :

L'anomalie globulinique est le plus souvent mise en évidence sur une électrophorèse lors de l'étude d'une anomalie biologique, comme une augmentation de la vitesse de sédimentation.

Le diagnostic de GMSI posé, il est nécessaire d'informer le patient de la nécessité d'un suivi clinique et biologique, compte tenu du risque de transformation en MM ou une autre lympho-prolifération.

# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

GAMMAPATHIES MONOCLONALES DE SIGNIFICATION INDÉTERMINÉE (GMSI)

## Surveillance clinique et biologique :

Les patients asymptomatiques qui ne justifient pas d'avis complémentaire doivent être surveillés de façon régulière et prolongée compte tenu de la persistance du risque évolutif de pathologie maligne avec le temps (1 % par an).

- ✓ La surveillance est semestrielle initialement puis annuelle. L'abstention thérapeutique est de règle.
- ✓ Elle est **clinique** :
  - état général,
  - douleurs osseuses,
  - syndrome tumoral

# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

GAMMAPATHIES MONOCLONALES DE SIGNIFICATION INDÉTERMINÉE (GMSI)

## Surveillance clinique et biologique :

- ✓ Et **biologique** :
  - Calcémie,
  - Créatininémie,
  - Hémogramme
  - EPS et quantification de l'IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE ,
  - La prescription du dosage des chaînes légères libres sériques (examen hors nomenclature) est du domaine du spécialiste de deuxième ligne
  - L'indication de l'imagerie n'est pas systématique,. Elle doit être discutée au cas par cas.
- ✓ La répétition de l'immunotypage est inutile au cours du suivi.
- ✓ Le composant monoclonal est suivi sur l'EPS dans le même laboratoire avec la même technique en veillant à garder les mêmes modalités d'estimation initiale du pic.



# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

GAMMAPATHIES MONOCLONALES DE SIGNIFICATION INDÉTERMINÉE (GMSI)

## Complications. Facteurs pronostiques :

La principale complication d'une GMSI est l'évolution vers une hémopathie lymphoïde, principalement le MM.

En dehors du risque de transformation, les patients atteints de GMSI semblent présenter un risque accru de fractures et de thrombose veineuse profonde.

Plusieurs facteurs pronostiques sont associés au **risque de progression** :

### ❑ Le taux de l'Ig

Le risque de transformation en hémopathie maligne 10 ans après le diagnostic de GMSI est de :

(étude de Kyle : *A long-term study of prognosis in MGUS; N Engl J Med* 2002)

- 6 % pour un pic initial  $\leq 5$  g/l
- 7 % pour 10 g/l
- 11 % pour 15 g/l
- 20 % pour 20 g/l
- 24 % pour 25 g/l
- et 34 % pour 30 g/l

# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

GAMMAPATHIES MONOCLONALES DE SIGNIFICATION INDÉTERMINÉE (GMSI)

## Complications. Facteurs pronostiques :

### ❑ L'isotype de l'Ig

L'isotype A est associé à un risque accru de progression.

### ❑ Le pourcentage de plasmocytes médullaires

*(étude de Cesana et al. sur une série de 1 104 patients atteints de GMSI)*

Un pourcentage de plasmocytes médullaires **supérieur à 5%** est associé à un risque accru de progression.

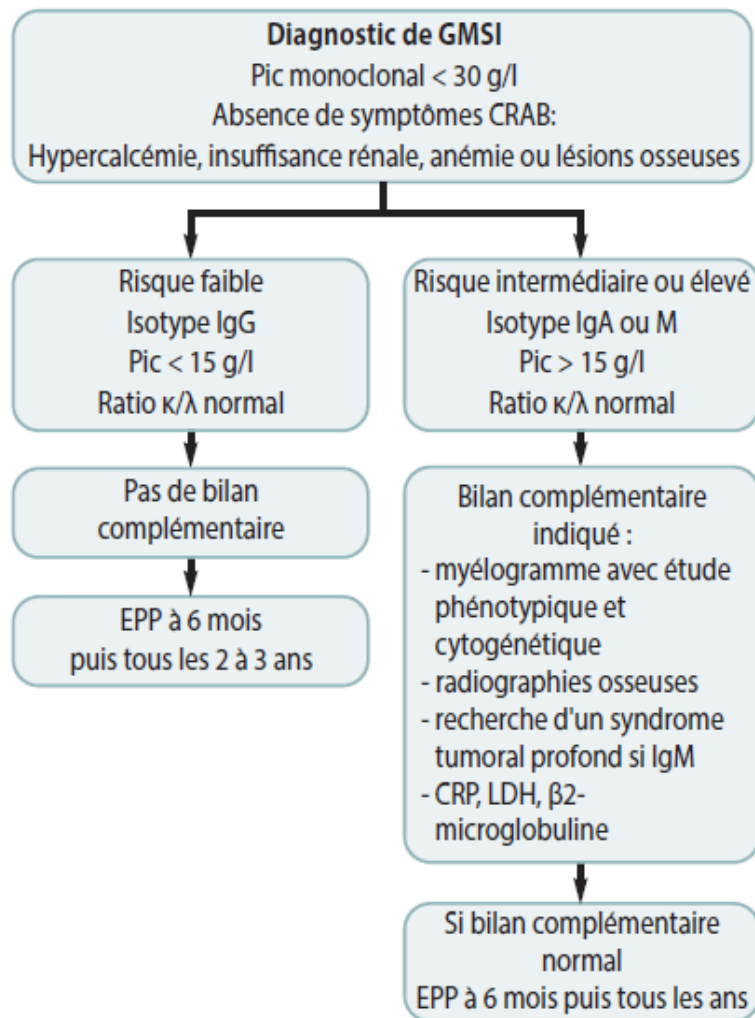
### ❑ Le ratio des chaînes légères libres sériques

*(étude de Rajkumar et al. )*

Un **ratio CLL K/CLL L anormal** est associé à un risque accru de progression vers un MM. (KI/LI = 0,26 – 1,65)

# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

## GAMMAPATHIES MONOCLONALES DE SIGNIFICATION INDÉTERMINÉE (GMSI)





## Cas clinique 5

# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

GAMMAPATHIES MONOCLONALES DE SIGNIFICATION INDÉTERMINÉE (GMSI)

## Cas clinique 5 : un gus à surveiller...

***Madame A. 70 ans : vient de changer de région et consulte pour la première fois son nouveau médecin généraliste. Peu de renseignements cliniques hormis une asthénie depuis 3 mois.***

***Elle apporte avec elle son dernier bilan biologique***

Bilan biologique :

Hb : 13,9 g/l

Créatinine 7,5 mg/l (5,0-8,0)

Ca : 93 mg/l (87-104)

IgG : 3,8 g/l (6,5-16,0)

IgA : 5,15 g/l (0,40-3,50)

IgM : < 0,21 g/l (0,50-3,00)

$\beta$ 2-microglobuline : 650 ng/ml (607-2295)



# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

GAMMAPATHIES MONOCLONALES DE SIGNIFICATION INDÉTERMINÉE (GMSI)

## Cas clinique 5 : un gus à surveiller...

***Madame A. 70 ans : vient de changer de région et consulte pour la première fois son nouveau médecin généraliste. Peu de renseignements cliniques hormis une asthénie depuis 3 mois.***

➤ Vous décidez de vérifiez le bilan biologique par :

1. Electrophorèse des protéines
2. CTX sérique
3. Vit D
4. VS
5. Protéinurie
6. TSH



# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

GAMMAPATHIES MONOCLONALES DE SIGNIFICATION INDÉTERMINÉE (GMSI)

## Cas clinique 5 : un gus à surveiller...

***Madame A. 70 ans : vient de changer de région et consulte pour la première fois son nouveau médecin généraliste. Peu de renseignements cliniques hormis une asthénie depuis 3 mois.***

➤ Vous décidez de vérifiez le bilan biologique par :

1. Electrophorèse des protéines
2. CTX sérique
3. Vit D
4. VS
5. Protéinurie
6. TSH



# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

GAMMAPATHIES MONOCLONALES DE SIGNIFICATION INDÉTERMINÉE (GMSI)

## Cas clinique 5 : un gus à surveiller... : Réponse du laboratoire

*Madame A. 70 ans : vient de changer de région et consulte pour la première fois son nouveau médecin généraliste. Peu de renseignements cliniques hormis une asthénie depuis 3 mois.*

### Réponse du laboratoire :

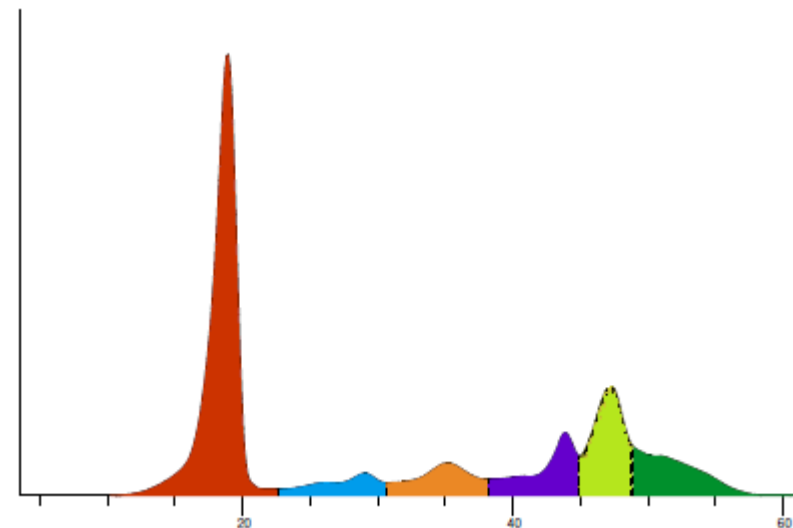
Protéinurie : 0,10 g/l

Hypoalbuminémie

Élévation suspecte des  $\beta 2$  globulines

$B2 > \beta 1$

Discrète hypogammaglobulinémie



Alb : 32,2 (35,0-47,2)

Alpha 1 : 5,5 (2,5-5,6)

Alpha 2 : 8,0 (4,4-8,7)

Béta 1 : 6,2 (3,6-6,7)

Béta 2 : 8,4 (1,5-5,6)

Gamma : 5,3 (6,0-12,6)

Vit D, VS et TSH normales



# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

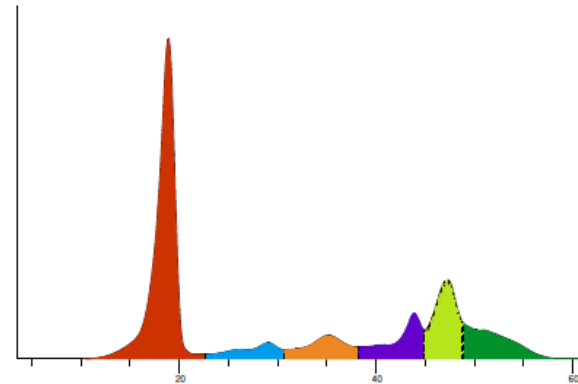
GAMMAPATHIES MONOCLONALES DE SIGNIFICATION INDÉTERMINÉE (GMSI)

## Cas clinique 5 : un gus à surveiller...

**Madame A. 70 ans : vient de changer de région et consulte pour la première fois son nouveau médecin généraliste. Peu de renseignements cliniques hormis une asthénie depuis 3 mois.**

➤ une augmentation des bêta 2 globulines est observée à l'EPS : quelles sont les principales hypothèses à envisager ?

1. Un syndrome inflammatoire
2. Hyperlipidémies
3. La présence de fibrinogène
4. Produits de contraste
5. hémolyse importante
6. La présence d'une IgM



# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

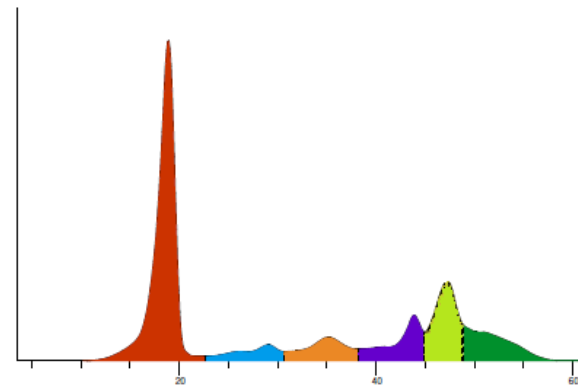
GAMMAPATHIES MONOCLONALES DE SIGNIFICATION INDÉTERMINÉE (GMSI)

## Cas clinique 5 : un gus à surveiller...

**Madame A. 70 ans : vient de changer de région et consulte pour la première fois son nouveau médecin généraliste. Peu de renseignements cliniques hormis une asthénie depuis 3 mois.**

➤ une augmentation des bêta 2 globulines est observée à l'EPS : quelles sont les principales hypothèses à envisager ?

1. Un syndrome inflammatoire
2. Hyperlipidémies
3. La présence de fibrinogène
4. Produits de contraste
5. hémolyse importante
6. La présence d'une IgM



# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

GAMMAPATHIES MONOCLONALES DE SIGNIFICATION INDÉTERMINÉE (GMSI)

## Cas clinique 5 : un gus à surveiller... : interprétation

*Madame A. 70 ans : vient de changer de région et consulte pour la première fois son nouveau médecin généraliste. Peu de renseignements cliniques hormis une asthénie depuis 3 mois.*

- une augmentation des béta 2 globulines est observée à l'EPS : quelles sont les principales hypothèses à envisager ? Réponses 1 3 et 6

Réponse : une augmentation des  $\beta 2$  globulines doit faire évoquer

3 hypothèses :

- Un syndrome inflammatoire avec augmentation de la fraction C3 du complément
- La présence de fibrinogène (Cf cas clinique n°4)
- La présence d'une IgM

Un immunotypage ou une immunofixation est indispensable.

# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

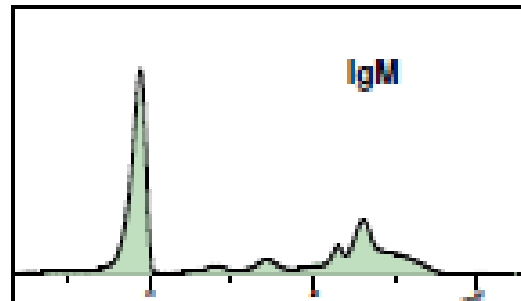
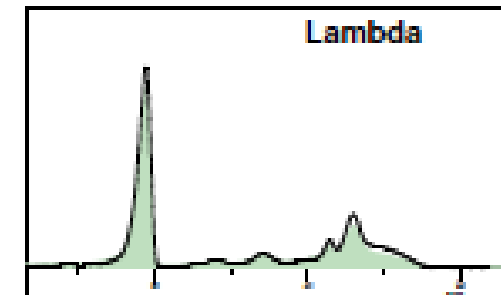
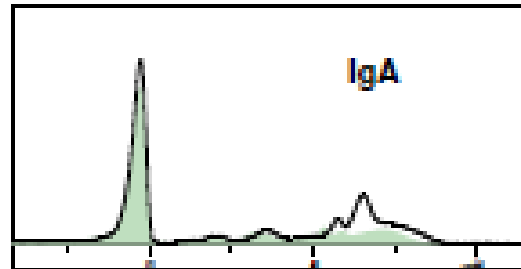
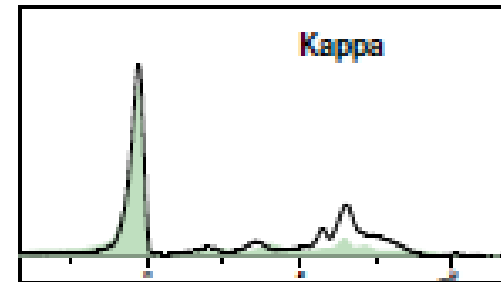
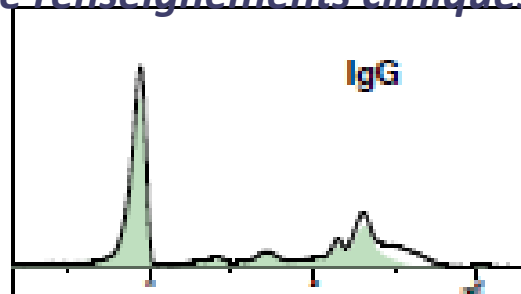
## GAMMAPATHIES MONOCLONALES DE SIGNIFICATION INDÉTERMINÉE (GMSI)

### Cas clinique 5 : un gus à surveiller...

**Madame A. 70 ans : vient de changer de région et consulte pour la première fois son nouveau médecin généraliste. Peu de renseignements cliniques hormis une asthénie depuis 3 mois.**

➤ Interprétez l'immunotypage :

1. Absence d'anomalie
2. Présence d'une Igm de type IgA kappa
3. Présence de chaînes légères libres kappa
4. Présence d'une Igm de type IgG lambda



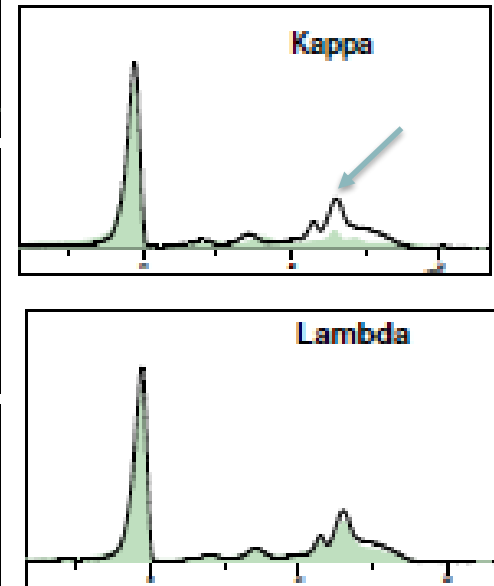
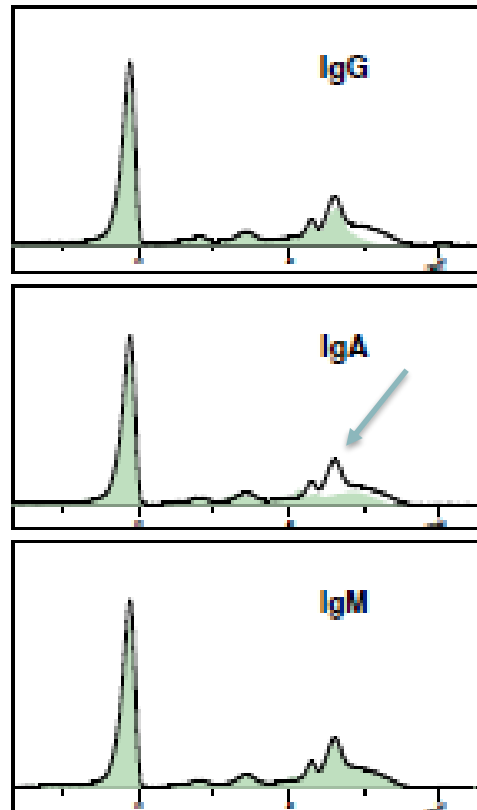
# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

GAMMAPATHIES MONOCLONALES DE SIGNIFICATION INDÉTERMINÉE (GMSI)

## Cas clinique 5 : un gus à surveiller...

Réponse du laboratoire :

1. Absence d'anomalie
2. Présence d'une Igm de type IgA kappa
3. Présence de chaines légères libres kappa
4. Présence d'une Igm de type IgG lambda



# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

GAMMAPATHIES MONOCLONALES DE SIGNIFICATION INDÉTERMINÉE (GMSI)

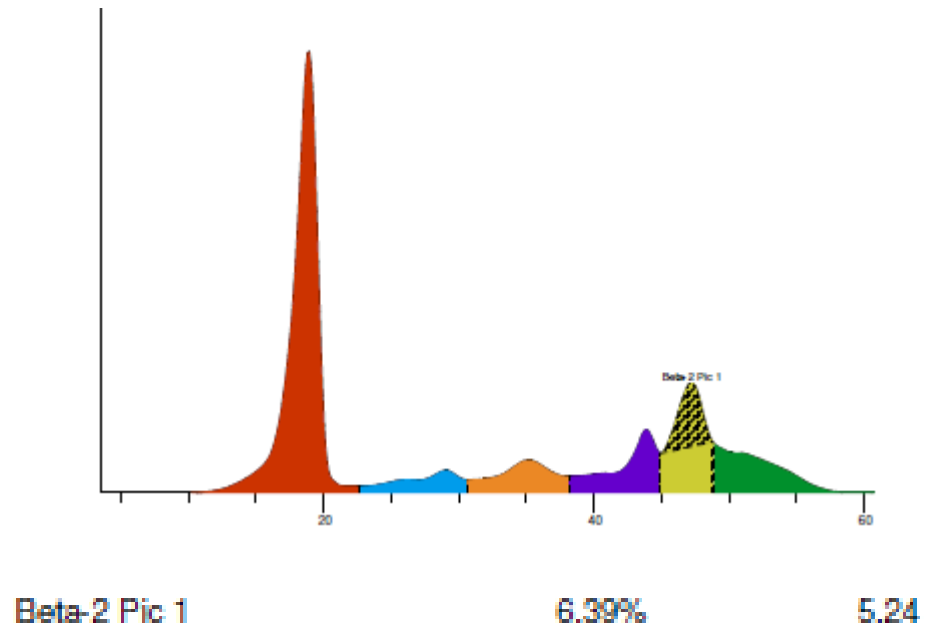
## Cas clinique 5 : un gus à surveiller... : Réponse du laboratoire

*Madame A. 70 ans : vient de changer de région et consulte pour la première fois son nouveau médecin généraliste. Peu de renseignements cliniques hormis une asthénie depuis 3 mois.*

### Réponse du laboratoire :

Présence d'un pic < 15 g/l au niveau des  $\beta$ 2 globulines

Présence d'une lgm de type IgA kappa



# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

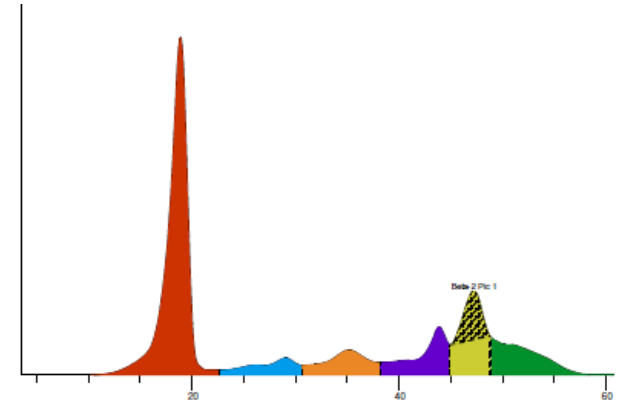
GAMMAPATHIES MONOCLONALES DE SIGNIFICATION INDÉTERMINÉE (GMSI)

## Cas clinique 5 : un gus à surveiller...

**Madame A. 70 ans : vient de changer de région et consulte pour la première fois son nouveau médecin généraliste. Peu de renseignements cliniques hormis une asthénie depuis 3 mois.**

➤ Quels types d'examens complémentaires estimez vous nécessaire pour faire un pronostic?

1. Dosage des CLL + Ratio
2. Recherche de BJ
3. Plasmocytose médullaire
4. Recherche de lésions ostéolytiques
5. LDH



# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

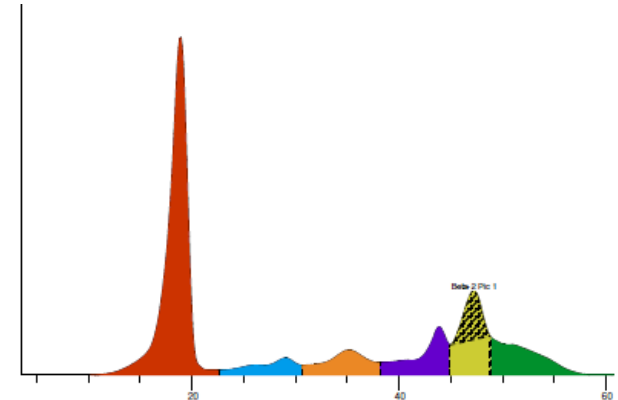
GAMMAPATHIES MONOCLONALES DE SIGNIFICATION INDÉTERMINÉE (GMSI)

## Cas clinique 5 : un gus à surveiller...

**Madame A. 70 ans : vient de changer de région et consulte pour la première fois son nouveau médecin généraliste. Peu de renseignements cliniques hormis une asthénie depuis 3 mois.**

➤ Quels types d'examens complémentaires estimez vous nécessaire pour faire un pronostic?

1. Dosage des CLL + Ratio
2. Recherche de BJ
3. Plasmocytose médullaire
4. Recherche de lésions ostéolytiques
5. LDH





# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

GAMMAPATHIES MONOCLONALES DE SIGNIFICATION INDÉTERMINÉE (GMSI)

## Cas clinique 5 : un gus à surveiller... : interprétation

Quels types d'examens complémentaires estimez vous nécessaire pour faire un pronostic ? Réponses 1 et 3

### Réponse :

- Dosage des CLL + Ratio

CLL k : 28 mg/l (3,30-19,4)

CLL  $\lambda$  : 18 mg/l (5,71-26,30)

Ratio K/ $\lambda$  : 1,56 (0,26-1,65)

Le ratio K/L est un marqueur pronostique au même titre que :

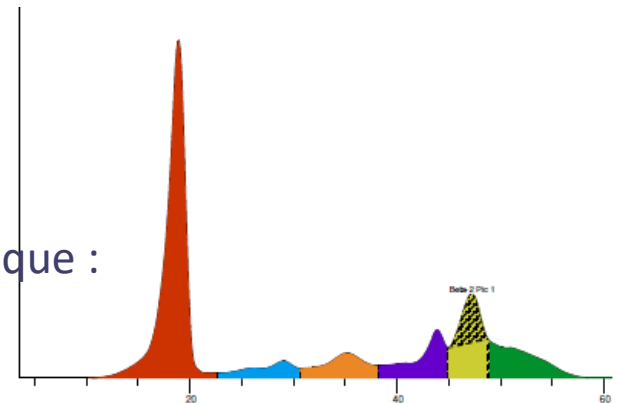
- ✓ L'estimation du pic monoclonal < 15 g/l
- ✓ L'isotype de l'Ig
- ✓ Le pourcentage de plasmocytes médullaires

- Recherche de BJ : négative

- Une GMSI est définie par une plasmocytose médullaire < 10 %

Plasmocytose médullaire : 7%

- L'indication de l'imagerie n'est pas systématique. Elle doit être discutée au cas par cas.



# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

GAMMAPATHIES MONOCLONALES DE SIGNIFICATION INDÉTERMINÉE (GMSI)

## Cas clinique 5 : un gus à surveiller...

***Madame A. 70 ans : vient de changer de région et consulte pour la première fois son nouveau médecin généraliste. Peu de renseignements cliniques hormis une asthénie depuis 3 mois.***

### ➤ Quels sont les éléments en faveur d'une GMSI ?

1. Age de la patiente > 60 ans
2. Plasmocytose médullaire < à 10%
3. Absence anémie
4. Absence d'insuffisance rénale
5. Absence d'hypercalcémie
6. Isotype IgA
7. Absence de lésions ostéolytiques ou ostéoporose fracturaire
8. Ratio K/I normal



# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

GAMMAPATHIES MONOCLONALES DE SIGNIFICATION INDÉTERMINÉE (GMSI)

## Cas clinique 5 : un gus à surveiller...

*Madame A. 70 ans : vient de changer de région et consulte pour la première fois son nouveau médecin généraliste. Peu de renseignements cliniques hormis une asthénie depuis 3 mois.*

➤ Quels sont les éléments en faveur d'une GMSI ?

1. Age de la patiente > 60 ans
2. Plasmocytose médullaire < à 10%
3. Absence anémie
4. Absence insuffisance rénale
5. Absence hypercalcémie
6. Isotype IgA
7. Absence lésions ostéolytiques ou ostéoporose fracturaire
8. Ratio K/I normal



# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

GAMMAPATHIES MONOCLONALES DE SIGNIFICATION INDÉTERMINÉE (GMSI)

## Cas clinique 5 : un gus à surveiller... : interprétation

Quels sont les éléments en faveur d'une GMSI ? Réponses 1 2 3 4 5 6 8 et 9

Réponse : La présence de cette IgA monoclonale n'est pas suffisante pour poser le diagnostic d'un myélome. En effet, dans le cas de notre patiente, les éléments suivants :

- ✓ Age de la patiente > 60 ans
- ✓ Plasmocytose médullaire < à 10%
- ✓ Pic monoclonal < 10 g/L
- ✓ Absence des symptômes suivants :
  - anémie,
  - insuffisance rénale,
  - hypercalcémie,
  - lésions ostéolytiques ou ostéoporose fracturaire



**Sont en faveur d'une GMSI.**

La patiente présente un seul facteur de risque : **L'isotype A** qui est associé à un risque accru de progression

→ Surveillance bi-annuelle conseillée.

**Messages à retenir :**

- ✓ Devant une augmentation inexpliquée des fractions  $\beta_2$  globulines, un immunotypage doit être réalisé.
- ✓ Le dosage des CLL au diagnostic apporte une valeur pronostique dans le cas d'une GMSI.



## Les immunoglobulines monoclonales

# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

QUELLES SITUATIONS JUSTIFIENT LA PRIMO-PRESCRIPTION D'UNE IgM ?

HAS janvier 2017

- ✓ Infections à répétition des voies aériennes supérieures et pulmonaires.
- ✓ Douleurs osseuses non traumatiques sans anomalies à l'examen radiologique standard.
- ✓ Polyarthrite inexpliquée.
- ✓ Adénopathies, splénomégalie.
- ✓ Neuropathie périphérique inexpliquée.
- ✓ Purpura vasculaire.
- ✓ Anomalies de l'hémogramme **sans cause évidente** (principalement anémie, lymphopénie isolée ou hyperlymphocytose).
- ✓ Vitesse de sédimentation élevée avec CRP normale (en dehors de la grossesse et en tenant compte de l'âge).
- ✓ Hypercalcémie (corrigée en fonction de l'albuminémie/protidémie).
- ✓ Insuffisance rénale récente (sans obstacle).
- ✓ Protéinurie significative (> 0,5 g/L).
- ✓ Certaines anomalies osseuses radiologiques : fracture vertébrale suspecte, fracture pathologique, géodes.

Et dans une situation d'urgence rare : le syndrome d'hyperviscosité.

Le motif de la prescription est une aide à l'interprétation pour le biologiste médical.

# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

## CONDUITE À TENIR FACE À UNE IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

La démarche consiste à éliminer en priorité une hémopathie maligne, en particulier un myélome multiple ou une autre hémopathie.

**Diverses manifestations cliniques, biologiques ou radiologiques doivent faire évoquer un myélome multiple (20 % étiologies) :**

- Douleurs osseuses inflammatoires
- Fractures pathologiques
- Anémie
- Hypercalcémie
- Insuffisance rénale
- Tassements vertébraux

**D'autres manifestations orientent d'emblée vers une hémopathie lymphoïdes (6 % des étiologies) : (LLC, Maladie de Waldenström, Lymphome non hodgkinien B)**

- Adénopathies
- Splénomégalie
- Anomalies de la NFS : anémie, thrombopénie, lymphocytose excessive
- Syndrome d'hyperviscosité.(signes liés à la présence de l'IgM)
- Signes généraux : amaigrissement, fièvre et sueurs nocturnes profuses

### En l'absence d'hémopathie

En l'absence d'hémopathie il convient de rechercher de principe des signes et/ou anomalies biologiques orientant vers d'autres affections :

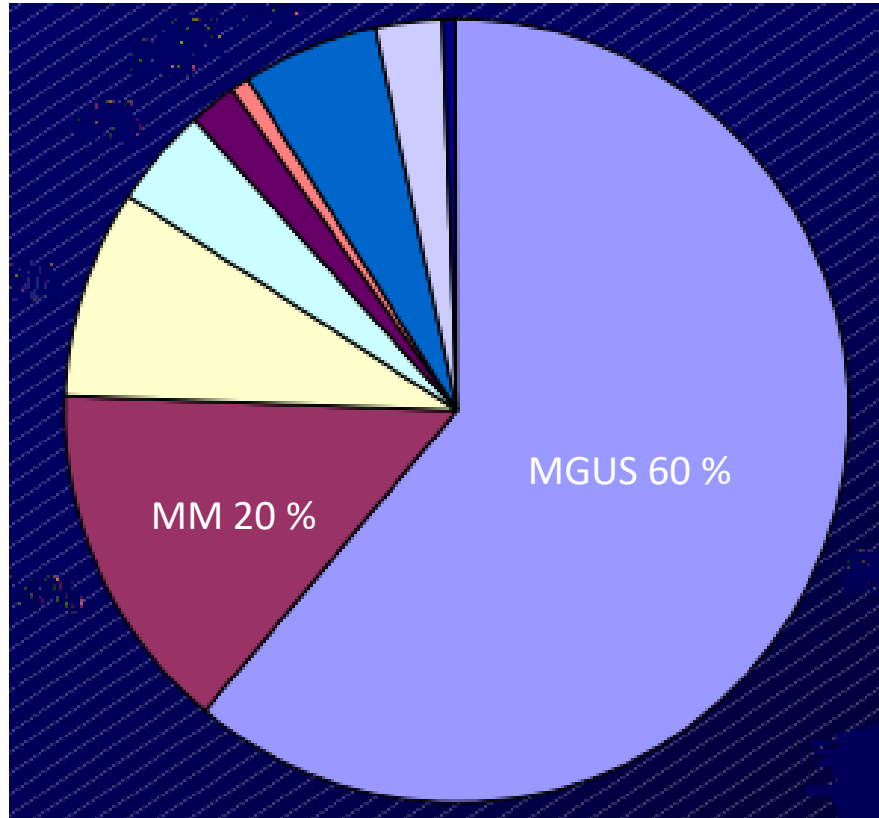
- Infections (fièvre, frissons, syndrome biologique inflammatoire...)
- Maladies auto-immunes (arthralgies, syndrome sec, signes cutanés...)
- Hépatopathies (ictère, cytolyse hépatique...)
- Déficits immunitaires (infections atypiques ou récurrentes...).



# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

## ÉTIOLOGIES DES IMMUNOGLOBULINES MONOCLONALES

Autres hémopathies  
Lymphoïdes 6 %



# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

## ÉTIOLOGIES DES IMMUNOGLOBULINES MONOCLONALES

ETIOLOGIE DES PICS MONOCLONAUX	%
Gammapathie monoclonale de signification indéterminée	60
Myélome multiple	20
Autres hémopathies lymphoïdes (maladie de Waldenström, leucémie lymphoïde chronique, amylose AL, lymphome non hodgkinien...)	6
Hémopathies malignes non lymphoïdes (myélodysplasie en particulier leucémie myélomonocytaire chronique, autres syndromes myéloprolifératifs...)	2
Tumeurs solides (carcinome des voies biliaires, de la vessie, du sein, du foie, du poumon, de l'ovaire, de la prostate, de l'utérus, mélanome malin, angiosarcome)	6
Maladies auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde, sclérodermie, périartérite noueuse, lupus...)	2
Infections (tuberculose, ostéomyélite, pyélonéphrite, infection à cytomégalovirus, infection à Helicobacter Pylori)	1
Hépatopathies (hépatite B, hépatite C, cirrhose)	1
Déficits immunitaires, suites de greffe hématopoïétique	1
Autres affections (porphyrie aiguë, sarcoïdose, maladie de Gaucher, maladie de Paget, hyperparathyroïdie, fibrose pulmonaire, pyoderma gangrenosum)	1

# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

## MYELOME MULTIPLE

### Définition

Le MM est une hémopathie maligne caractérisée par le développement d'un clone de plasmocytes tumoraux envahissant la moelle osseuse. Les plasmocytes tumoraux produisent une IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE ou un fragment d'IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE qui peut être décelé dans le sang et/ou dans les urines.

1% des cancers

12% des hémopathies malignes (2ème hémopathie maligne)

3-4/100 000 habitants

5000 nouveaux cas par an en France dont 54 % chez l'homme

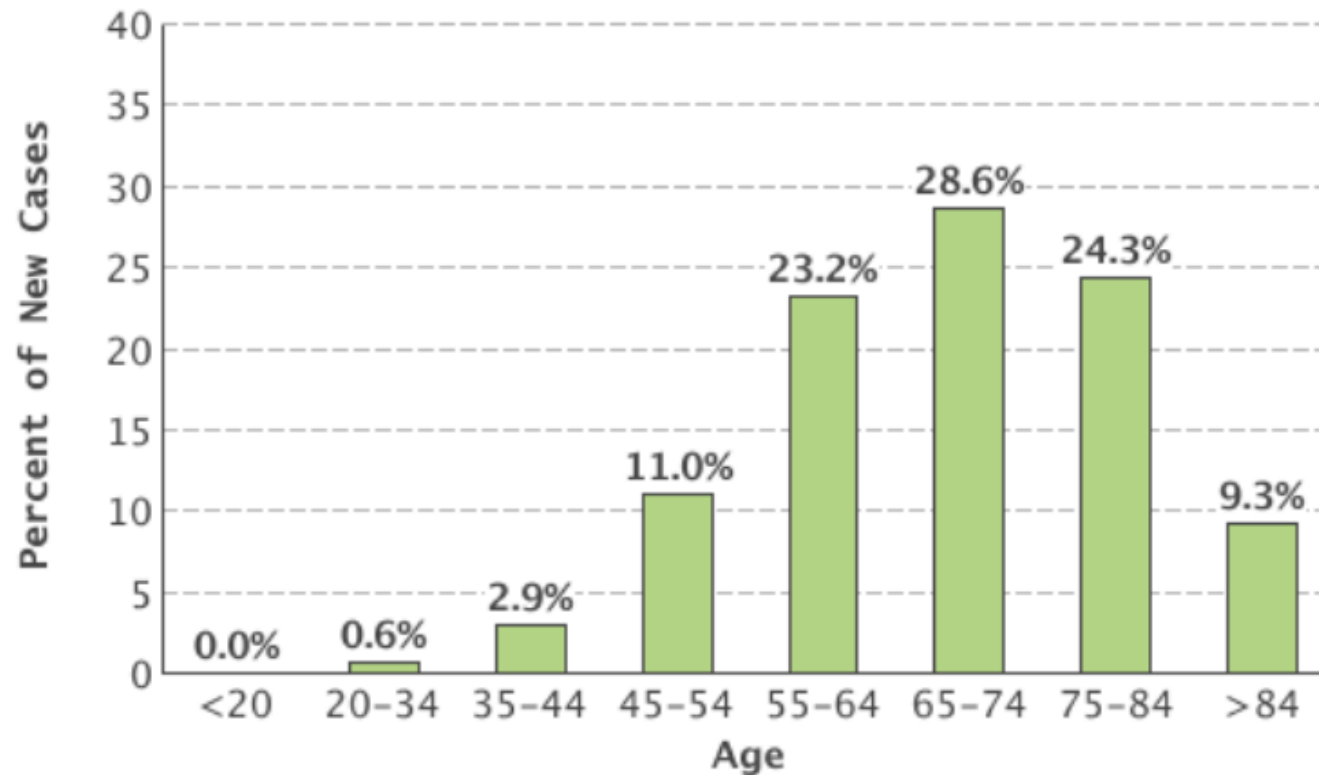
Age médian au diagnostic 70 ans chez l'homme (74 femmes)

# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

MYELOME MULTIPLE

## Définition

## Incidence



## MYELOME MULTIPLE

### Circonstances de découverte

Le MM peut être évoqué devant des symptômes, ou être découvert lors d'examens biologiques ou radiologiques.

- **Symptômes évocateurs de myélome multiple**

Le plus souvent, le MM symptomatique est évoqué devant des douleurs osseuses ou rachidiennes typiquement persistantes non calmées par le repos ni par les antalgiques.

Parfois, le MM est découvert dans le cadre d'une urgence thérapeutique, notamment en cas de :

- fractures pathologiques, en particulier vertébrales
- signes neurologiques compressifs médullaires ou radiculaires
- signes d'insuffisance rénale aiguë
- signes d'hypercalcémie

Plus rarement, le MM est évoqué devant les signes cliniques suivants :

- infection(s) bactérienne(s) récurrente(s) ou persistante(s)
- signes suggérant une amylose (syndrome du canal carpien, signes de neuropathie périphérique, syndrome néphrotique, signes d'insuffisance cardiaque, troubles du rythme, signes d'hypotension orthostatique, etc.)

Exceptionnellement, le MM symptomatique est révélé par un syndrome d'hyperviscosité sanguine (principalement un déficit neurosensoriel non expliqué).

## MYELOME MULTIPLE

### Circonstances de découverte

- **En l'absence de symptôme clinique,**

la suspicion de MM se fait au cours d'un bilan de santé ou d'un examen sanguin systématique :

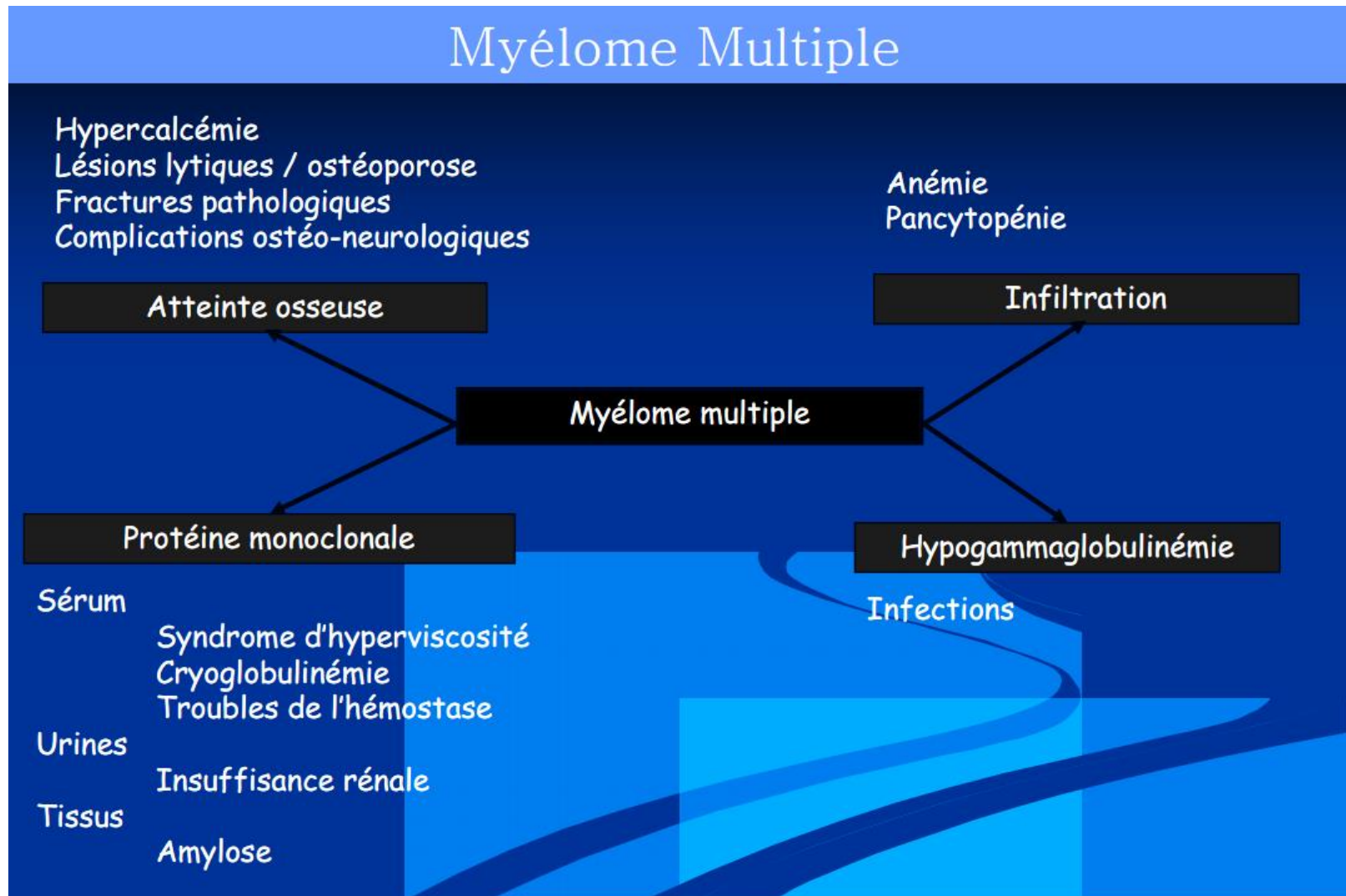
- une vitesse de sédimentation (VS) élevée avec CRP normale. La VS est évocatrice si elle est très augmentée en l'absence de contexte inflammatoire ou infectieux évident
- une anémie
- une augmentation de la protidémie.
- une hypercalcémie
- une insuffisance rénale

Le myélome peut également être suspecté :

- lors d'un examen d'imagerie (radiographie, scanner, IRM), réalisé pour une autre affection suggérant des lésions ostéolytiques ou d'allure tumorale
- lors de la découverte d'une ostéoporose fracturaire
- dans le cadre d'un suivi d'un MGUS

# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

## MYELOME MULTIPLE



# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

## MYELOME MULTIPLE

### Critères diagnostiques (*International Myeloma Working Group, 2003*)

- Présence d'une protéine monoclonale sanguine ou urinaire :  
IM de classe IgG ou IgA ou CLL (IgD, IgE et IgM rares)
- Plasmocytose médullaire > 10%
- Présence d'au moins un des éléments suivants :  
calcémie ( $> 0,25$  mmol/l /N ou  $\geq 2,75$  mmol/l ou 110 mg/l)  
insuffisance rénale (DFG  $< 40$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ou créat.  $> 20$  mg/l ou 173  $\mu$ mol/l)  
anémie (Hb  $< 2$  g/dl/N ou  $< 10$  g/dl)  
atteinte osseuse (1 ou +sieurs lésions ostéolytiques)

C	Hyper <b>C</b> alcémie
R	Insuffisance <b>R</b> énale
A	<b>A</b> némie
B	Lésions osseuses ( <b>B</b> ones)

*hyperviscosité symptomatique*

*amylose*

*infections bactériennes récurrentes (>2 en 12 mois)*



# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

## MYELOME MULTIPLE

### Critères biologiques :

Le bilan biologique réalisé devant une suspicion de MM doit comporter selon l'HAS 2010 :

- Un bilan biologique de première intention :
  - EPS
  - L'évaluation urinaire repose sur :
    - Le dosage de la protéinurie exprimé en g/l et en g/24h00
    - La recherche et le typage d'une protéine de Bence Jones dans les urines de 24 heures
    - +/- L'électrophorèse des protéines urinaires permet uniquement d'identifier si la protéinurie est d'origine tubulaire, glomérulaire ou mixte
- Un bilan complémentaire :
  - NFP (recherche d'une anémie typiquement normochrome, normocytaire et plus rarement leucopénie et/ou thrombopénie)
  - Ca (confirmation de l'hypercalcémie)
  - Alb (recherche d'une hypoalbuminémie)
  - Créat (état de la fonction rénale)

**Ces paramètres seront très régulièrement réévalués dans le suivi des patients.**
- Un bilan de confirmation du diagnostic :
  - Myelogramme
- Un bilan biologique pré-thérapeutique :
  - VitD
  - $\beta$ 2m (masse tumorale)
  - Alb / Ca

### Critères biologiques :

- La place du dosage des CLL d'immunoglobulines n'est pas clairement établie :

L'IMWG (*International myeloma working Group*) propose des recommandations pour un dépistage précoce permettant de diagnostiquer la quasi-totalité des gammopathies monoclonales, faisant entre autre appel à un dosage de chaînes légères coté hors nomenclature ce qui n'est pas sans poser des problèmes, avec un coût important de ce dépistage pour le patient, et non recommandé par l'HAS.

Il existe donc des différences entre les recommandations nationales et internationales, ce qui n'est pas sans mettre parfois en difficulté cliniciens et biologistes.

En l'absence de recommandations, un dialogue entre clinicien et biologiste est plus que jamais capital pour permettre une prise en charge optimale du patient.

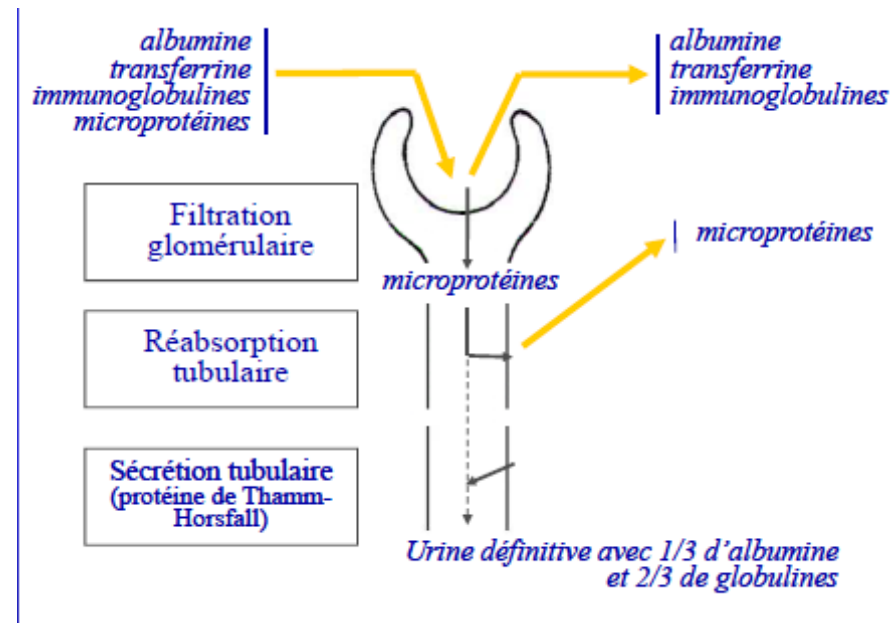
# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

## MYELOME MULTIPLE

### Dosages sériques et urinaires des chaînes légères libres pour le diagnostic et le suivi des dysglobulinémies monoclonales :

La production quotidienne de CLL chez le sujet sain est voisine de 500 mg, à partir des plasmocytes de la moelle osseuse et des ganglions. La moelle osseuse normale contient environ 1 % de plasmocytes. Ce contingent peut atteindre 90 % dans le myélome multiple.

Chez l'individu normal, les CLL sériques polyclonales sont rapidement épurées et métabolisées au niveau du néphron. Elles sont filtrées au niveau glomérulaire, totalement réabsorbées par le tubule proximal.



# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

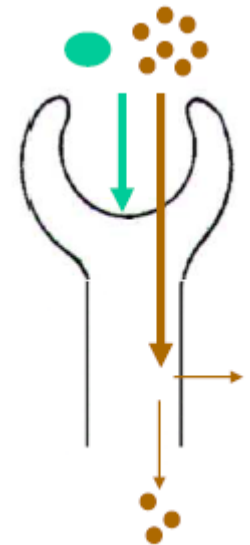
## MYELOME MULTIPLE

### Dosages sériques et urinaires des chaînes légères libres pour le diagnostic et le suivi des dysglobulinémies monoclonales :

Dans le MM, la concentration de CLL monoclonales sériques augmente parallèlement au développement tumoral.

Quand la synthèse dépasse 10-30 g par jour, la réabsorption tubulaire est dépassée et les chaînes légères sont retrouvées dans l'urine. Ces dernières précipitent au niveau distal causant la destruction du néphron.

Des concentrations de plus en plus élevées de CLL doivent donc être filtrées par moins de néphrons, ce qui accélère l'apparition d'une insuffisance rénale. À ce stade, les concentrations sériques augmentent rapidement, alors que les concentrations urinaires diminuent.

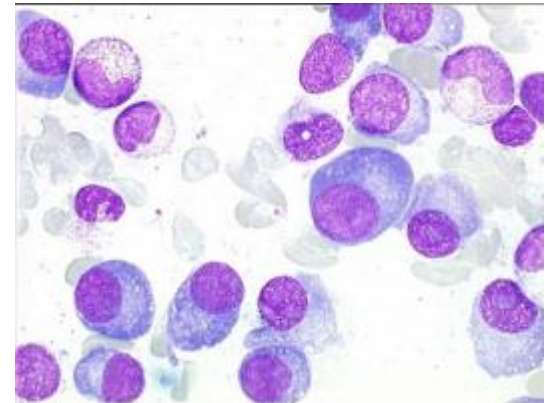


## MYELOME MULTIPLE

### Plasmocytose médullaire > 10%

Le myélogramme est nécessaire pour établir le diagnostic. Il met en évidence une infiltration plasmocytaire qui représente plus de 10 % des éléments nucléés. Des anomalies morphologiques des plasmocytes peuvent être observées mais elles ne sont pas indispensables au diagnostic

*Les plasmocytes sont aisément reconnaissables par leur cytoplasme très basophile et leur noyau ovalaire et excentré dans la cellule.*



## MYELOME MULTIPLE

### Atteinte osseuse :

Les signes radiologiques essentiels sont :

- L'ostéoporose (ostéopénie),
- Les lésions ostéolytiques (géodes ou lacunes)
- Les fractures

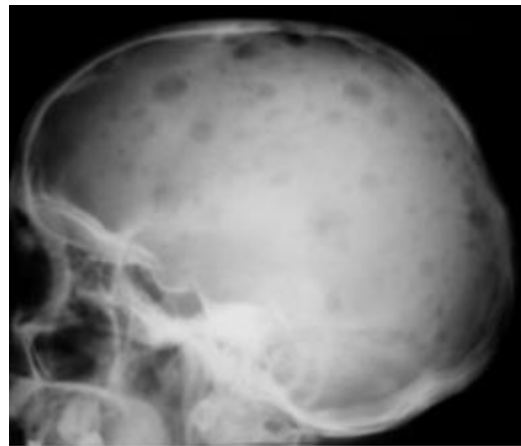
Ces anomalies sont souvent associées mais il est des cas où l'ostéoporose seule existe, difficile à différencier d'une ostéoporose commune. 10 à 20 % des patients n'ont pas de lésions osseuses en radiologie standard.

D'une façon plus générale, l'étendue des lésions osseuses est un facteur pronostique.

## MYELOME MULTIPLE

### Atteinte osseuse :

Sur les os longs, courts et plats, on retrouve, avec ou sans fracture, les géodes dites à l'emporte-pièce (c'est-à-dire sans liseré de condensation périphérique).



*Lésions ostéolytiques à l'emporte-pièce de taille et de forme sensiblement identiques*

## MYELOME MULTIPLE

**Nouveaux marqueurs de malignité permettant de différencier le myélome indolent du myélome à traiter**

*(International Myeloma Working Group, updating criteria, 2014)*

- **Plasmocytose médullaire clonale  $\geq 60$  %**
- **Rapport CLL impliquée/CLL non impliquée  $\geq 100$ , la concentration de la CLL impliquée devant être  $> 100$  mg/l**
- **Un ou plusieurs foyers ostéolytiques à l'IRM**





## Cas clinique 6

# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

MYELOME MULTIPLE

## Cas clinique 6 : méfiez vous des Mab

*Monsieur J, 68 ans : Patient suivi pour une leucémie lymphoïde chronique traitée par Rituximab*

Dossier d'octobre 2016 : Interprétez l'EPS et l'IMS

Dossier de juillet 2017 : Interprétez l'EPS et l'IMS

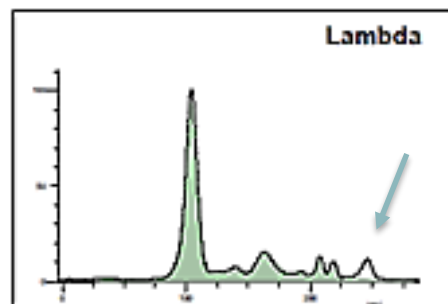
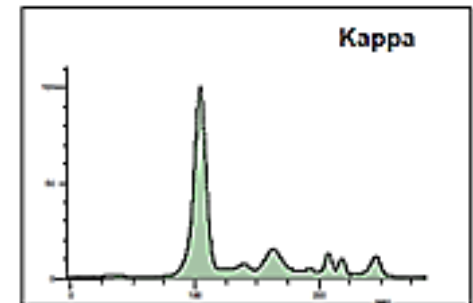
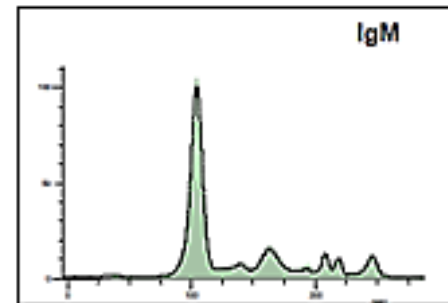
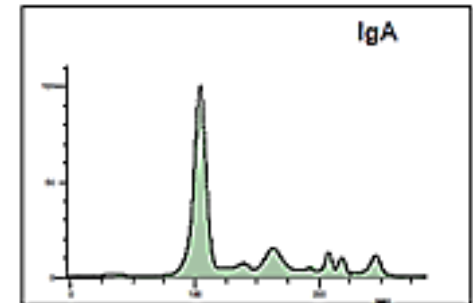
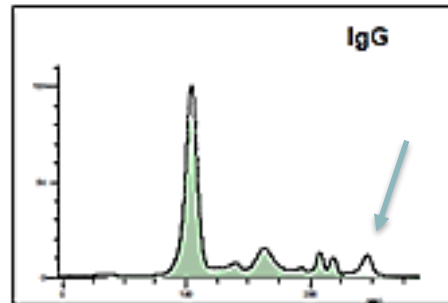
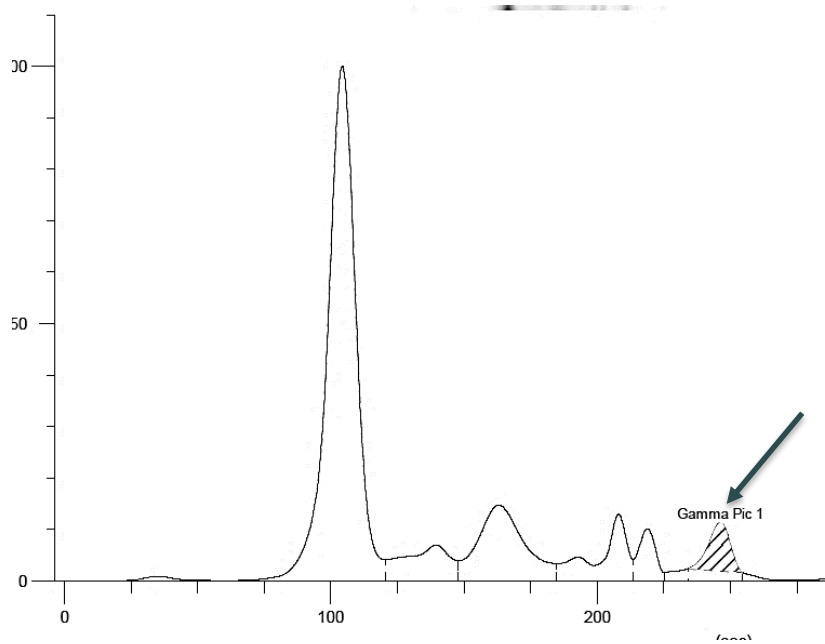


# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

## MYELOME MULTIPLE

### Cas clinique 6 : méfiez vous des Mab

➤ Dossier d'octobre 2016 : Interprétez l'EPS et l'IMS



# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

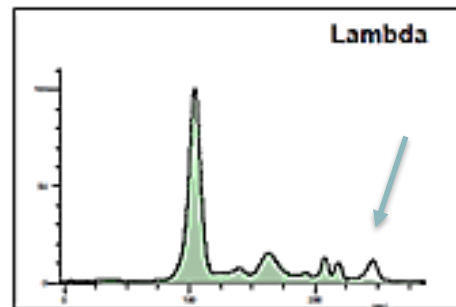
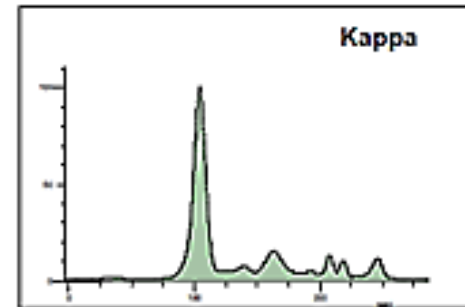
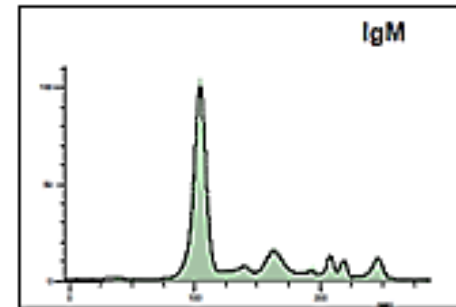
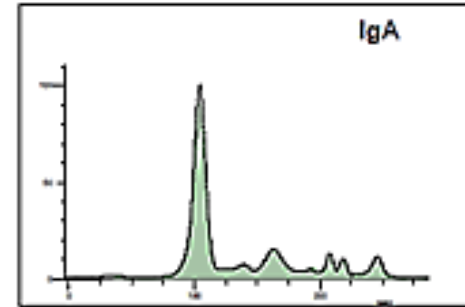
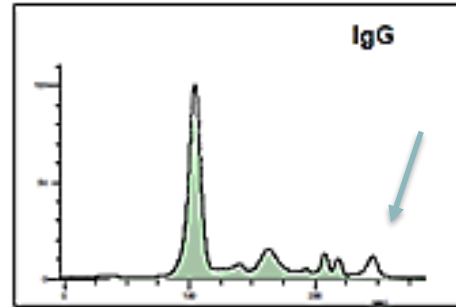
## MYELOME MULTIPLE

### Cas clinique 6 : méfiez vous des Mab

**Monsieur J, 68 ans : Patient suivi pour une leucémie lymphoïde chronique traitée par Rituximab**

Dossier d'octobre 2016 : Interprétez l'EPS et l'IMS

1. Présence d'un pic au niveau des gamma globulines
2. Présence d'un pic au niveau des bêta 2 globulines
3. Présence d'une IgG lambda
4. Présence d'une IgG kappa
5. Présence d'une IgM lambda
6. Présence de CLL lambda



# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

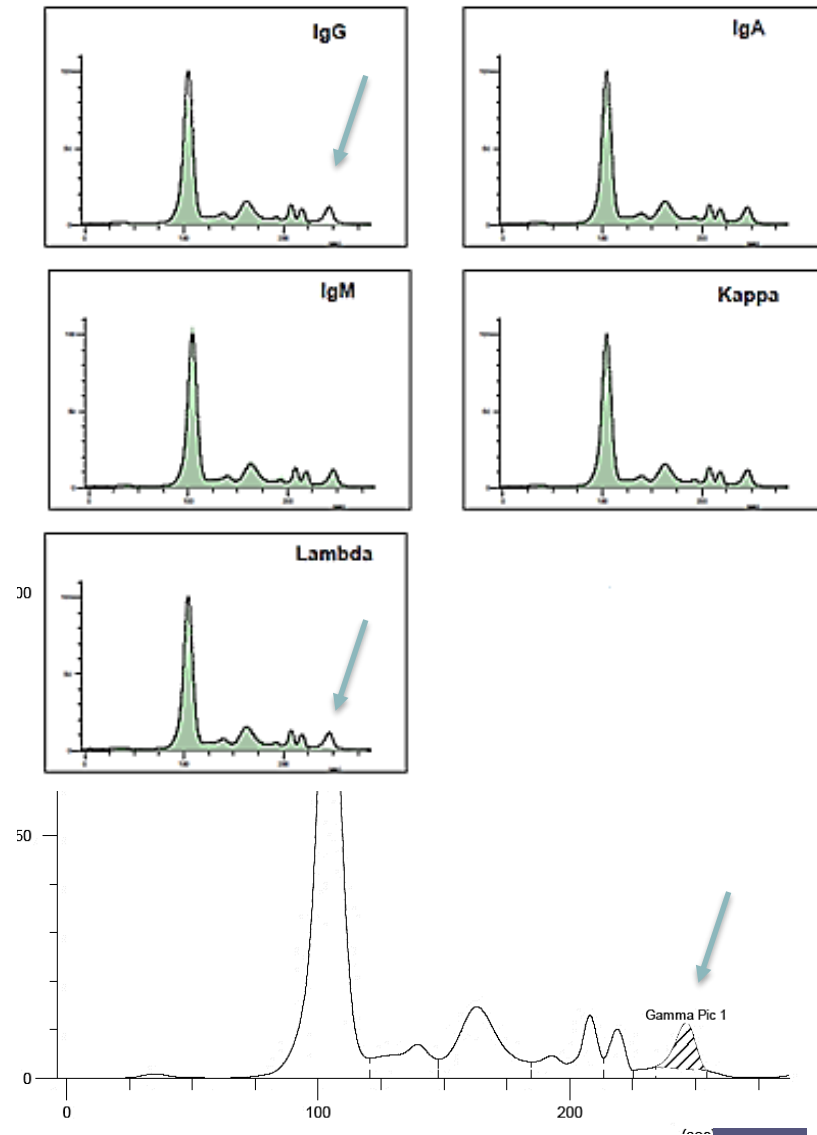
## MYELOME MULTIPLE

### Cas clinique 6 : méfiez vous des Mab

*Monsieur J, 68 ans : Patient suivi pour une leucémie lymphoïde chronique traitée par Rituximab*

Dossier d'octobre 2016 : Interprétez l'EPS et l'IMS

1. Présence d'un pic au niveau des gamma globulines
2. Présence d'un pic au niveau des bêta 2 globulines
3. Présence d'une IgG lambda
4. Présence d'une IgG kappa
5. Présence d'une IgM lambda
6. Présence de CLL lambda

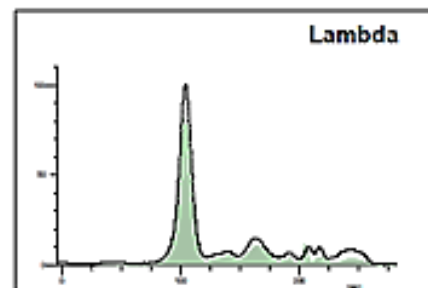
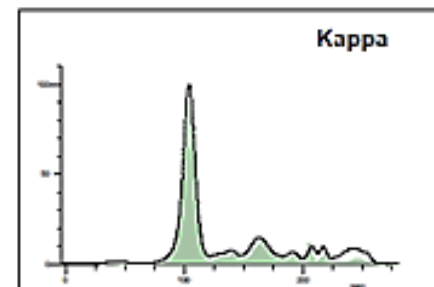
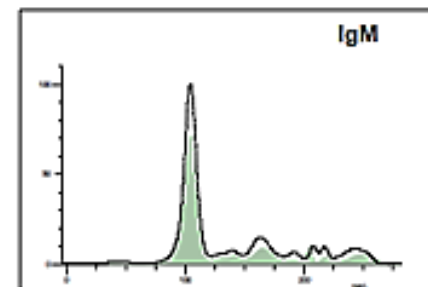
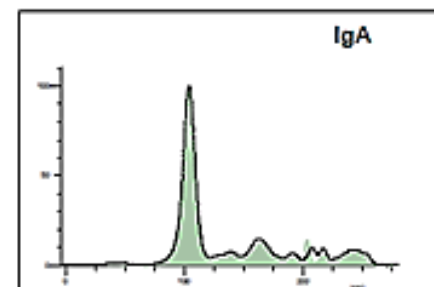
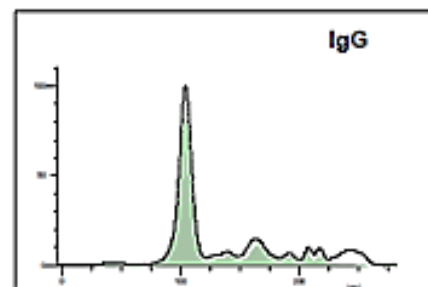
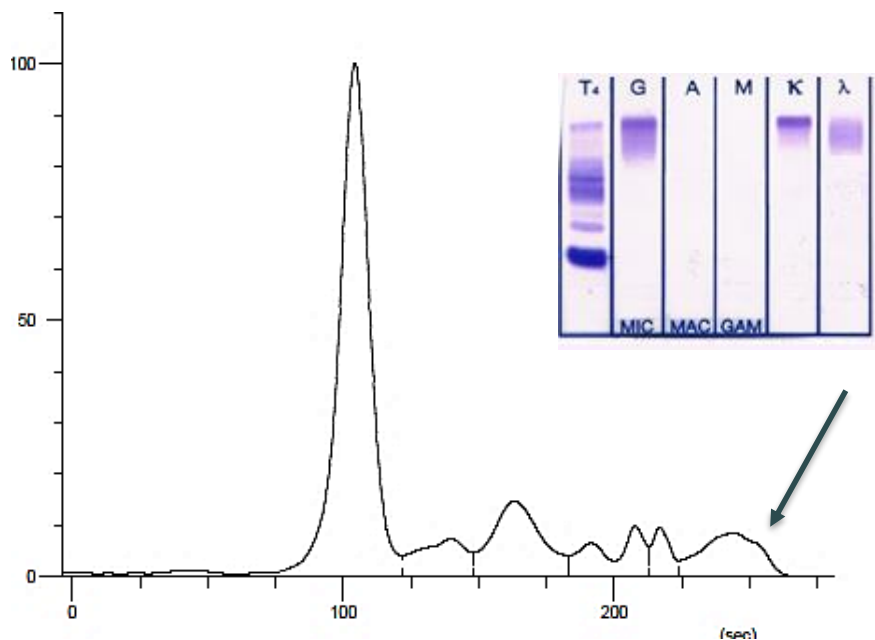


# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

## MYELOME MULTIPLE

### Cas clinique 6 : méfiez vous des Mab

- Dossier de Juillet 2017 : Interprétez l'EPS et l'IMS



# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

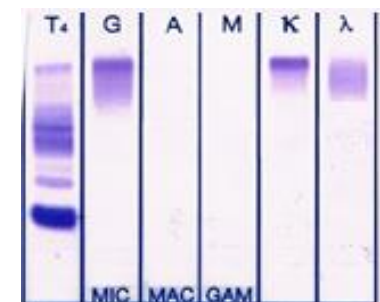
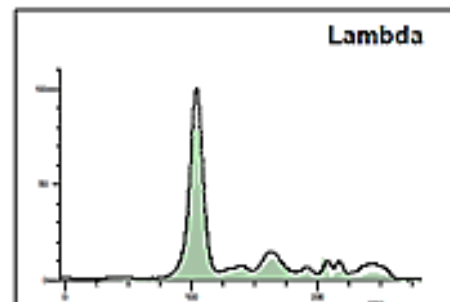
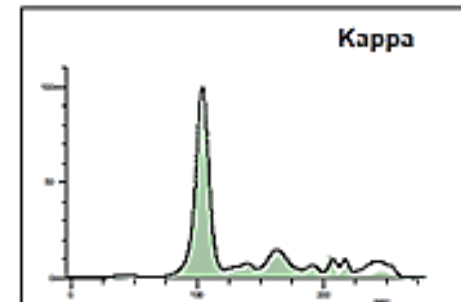
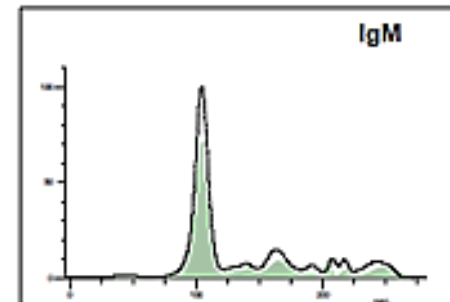
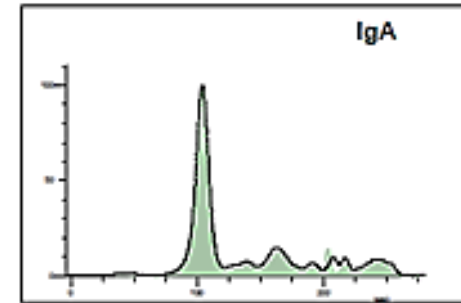
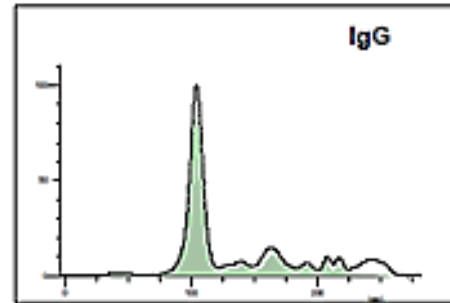
## MYELOME MULTIPLE

### Cas clinique 6 : méfiez vous des Mab

**Monsieur J, 68 ans : Patient suivi pour une leucémie lymphoïde chronique traitée par Rituximab**

Dossier juillet 2017 : Interprétez l'EPS et l'IMS

1. Présence d'un pic au niveau des gamma globulines
2. Présence d'une déformation < 2 g/l au niveau des gamma globulines
3. Présence d'une IgG kappa
4. Présence d'une IgG lambda
5. Présence de CLL lambda



# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

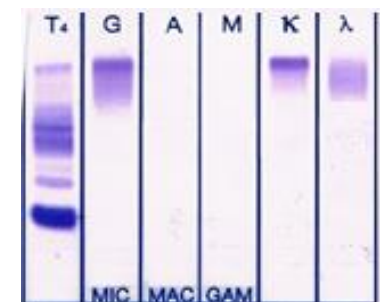
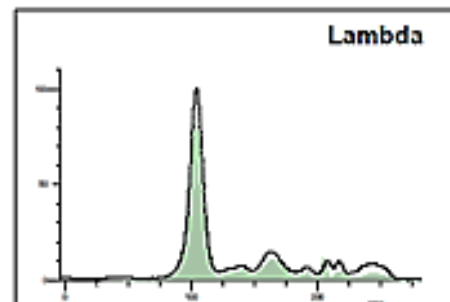
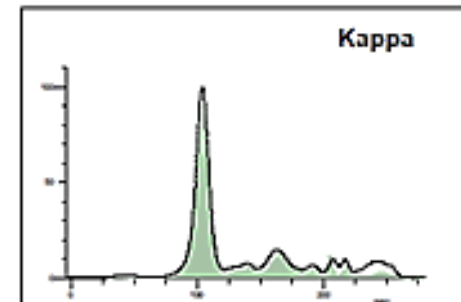
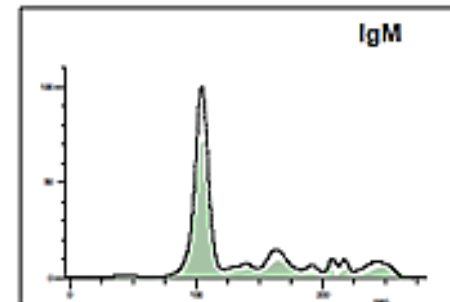
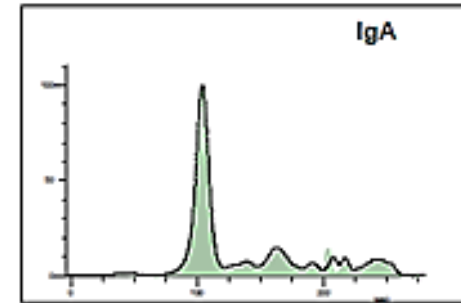
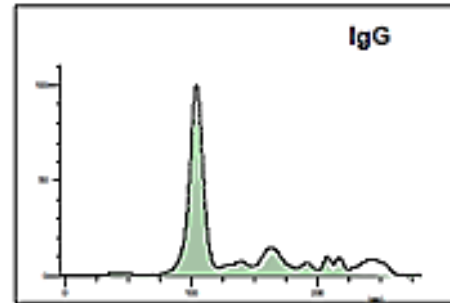
## MYELOME MULTIPLE

### Cas clinique 6 : méfiez vous des Mab

**Monsieur J, 68 ans : Patient suivi pour une leucémie lymphoïde chronique traitée par Rituximab**

Dossier juillet 2017 : Interprétez l'EPS et l'IMS

1. Présence d'un pic au niveau des gamma globulines
2. Présence d'une déformation < 2 g/l au niveau des gamma globulines
3. Présence d'une IgG kappa
4. Présence d'une IgG lambda
5. Présence de CLL lambda





### Cas clinique 6 : méfiez vous des Mab

*Monsieur J, 68 ans : Patient suivi pour une leucémie lymphoïde chronique traitée par Rituximab*

#### Réponse du laboratoire

Dossier d'octobre 2016 :

- Présence d'un pic au niveau des gamma globulines. Selon la nomenclature, un immunotypage a été réalisé.
- Présence d'une IgG lambda

Dossier de juillet 2017 :

- Présence d'une déformation  $< 2$  g/l au niveau des gamma globulines. Immunotypage réalisé.
- Présence d'une IgG kappa

# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

## MYELOME MULTIPLE

### Cas clinique 6 : méfiez vous des Mab

➤ Comment interprétez vous cette discordance ?

1. Apparition d'une nouvelle Igm dans un contexte de syndrome lymphoprolifératif ?
2. Apparition d'un MGUS
3. Erreur de laboratoire
4. Présence d'une Ig monoclonale thérapeutique
5. Maladie de Waldenström



# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

## MYELOME MULTIPLE

### Cas clinique 6 : méfiez vous des Mab

#### ➤ Comment interprétez vous cette discordance ?

1. Apparition d'une nouvelle IgM dans un contexte de syndrome lymphoprolifératif ?
2. Apparition d'un MGUS
3. Erreur de laboratoire
4. Présence d'une Ig monoclonale thérapeutique
5. Maladie de Waldenström



### Cas clinique 6 : méfiez vous des Mab : interprétation

Comment interprétez vous cette discordance ? Réponse 4

Réponse : La visualisation d'une bande monoclonale à l'IF n'est pas toujours synonyme de myélome.

Une bande d'allure monoclonale peut correspondre à un authentique myélome multiple (MM), mais aussi peut-être observée en cas de MGUS, de maladie de Waldenström, syndromes lymphoprolifératifs ...

Mais également en présence d'une Ig monoclonale thérapeutique.



Chaque anomalie mise en évidence par un immunotypage doit être interpréter en tenant compte du contexte clinique.

### Cas clinique 6 : méfiez vous des Mab : interprétation

- Comment peut-on suspecter une interférence par un traitement à base d'Ig monoclonale ?

Il n'y a aucune différence visuelle à l'IF entre l'image donnée par une Ig thérapeutique et une Ig monoclonale pathologique.

Un changement inexpliqué du profil à l'IF doit attirer l'attention. Si le laboratoire n'a pas accès aux renseignements cliniques, l'interférence peut ne pas être suspectée.

- Quelle conduite adopter devant une suspicion d'interférence par une Ig monoclonale thérapeutique ?

Il est utile de vérifier la présence d'un traitement à base d'Ig monoclonale, de connaître le délai entre la prise de sang et l'administration, la nature de la molécule administrée.

Le clinicien doit être averti d'une possible interférence afin d'éviter des explorations inutiles.

La normalisation de l'IF à distance suggère l'origine thérapeutique de l'Ig monoclonale mise en évidence.

# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

## MYELOME MULTIPLE

### Cas clinique 6 : méfiez vous des Mab : interprétation

Sur le plan structural, ce sont le plus souvent des IgG Kappa dont la posologie aboutit à une concentration circulante comprise entre 1 et 3 g/l, ce qui a pour conséquence leur visibilité dans la fraction gamma à l'EPS et la nécessité pour le biologiste de bien différencier ce qui relève d'une production endogène ou d'un apport exogène et plus particulièrement quand il s'agit de suivre l'évolution d'un myélome dont la rémission complète implique l'absence totale en EPS et IF de l'Ig monoclonale d'origine.

Problème majeur donc si l'Igm d'origine est une IgG kappa de mobilité en gamma moyen.



# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

## MYELOME MULTIPLE

### Cas clinique 6 : méfiez vous des Mab: interprétation

Tableau I. Caractéristiques de quelques anticorps monoclonaux (ACM) susceptibles d'interférer en électrophorèse des protéines.

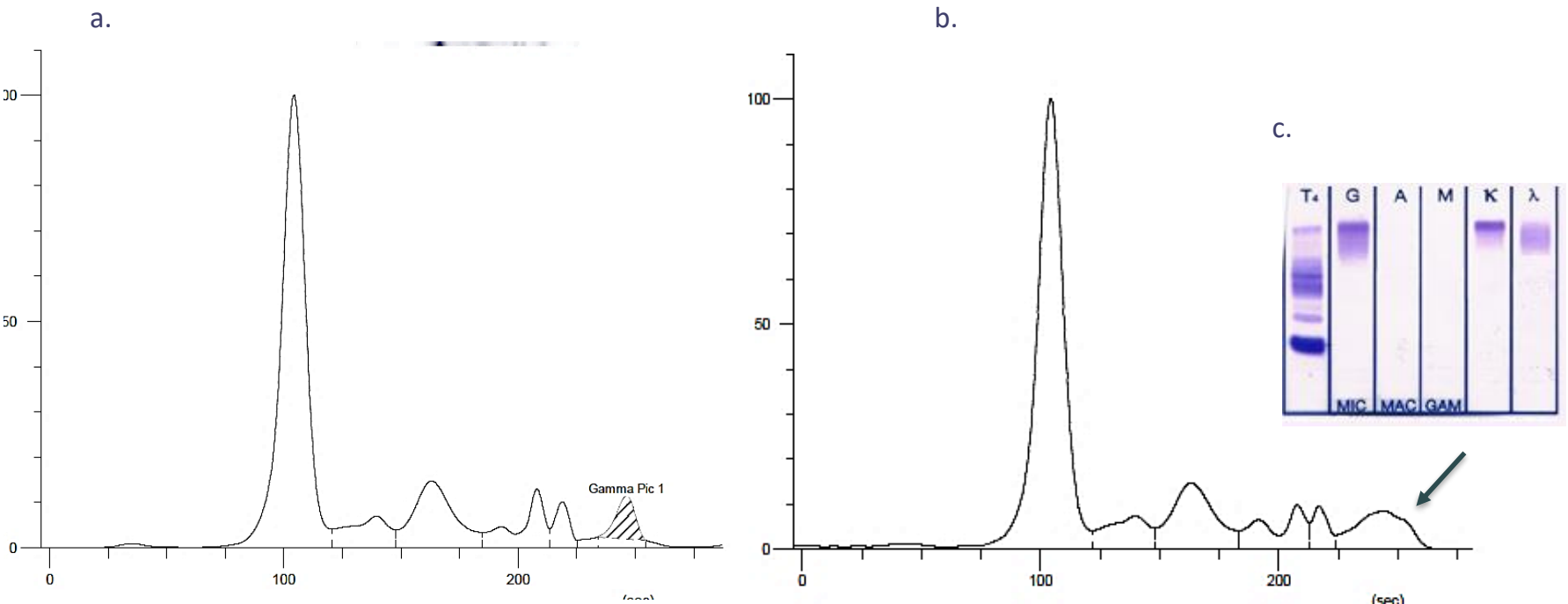
ACM	Spécialité	Nature	Cible	Pathologies ciblées	mobilité en EP
Adalimumab	Humira®	IgG1κ humaine	TNFα	MICI, PR	γ moyen
Bevacizumab	Avastin®	IgG1κ humanisée	VEGF	cancer colorectal métastatique	γ moyen
Cetuximab	Erbix®	IgG1κ chimérique	EGFR	cancer colorectal métastatique	γ moyen
Daratumumab	Darzalex®	IgG1κ humaine	CD38	MM en rechute et réfractaire	γ lent
Elotuzumab	Epliciti®	IgG1κ humanisée	SLAM F7	MM en rechute	γ moyen
Infliximab	Remicade®	IgGκ chimérique	TNFα	PR	γ moyen
Isatuximab		IgG chimérique	CD38	MM en rechute et réfractaire	γ rapide
Rituximab	Rituxan®	IgG1κ chimérique	CD20	LLC, LMNH, PR	γ lent
Siltuximab	Sylvant®	IgG1κ chimérique	IL-6	Maladie de Castelman multicentrique	γ moyen
Trastuzumab	Herceptin®	IgG1κ humanisée	HER-2	cancers gastrique métastatique et du sein HER2+	γ lent

**TNFα**: tumoral necrosis factor α; **VEGF**: vascular endothelial growing factor; **EGFR**: epithelial growing factor; **CD**: cluster of differentiation; **SLAM F7**: signaling lymphocyte activation molecule family number 7; **IL-6**: interlukine 6; **HER-2**: human epidermal growth factor 2; **MICI**: maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique); **PR**: polyarthrite rhumatoïde; **MM**: myélome multiple; **LLC**: leucémie lymphoïde chronique; **LMNH**: lymphome malin non hodgkinien.

# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

## MYELOME MULTIPLE

### Cas clinique 6 : méfiez vous des Mab : pour résumer



- a) IgG Lambda
- b) Même patient avec MM devenu réfractaire et traité par le *Rituximab* qui se traduit par un pic de faible amplitude de mobilité plus cathodique que l'IgG lambda
- c) IF mise en évidence de l'IgG kappa d'origine **exogène**



### Cas clinique 6 : méfiez vous des Mab

#### Ce qu'il faut retenir :

- ✓ Un Ac monoclonal à usage thérapeutique peut-être confondu avec une Igm endogène.
- ✓ L'interprétation d'une IF doit toujours se rapporter aux profils antérieurs, au contexte clinique et thérapeutique de chaque patient.
- ✓ Les traitements des patients pouvant perturber les analyses devraient être signalés. (leur interférence disparaît 3 mois après l'arrêt du traitement).



## Cas clinique 7

## MYELOME MULTIPLE

### Cas clinique 7 : jusqu'au bout du delta

*Madame F, 54 ans hypertendue depuis 8 ans sous inhibiteur calcique vient consulter pour œdème des membres inférieurs et fatigue générale.*

Vous lui avez prescrit un bilan biologique :

Hb : 8,4 g/l ↓

GB : 6,5 G/l (6-15)

PK : 352 G/l (150-400)

Créatinine : 71 mg/l (5,0-8,0) – 627,6 µmol/l ↑

Clairance MDRD : 11,7 ml/mn/1,73 m<sup>2</sup>

Ca : 107 mg/l (87-104) ↑

Et une électrophorèse des protéines sériques

# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

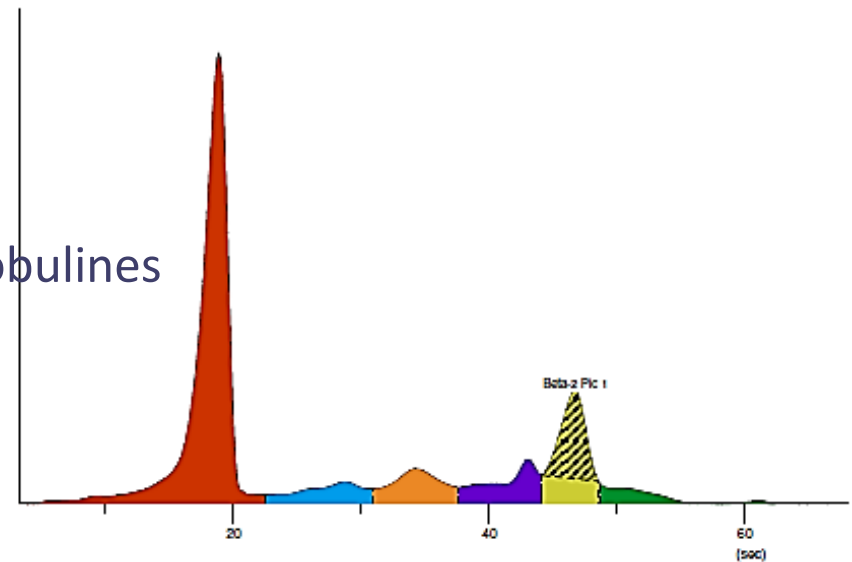
## MYELOME MULTIPLE

### Cas clinique 7 : jusqu'au bout du delta

*Madame F, 54 ans hypertendue depuis 8 ans sous inhibiteur calcique vient consulter pour œdème des membres inférieurs et fatigue générale*

➤ Interprétez l'EPS :

1. Diminution des gamma globulines
2. Présence d'un pic monoclonal en  $\beta$  globulines
3. Hypercomplémentémie
4. Augmentation des  $\beta_2$  globulines
5. Présence d'un pic monoclonal en gamma globulines



Index	Fraction	%	Total Protein Conc. (g/L)	Normales (g/L)
1	Albumine	57.56%	40.86	35.00 ... 47.20
2	Alpha-1	6.23%	4.43	2.50 ... 5.60
3	Alpha-2	8.23%	5.84	4.40 ... 8.70
4	Beta-1	8.20%	5.82	3.60 ... 6.70
5	Beta-2	15.70%	11.15 H	1.50 ... 5.60
6	Gamma	4.08%	2.90 B	6.00 ... 12.60
Total			71.00	
6 M	Beta-2 Pic 1	9.62%	6.83	
Ratio Alb/Globulin				

# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

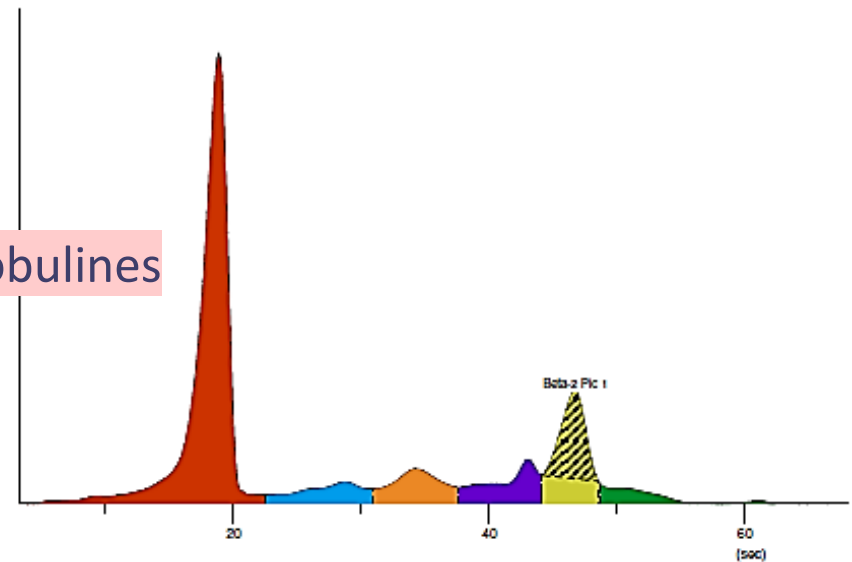
## MYELOME MULTIPLE

### Cas clinique 7 : jusqu'au bout du delta

*Madame F, 54 ans hypertendue depuis 8 ans sous inhibiteur calcique vient consulter pour œdème des membres inférieurs et fatigue générale*

➤ Interprétez l'EPS :

1. Diminution des gamma globulines
2. Présence d'un pic monoclonal en  $\beta$  globulines
3. Hypercomplémentémie
4. Augmentation des  $\beta_2$  globulines
5. Présence d'un pic monoclonal en gamma globulines



Index	Fraction	%	Total Protein Conc. (g/L)	Normales (g/L)
1	Albumine	57.56%	40.85	35.00 ... 47.20
2	Alpha-1	6.23%	4.43	2.50 ... 5.60
3	Alpha-2	8.23%	5.84	4.40 ... 8.70
4	Beta-1	8.20%	5.82	3.60 ... 6.70
5	Beta-2	15.70%	11.15 H	1.50 ... 5.60
6	Gamma	4.08%	2.90 B	6.00 ... 12.60
Total			71.00	
6 M	Beta 2 Pic 1	9.62%	6.83	
Ratio Alb/Globulin				

# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

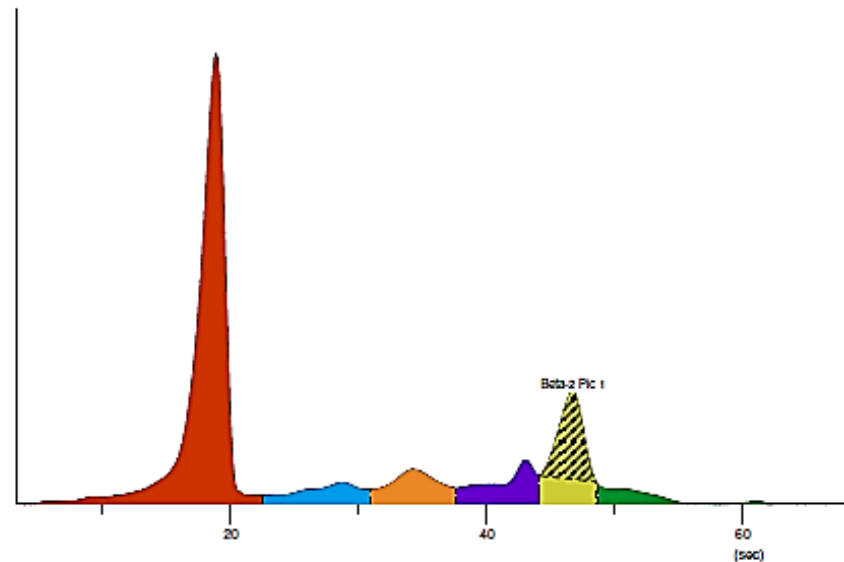
## MYELOME MULTIPLE

### Cas clinique 7 : jusqu'au bout du delta

*Madame F, 54 ans hypertendue depuis 8 ans sous inhibiteur calcique vient consulter pour œdème des membres inférieurs et fatigue générale*

➤ Interprétez l'EPS :

Anomalie au niveau des bêta  
globulines évoquant la présence  
d'une Ig monoclonale  
Un immunotypage est réalisé



Index	Fraction	%	Total Protein Conc. (g/L)	Normales (g/L)
1	Albumine	57.56%	40.86	35.00 ... 47.20
2	Alpha-1	6.23%	4.43	2.50 ... 5.60
3	Alpha-2	8.23%	5.84	4.40 ... 8.70
4	Beta-1	8.20%	5.82	3.60 ... 6.70
5	Beta-2	15.70%	11.15 H	1.50 ... 5.60
6	Gamma	4.08%	2.90 B	6.00 ... 12.60
Total			71.00	
6 M	Beta-2 Pic 1	9.62%	6.83	
Ratio Alb:Globulin				

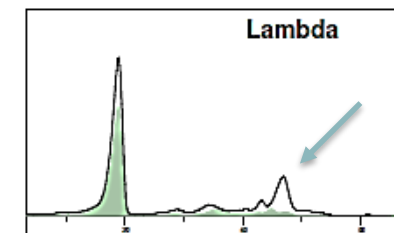
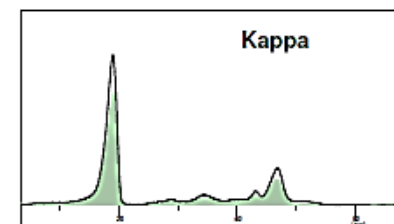
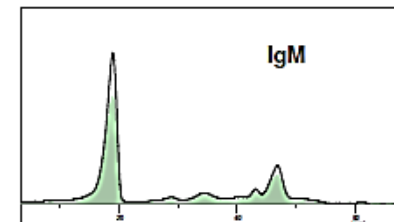
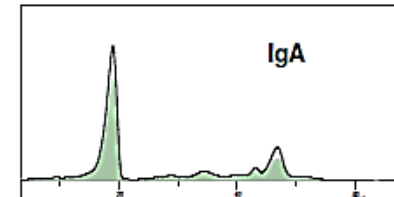
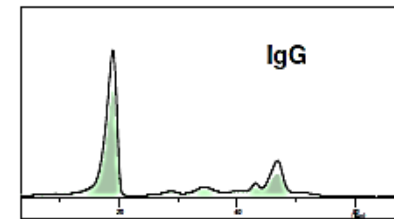
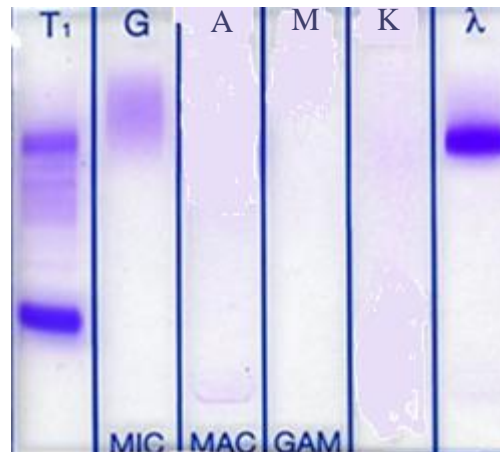
# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

## MYELOME MULTIPLE

### Cas clinique 7 : jusqu'au bout du delta

#### ➤ Interprétez l'Immunotypage et l'Immunofixation :

1. Présence d'une IgG lambda
2. Présence d'une bande lambda monoclonale
3. Absence d'anomalie monoclonale
4. Présence d'une bande kappa monoclonale



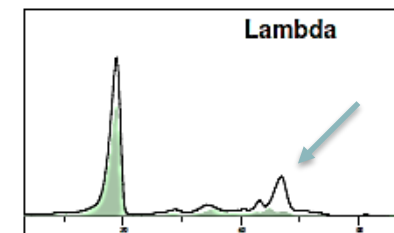
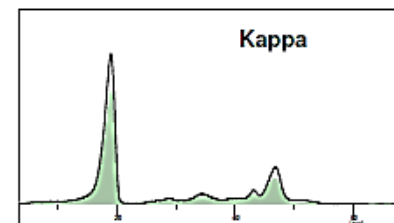
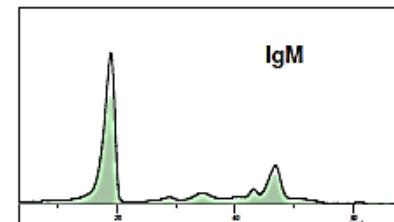
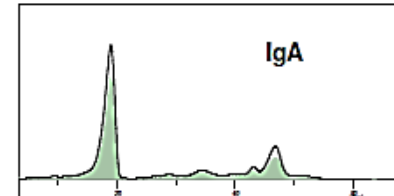
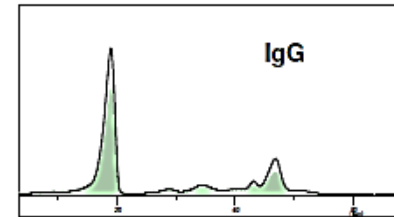
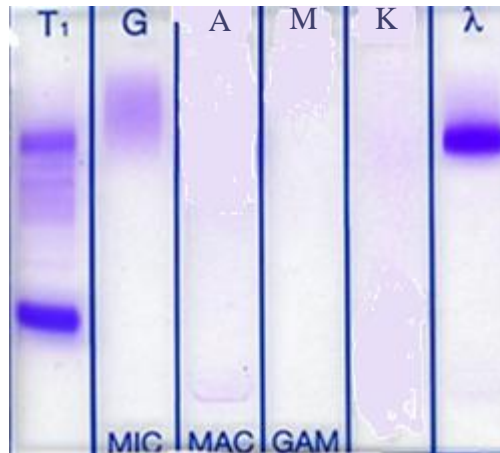
# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

## MYELOME MULTIPLE

### Cas clinique 7 : jusqu'au bout du delta

#### ➤ Interprétez l'Immunotypage et l'Immunofixation :

1. Présence d'une IgG lambda
2. Présence d'une bande lambda monoclonale
3. Absence d'anomalie monoclonale
4. Présence d'une bande kappa monoclonale





# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

## MYELOME MULTIPLE

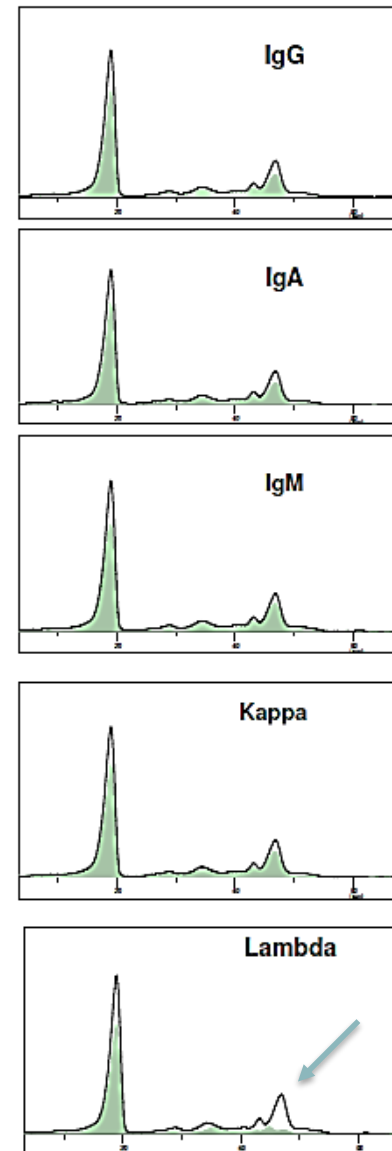
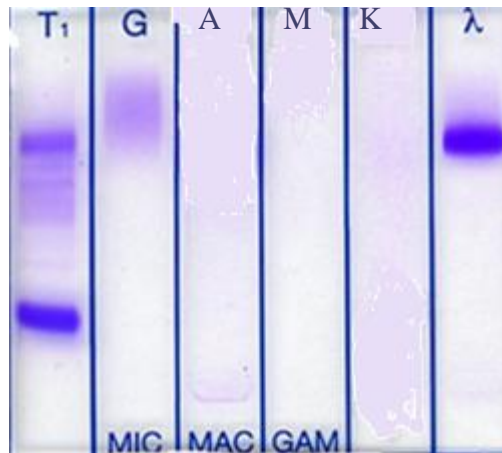
### Cas clinique 7 : jusqu'au bout du delta

#### Immunotypage :

Disparition de l'anomalie au niveau des gamma globulines sur la piste Lambda évoquant la présence d'une protéine monoclonale à composante lambda.

#### Immunofixation sérique :

Présence d'une bande Lambda monoclonale



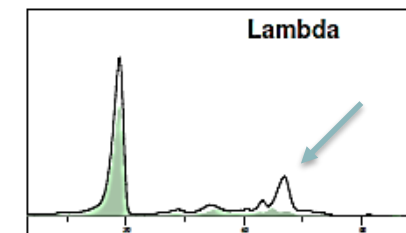
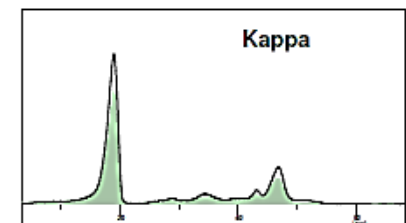
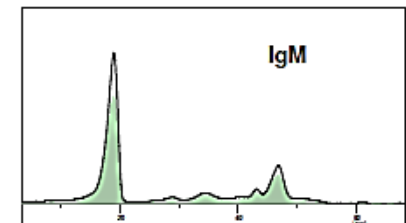
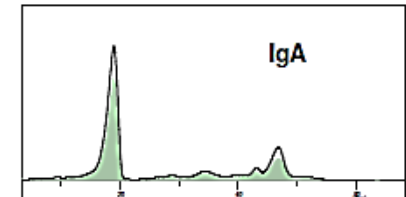
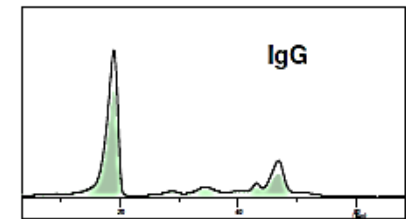
# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

## MYELOME MULTIPLE

### Cas clinique 7 : jusqu'au bout du delta

➤ Peut-on se contenter de cette conclusion pour caractériser l'Igm ?

1. Oui, c'est IgM lambda
  2. Non, il faut caractériser les chaînes lourdes
  3. Non, Il faut faire un dosage des chaînes légères lambda
  4. Non, il faut réaliser une IF supplémentaire à l'aide d'antisérums anti Lambda libre, anti D et anti E
1. Oui, c'est un myélome à chaînes légères lambda



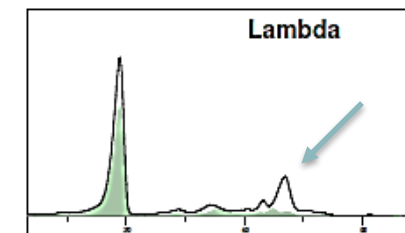
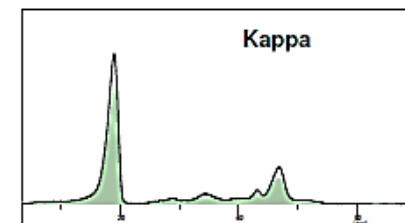
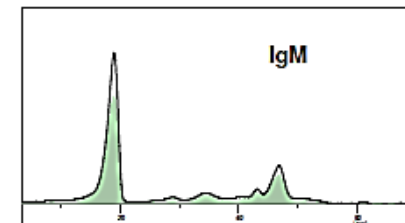
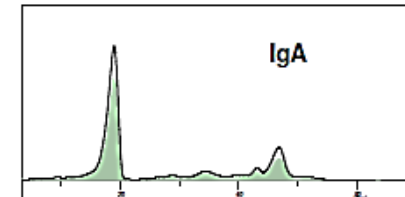
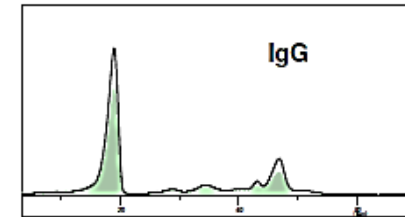
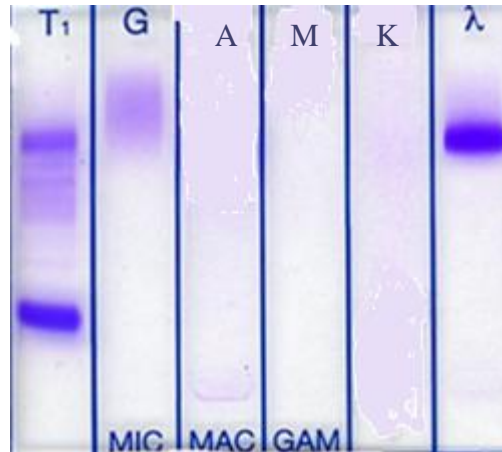
# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

## MYELOME MULTIPLE

### Cas clinique 7 : jusqu'au bout du delta

➤ Peut-on se contenter de cette conclusion pour caractériser l'Igm ?

1. Oui, c'est IgM lambda
  2. Non, il faut caractériser les chaînes lourdes
  3. Non, Il faut faire un dosage des chaînes légères lambda
  4. Non, il faut réaliser une IF supplémentaire à l'aide d'antisérums anti Lambda libre, anti D et anti E
1. Oui, c'est un myélome à chaînes légères lambda



# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

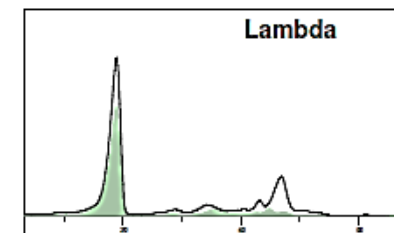
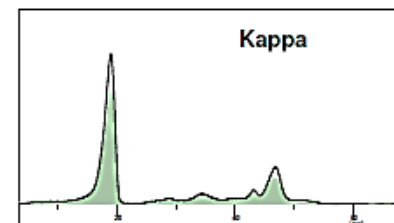
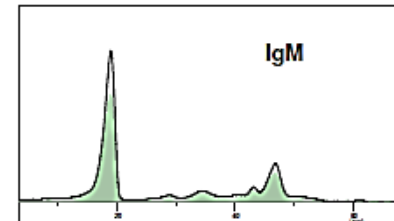
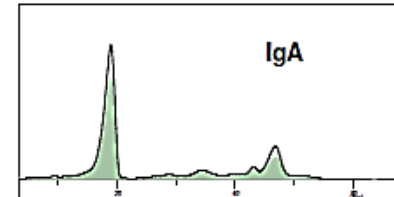
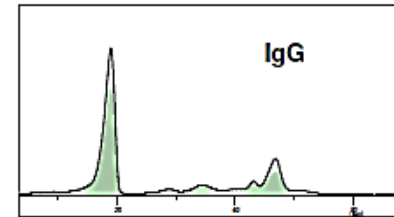
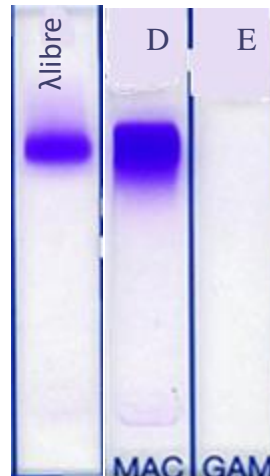
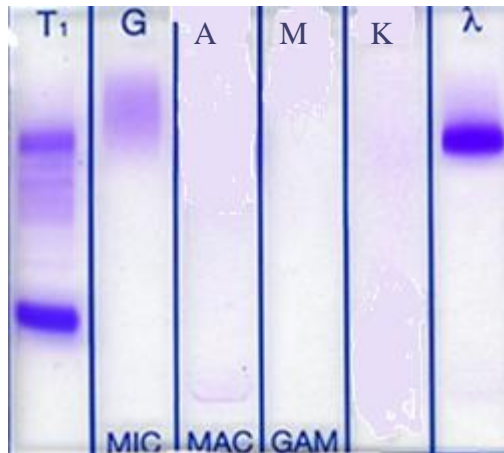
## MYELOME MULTIPLE

### Cas clinique 7 : jusqu'au bout du delta

#### Immunotypage :

Une IF complémentaire doit être réalisée à l'aide d'antisérums anti-Lambda Libre, anti-D, anti-E :

Présence d'une Igm de type **IgD lambda associée à des CLL  $\lambda$**



### Cas clinique 7 : jusqu'au bout du delta

➤ Parmi les éléments suivants, identifiez ceux qui sont spécifiques du MM à IgD ?

1. Age moyen 65 ans
2. Prédominance masculine
3. Atteinte rénale
4. Présence d'un envahissement médullaire
5. Absence d'hypercalcémie
6. Présence d'une protéinurie de Bence Jones
7. Classification pronostique par le dosage de la  $\beta 2$  microglobuline

### Cas clinique 7 : jusqu'au bout du delta

➤ Parmi les éléments suivants, identifiez ceux qui sont spécifiques du MM à IgD ?

1. Age moyen 65 ans
2. Prédominance masculine
3. Atteinte rénale
4. Présence d'un envahissement médullaire
5. Absence d'hypercalcémie
6. Protéinurie de Bence Jones (positive de type Lambda)
7. Classification pronostique par le dosage de la  $\beta 2$  microglobuline : 3,9 g/l (0,6-2,2)

### Cas clinique 7 : jusqu'au bout du delta : interprétation

Parmi les éléments suivants, identifiez ceux qui sont spécifiques du MM à IgD ?

➤ Réponse :

- L'âge moyen dans les formes classiques de MM est de 65 ans, alors qu'il est de 56 ans dans la variante à IgD
- Il existe une prédominance masculine dans 76% des cas
- L'atteinte rénale retrouvée chez notre patiente est l'une des manifestations les plus fréquentes de l'affection : 52 % des formes à IgD (16% pour IgG) due aux chaînes légères libres néphrotoxiques
- Il existe une particularité dans le MM à IgD c'est une absence d'envahissement médullaire, on retrouve rarement des plasmocytes visibles
- L'hypercalcémie retrouvée chez notre patiente est un signe biologique relativement fréquent au cours du MM à IgD et peut être révélatrice de la maladie dans 22 % des cas
- La protéinurie de Bence Jones est quasi constante dans le MM à IgD traduisant l'excès de production de chaînes légères par les plasmocytes (BJ dans seulement 35 % des MM à IgG, 20 % IgA)

## MYELOME MULTIPLE

### Cas clinique 7 : jusqu'au bout du delta : interprétation

- Enfin la  $\beta 2$  microglobuline qui était élevée chez notre patiente permet d'évaluer la masse tumorale et ainsi de réaliser une surveillance thérapeutique et une classification pronostique de la maladie.

Une combinaison des taux sériques de la  $\beta 2$  microglobuline et d'albumine sert actuellement de base à une nouvelle classification pronostique : l'ISS (International Staging System)

Stade	Critères	Médiane de survie (mois)
I	$\beta 2m < 3,5 \text{ mg/l}$ $\text{Alb} > 35 \text{ g/l}$	62
II	$3,5 < \beta 2m < 5,5 \text{ mg/l}$ ou $\beta 2m < 3,5 \text{ mg/l}$ $\text{Alb} < 35 \text{ g/l}$	45
III	$\beta 2m > 5,5 \text{ mg/l}$	29

Notre patiente est classée Stade II, ce qui dénote d'un pronostic péjoratif



### Cas clinique 7 : jusqu'au bout du delta : interprétation

#### Ce qu'il faut retenir :

Le MM à IgD est une affection rare, caractérisée par la fréquence élevée des manifestations extra-osseuses telles que l'anémie et l'atteinte rénale, touchant des individus jeunes (< 65 ans) de sexe masculin et ayant un pronostic péjoratif.



## Cas clinique 8

### Cas clinique 8 : On ne s'y attendait pas ...

*Homme de 65 ans, souffrant de douleurs articulaires au genou, sous AINS depuis 15 jours en auto médication, consulte son médecin pour douleurs persistantes et asthénie.*

#### Bilan biologique :

Hb : 9,5 g/l ↓ anémie normochrome normocytaire

VS : 24 mm ↑

CRP : 19 mg/l ↑

Créatinine : 56,8 mg/l (6,0-11,0)- 502 µmol/l ↑ ↑

Clairance MDRD : 11,5 ml/mn/1,73 m<sup>2</sup>

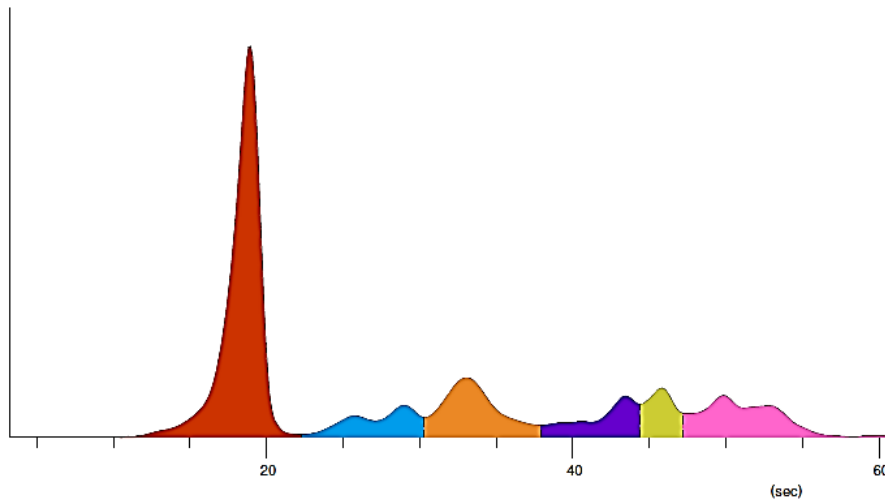
Ca : 88 mg/l (87-104)

Au regard de ce bilan, le généraliste prescrit une électrophorèse des protéines sériques.

# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

## MYELOME MULTIPLE

### Cas clinique 8 : On ne s'y attendait pas ...



Index	Fraction	%	Total Protéines Conc. (g/L)	Normales (g/L)
1	Albumine	49.61%	35.72	35.00 ... 47.20
2	Alpha-1	8.10%	5.83 H	2.50 ... 5.60
3	Alpha-2	14.22%	10.24 H	4.40 ... 8.70
4	Beta-1	8.21%	5.91	3.60 ... 6.70
5	Beta-2	6.08%	4.38	1.50 ... 5.60
6	Gamma	13.79%	9.93	6.00 ... 12.60
Total			72.00	
Ratio Alb:Globulin		0.98		

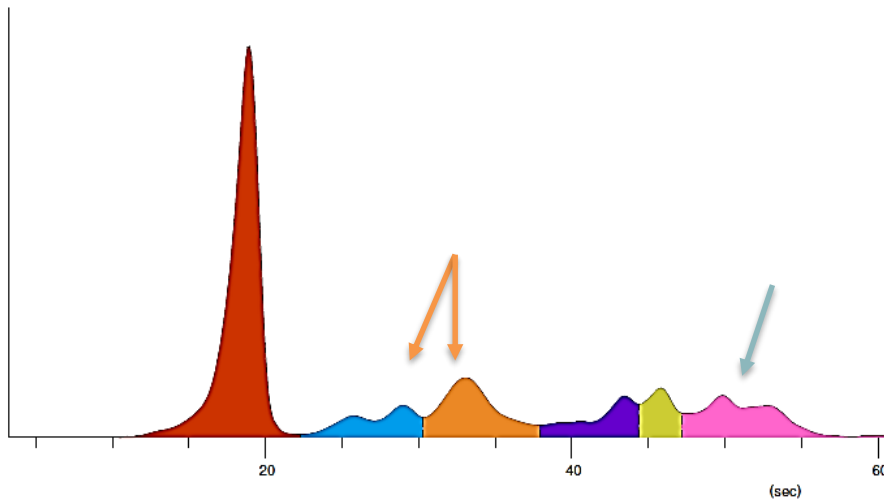
Après analyse du tracé, quelle est la conclusion attendue ? :

1. Syndrome inflammatoire avec élévation des  $\alpha 1$  et 2 globulines
2. Présence en gamma globulines d'un déformation < 2 g/l
3. Présence d'un pic en gamma globulines
4. Présence de deux pics en gamma globulines

# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

## MYELOME MULTIPLE

### Cas clinique 8 : On ne s'y attendait pas ...



Index	Fraction	%	Total Protéines Conc. (g/L)	Normales (g/L)
1	Albumine	49.61%	35.72	35.00 ... 47.20
2	Alpha-1	8.10%	5.83 H	2.50 ... 5.60
3	Alpha-2	14.22%	10.24 H	4.40 ... 8.70
4	Beta-1	8.21%	5.91	3.60 ... 6.70
5	Beta-2	6.08%	4.38	1.50 ... 5.60
6	Gamma	13.79%	9.93	6.00 ... 12.60
Total			72.00	
Ratio Alb:Globulin		0.98		

Après analyse du tracé, quelle est la conclusion attendue ? :

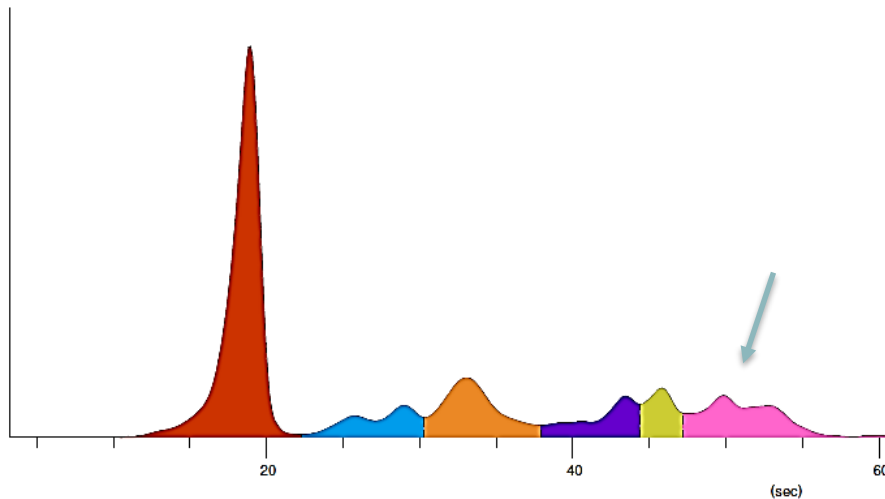
1. Syndrome inflammatoire avec élévation des  $\alpha 1$  et 2 globulines
2. Présence en gamma globulines d'un déformation < 2 g/l
3. Présence d'un pic en gamma globulines
4. Présence de deux pics en gamma globulines

# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

## MYELOME MULTIPLE

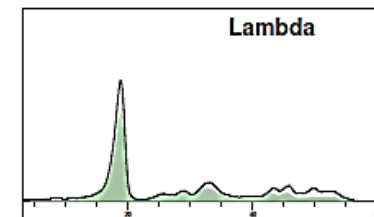
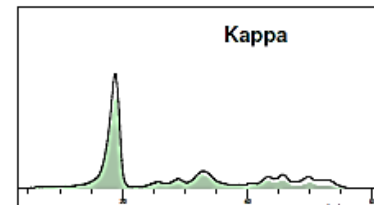
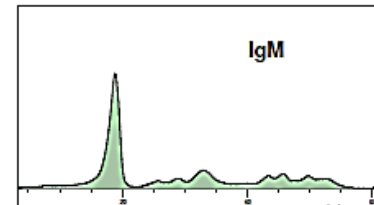
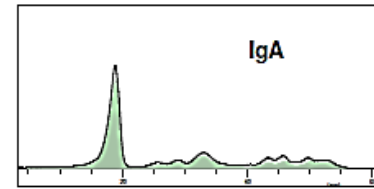
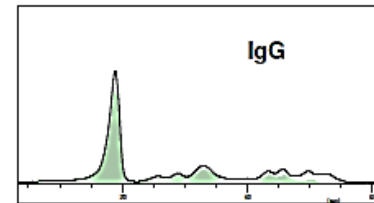
### Cas clinique 8 : On ne s'y attendait pas ...

➤ Après analyse de l'immunotypage,  
quelle est la conclusion attendue ?



Index	Fraction	%	Total Protéines Conc. (g/L)	Normales (g/L)
1	Albumine	49.61%	35.72	35.00 ... 47.20
2	Alpha-1	8.10%	5.83 H	2.50 ... 5.60
3	Alpha-2	14.22%	10.24 H	4.40 ... 8.70
4	Beta-1	8.21%	5.91	3.60 ... 6.70
5	Beta-2	6.08%	4.38	1.50 ... 5.60
6	Gamma	13.79%	9.93	6.00 ... 12.60
Total			72.00	
Ratio Alb:Globulin		0.98		

Zoom +



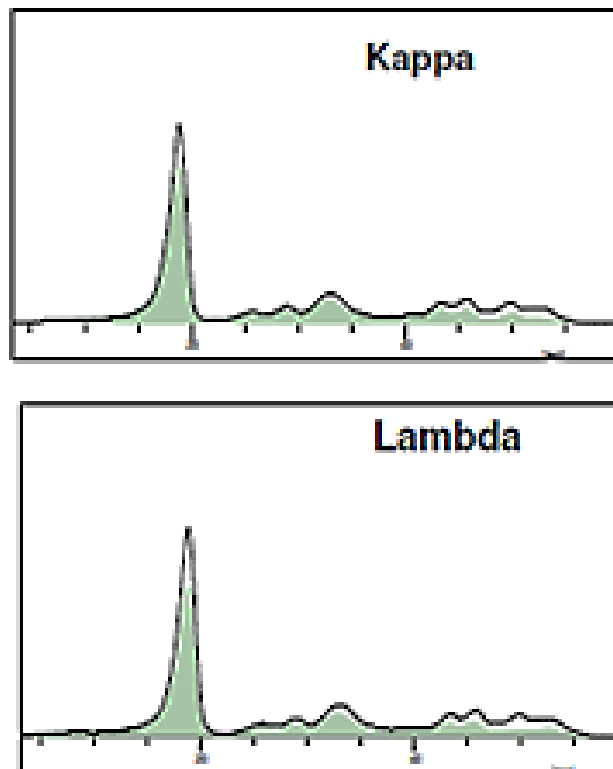
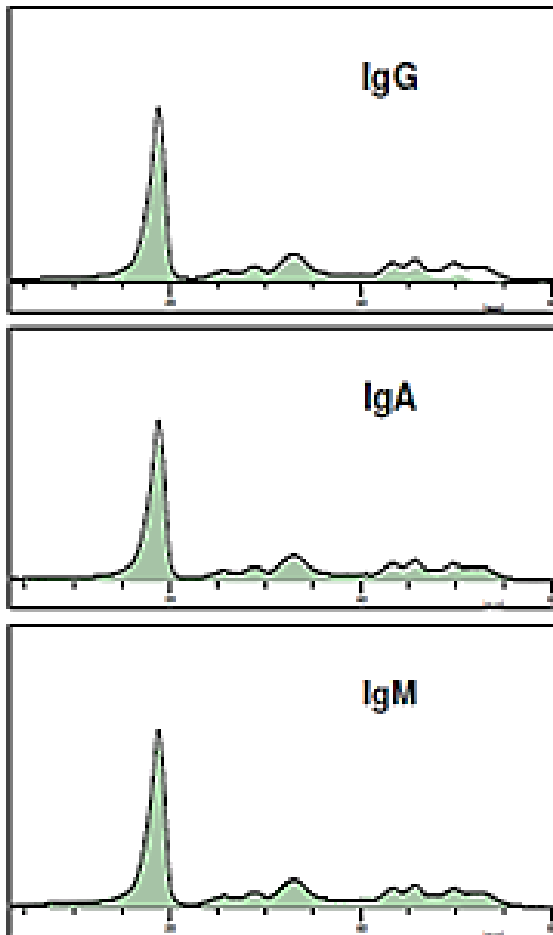
# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

## MYELOME MULTIPLE

### Cas clinique 8 : On ne s'y attendait pas ...

➤ Après analyse de l'immunotypage, quelle est la conclusion attendue ?

Zoom ++



#### Immunotypage :

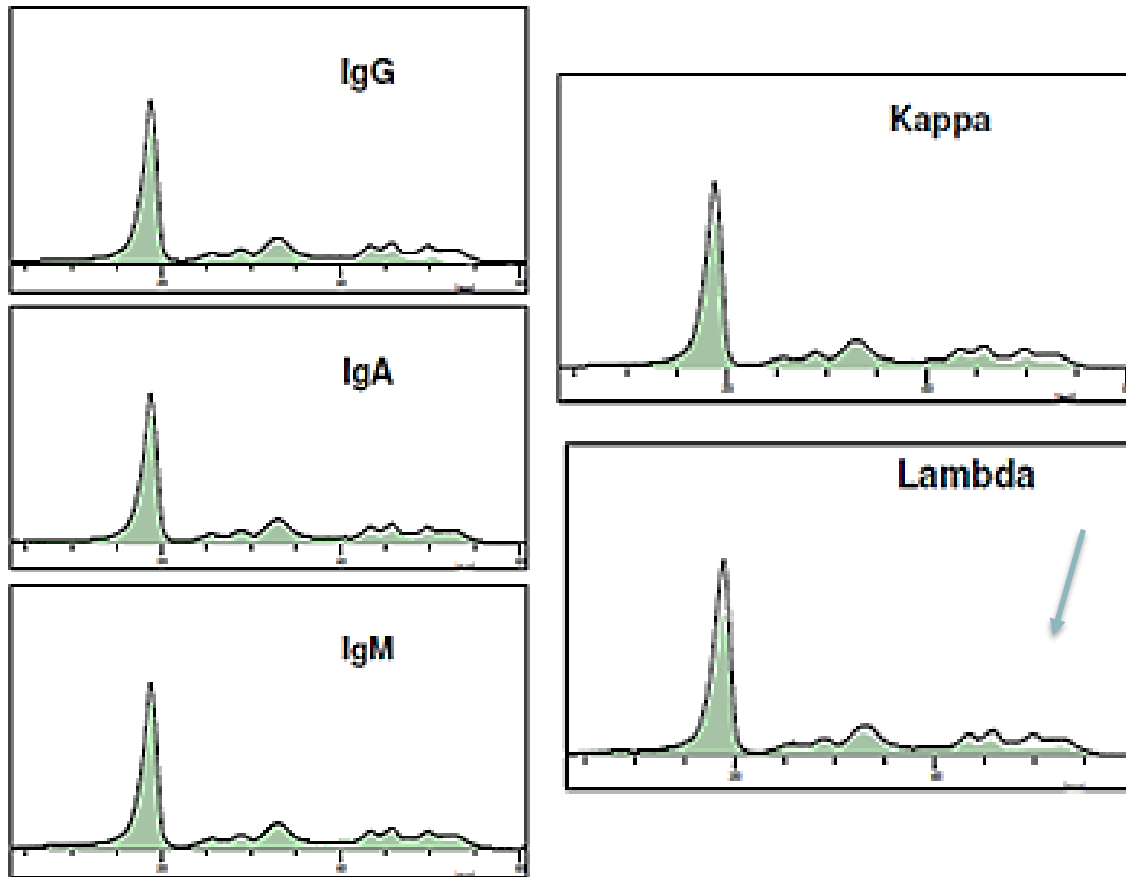
1. IgG lambda
2. IgA lambda
3. IgG kappa
4. CLL lambda
5. CLL kappa

# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

## MYELOME MULTIPLE

### Cas clinique 8 : On ne s'y attendait pas ...

➤ Après analyse du tracé, quelle est la conclusion attendue ?



#### Immunotypage :

1. IgG lambda
2. IgA lambda
3. IgG kappa
4. **CLL lambda**
5. CLL kappa

Disparition de l'anomalie au niveau des gamma globulines sur la piste Lambda évoquant la présence d'une protéine monoclonale à composante lambda.



# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

## MYELOME MULTIPLE

### Cas clinique 8 : On ne s'y attendait pas ... : interprétation

#### Résultat de l'Immunotypage :

Disparition de l'anomalie au niveau des gamma globulines sur la piste Lambda évoquant la présence d'une protéine monoclonale à composante lambda.

.

Après analyse du tracé, quelle est la conclusion attendue ?

Les résultats de l'électrophorèse et de l'immunotypage sont fortement évocateurs d'un myélome à chaînes légères libres.

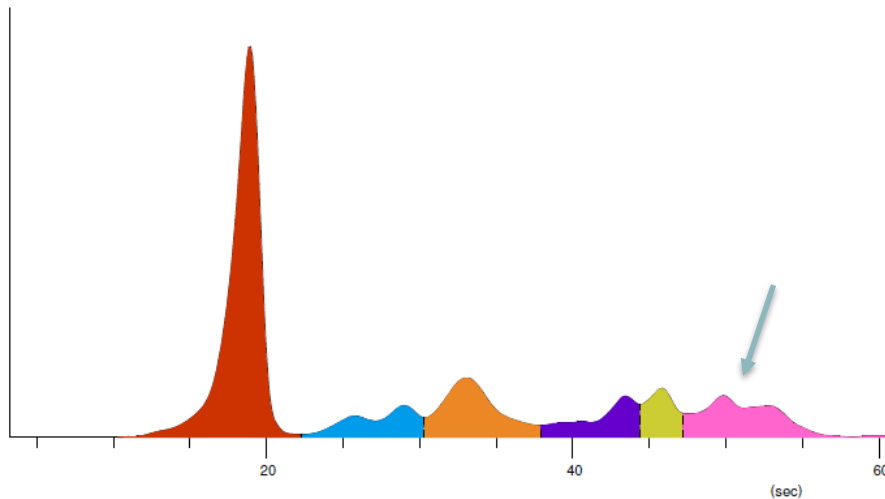
Une **immunofixation** avec recherche de chaînes légères libres lambda est indispensable.

La recherche des chaînes légères libres est réalisée uniquement par immunofixation avec un antisérum anti-Lambda Libre (+anti-D, anti-E).

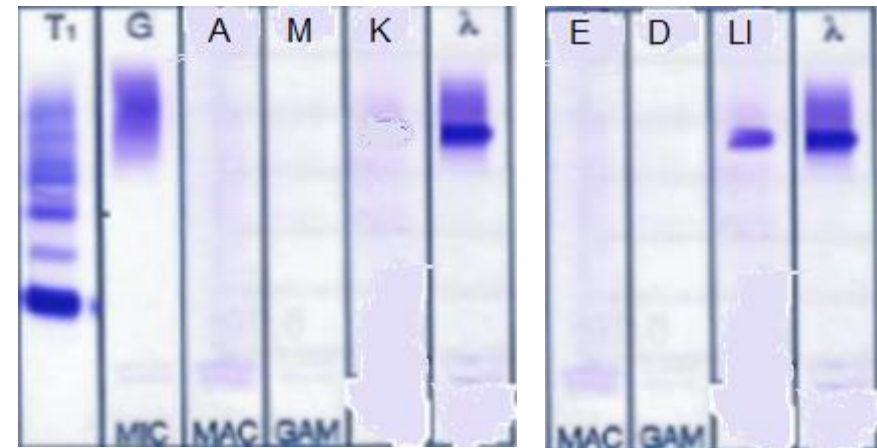
# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

## MYELOME MULTIPLE

### Cas clinique 8 : On ne s'y attendait pas ... : interprétation



Index	Fraction	%	Total Protéines Conc. (g/L)	Normales (g/L)
1	Albumine	49.61%	35.72	35.00 ... 47.20
2	Alpha-1	8.10%	5.83 H	2.50 ... 5.60
3	Alpha-2	14.22%	10.24 H	4.40 ... 8.70
4	Beta-1	8.21%	5.91	3.60 ... 6.70
5	Beta-2	6.08%	4.38	1.50 ... 5.60
6	Gamma	13.79%	9.93	6.00 ... 12.60
Total			72.00	
Ratio Alb:Globulin		0.98		



Conclusion : **myélome à chaînes légères libres lambda**

### Cas clinique 8 : On ne s'y attendait pas ...

*Homme de 65 ans, souffrant de douleurs articulaires au genou, sous AINS depuis 15 jours en auto médication, consulte son médecin pour douleurs persistantes et asthénie.*

➤ Quelles sont les raisons de l'insuffisance rénale ?

1. Toxicité intrinsèque des chaînes légères monoclonales au niveau tubulaire
2. Syndrome tumoral
3. Prise d'AINS
4. Anémie

### Cas clinique 8 : On ne s'y attendait pas ... : interprétation

*Homme de 65 ans, souffrant de douleurs articulaires au genou, sous AINS depuis 15 jours en auto médication, consulte son médecin pour douleurs persistantes et asthénie.*

➤ Quelles sont les raisons de l'insuffisance rénale ?

1. Toxicité intrinsèque des chaînes légères monoclonales au niveau tubulaire
2. Syndrome tumoral
3. Prise d'AINS
4. Anémie

L'IR est le résultat de la présence d'un excès de chaînes légères au niveau tubulaire auquel se surajoute la prise d'AINS.

### Cas clinique 8 : On ne s'y attendait pas ...

*Homme de 65 ans, souffrant de douleurs articulaires au genou, sous AINS depuis 15 jours en auto médication, consulte son médecin pour douleurs persistantes et asthénie.*

➤ Quels types d'examens complémentaires estimez-vous nécessaires de réaliser ?

1. Dosage des CLL + Ratio
2. Recherche de BJ
3. Plasmocytose médullaire
4. Recherche de lésions ostéolytiques
5. Un dosage de la LDH et de l'albumine sérique
6.  $\beta 2$  microglobuline
7. Dosage pondéral des immunoglobulines IgG, IgA et IgM

### Cas clinique 8 : On ne s'y attendait pas ...

*Homme de 65 ans, souffrant de douleurs articulaires au genou, sous AINS depuis 15 jours en auto médication, consulte son médecin pour douleurs persistantes et asthénie.*

➤ Quels types d'examens complémentaires estimez vous nécessaires de réaliser ?

1. Dosage des CLL + Ratio
2. Recherche de BJ
3. Plasmocytose médullaire
4. Recherche de lésions ostéolytiques
5. Un dosage de la LDH et de l'albumine sérique
6.  $\beta 2$  microglobuline
7. Dosage pondéral des immunoglobulines IgG, IgA et IgM

### Cas clinique 8 : On ne s'y attendait pas ... : interprétation

*Homme de 65 ans, souffrant de douleurs articulaires au genou, sous AINS depuis 15 jours en auto médication, consulte son médecin pour douleurs persistantes et asthénie.*

Quels types d'examens complémentaires estimez vous nécessaires de réaliser ? Réponse 1 5 et 6

- Dosage des CLL + Ratio compte tenu de la difficulté de quantification du pic à l'électrophorèse : **Impérativement**
- Un dosage de la LDH et de l'albumine sérique pour objectiver la malignité intrinsèque
- $\beta 2$  microglobuline pour objectiver une  $\uparrow$  de la masse tumorale

### Cas clinique 8 : On ne s'y attendait pas ... : interprétation

*Homme de 65 ans, souffrant de douleurs articulaires au genou, sous AINS depuis 15 jours en auto médication, consulte son médecin pour douleurs persistantes et asthénie.*

- **Rappel : un rapport CLL impliquée/CLL non impliquée  $\geq 100$  et/ou une concentration de la CLL impliquée  $> 100$  mg/l est un facteur de malignité**
  - La numération objective une anémie avec Hémoglobine à 9,5 g/l.
- Le patient présente 2 des critères **CRAB** :
- Atteinte rénale
  - Anémie

→ Orientation en consultation spécialisée





## Cas clinique 9

### Cas clinique 9 : Un train peut en cacher un autre

*M R., 79 ans : en 2008 découverte fortuite d'une GMSI, non traitée. Il revient voir son médecin généraliste pour altération de son état général, toux et fièvre et apparition d'un purpura et de pétéchies au niveau des membres inférieurs.*

#### Bilan biologique :

GB : 11 G/l ↑

Hb : 12,9 g/l (13,5-17,5) ↓

Pk : 85 G/l (150-400) ↓

VS : 50 ↑

Créatinine : 8,9 mg/l (6,0-11,0) – 78,7 μmol/l

Clairance MDRD : 81,8 ml/mn/1,73 m<sup>2</sup>

Ca : 90 mg/l (87-104)

Après analyse des tracés de mars 2008 et de juillet 2017, quelles sont les conclusions attendues ?

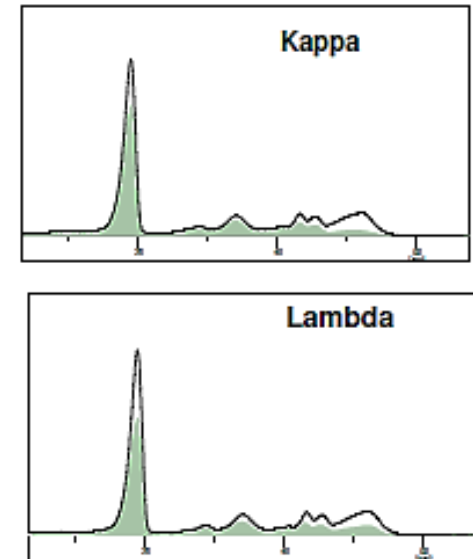
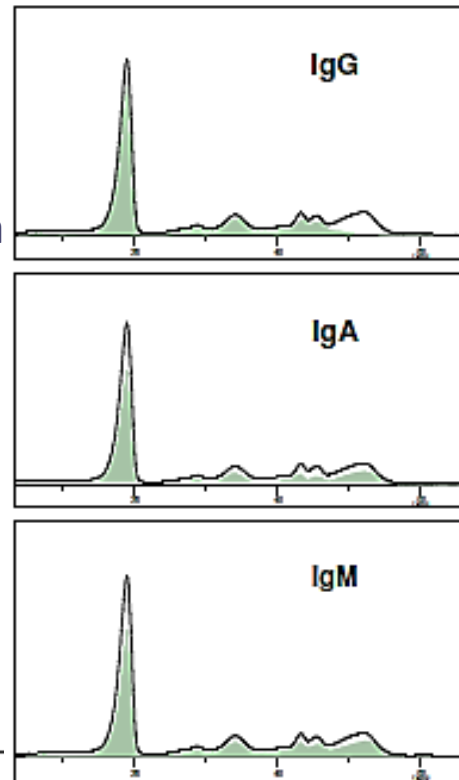
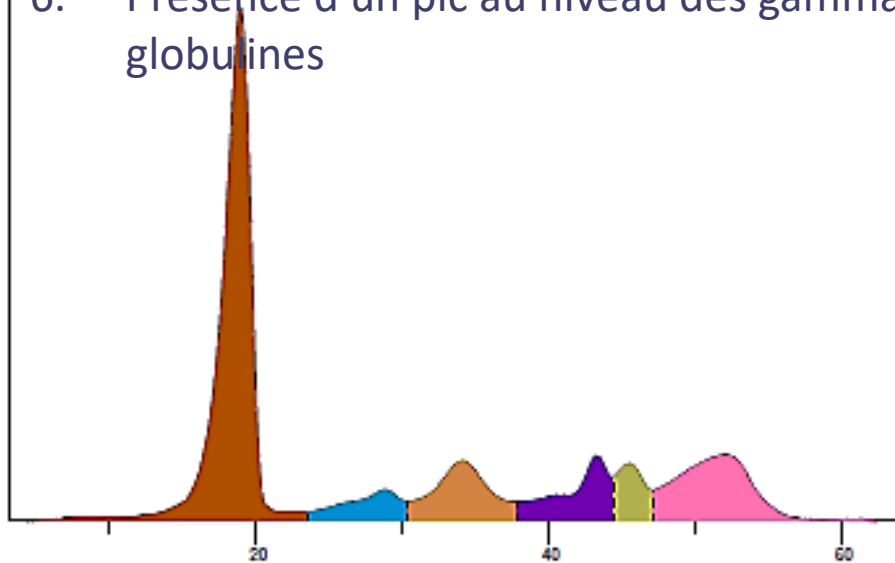
# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

## MYELOME MULTIPLE

### Cas clinique 9 : Un train peut en cacher un autre

➤ Après analyse du tracé de mars 2008, quelles sont les conclusions attendues ?

1. Présence d'une discrète IgG kappa
2. Présence d'une déformation < 2g/l au niveau des gamma globulines
3. Présence d'une discrète IgG lambda
4.  $\beta 2 > \beta 1$
5. Hyper  $\alpha 2$  globulinémie
6. Présence d'un pic au niveau des gamma globulines



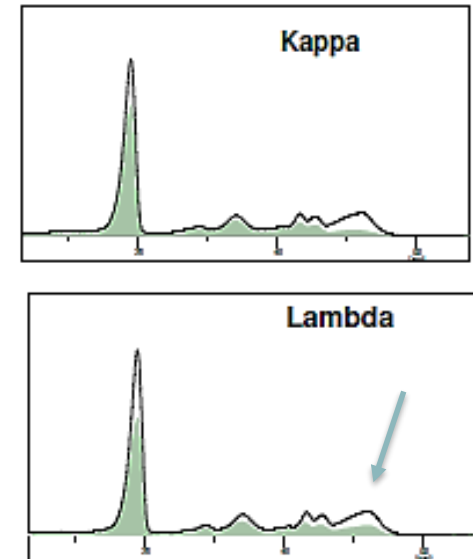
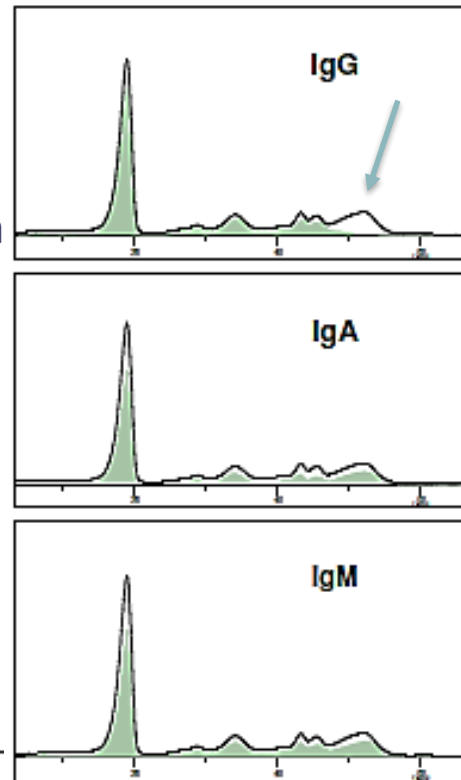
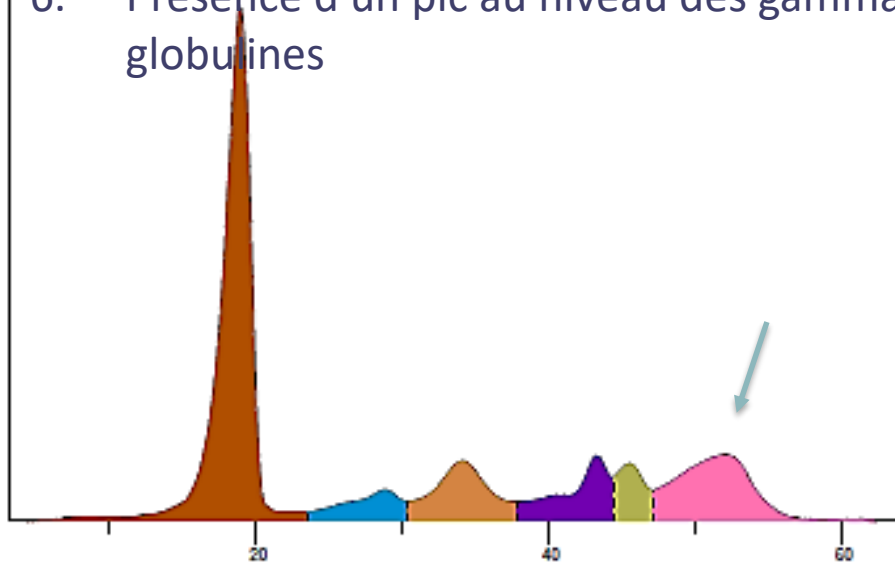
# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

## MYELOME MULTIPLE

## Cas clinique 9 : Un train peut en cacher un autre

➤ Après analyse du tracé de mars 2008, quelles sont les conclusions attendues ?

1. Présence d'une discrète IgG kappa
2. Présence d'une déformation  $< 2\text{g/l}$  au niveau des gamma globulines
3. Présence d'une discrète IgG lambda
4.  $\beta_2 > \beta_1$
5. Hyper  $\alpha_2$  globulinémie
6. Présence d'un pic au niveau des gamma globulines



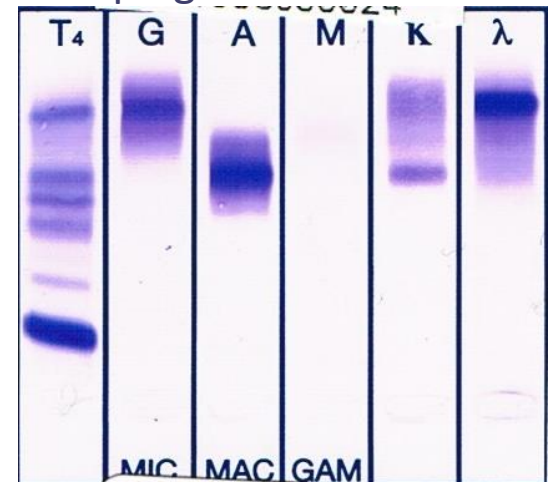
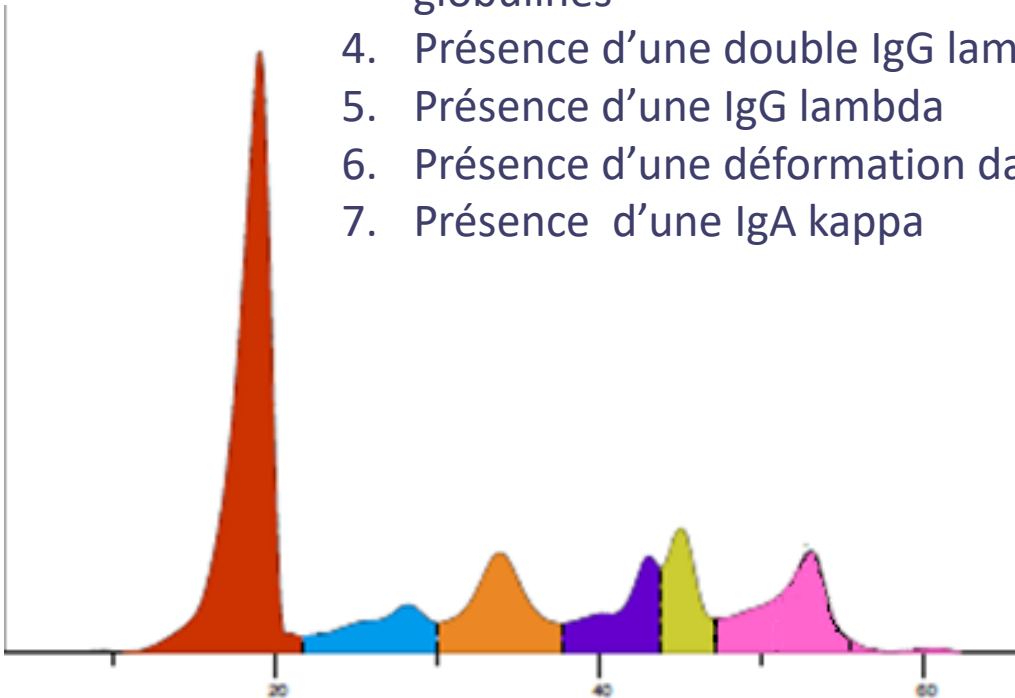
# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

## MYELOME MULTIPLE

### Cas clinique 9 : Un train peut en cacher un autre

Après analyse du tracé de juillet 2017, quelles sont les conclusions attendues ?

1. Présence d'un pic au niveau des gamma globulines
2.  $\beta 2 > \beta 1$
3. Présence d'une déformation dans la zone des gamma globulines
4. Présence d'une double IgG lambda
5. Présence d'une IgG lambda
6. Présence d'une déformation dans la zone des  $\beta 2$  globulines
7. Présence d'une IgA kappa



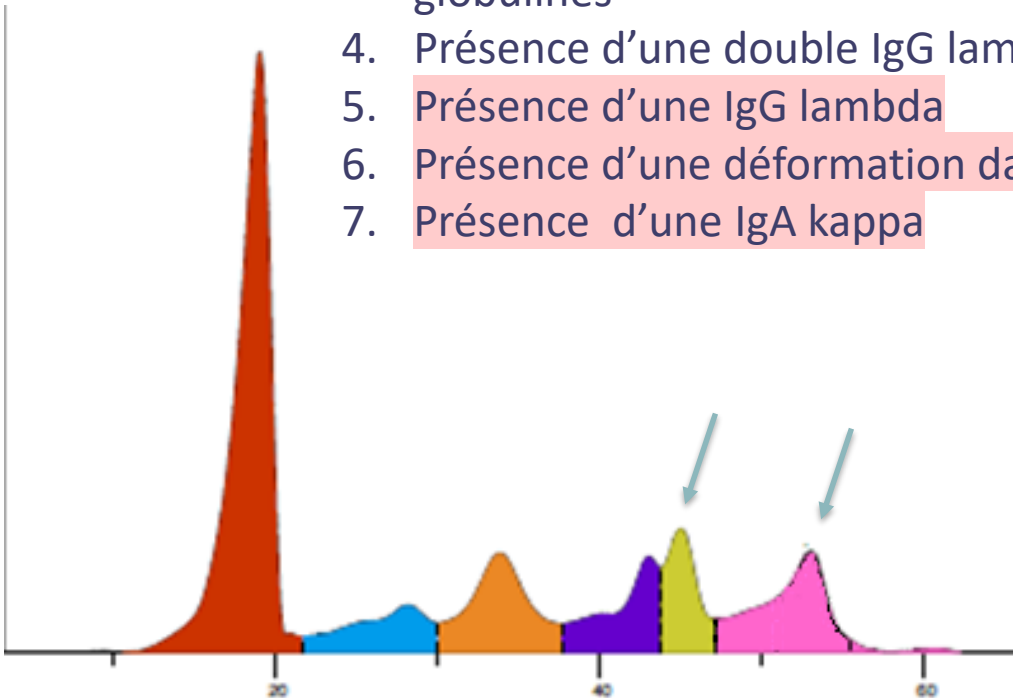
# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

## MYELOME MULTIPLE

### Cas clinique 9 : Un train peut en cacher un autre

Après analyse du tracé de juillet 2017, quelles sont les conclusions attendues ?

1. Présence d'un pic au niveau des gamma globulines
2.  $\beta 2 > \beta 1$
3. Présence d'une déformation dans la zone des gamma globulines
4. Présence d'une double IgG lambda
5. Présence d'une IgG lambda
6. Présence d'une déformation dans la zone des  $\beta 2$  globulines
7. Présence d'une IgA kappa



### Cas clinique 9 : Un train peut en cacher un autre : résultats du laboratoire

mars 2008	juillet 2017
Présence d'une déformation < 2g/l au niveau des gamma globulines	Présence d'un pic au niveau des gamma globulines
Présence d'une discrète IgG lambda	Présence d'une déformation dans la zone des $\beta 2$ globulines
	$\beta 2 > \beta 1$
	Présence d'une IgG lambda
	Présence d'une IgA kappa

➤ Comment interprétez vous cette discordance ?

1. Apparition d'un autre MGUS
2. Apparition d'une nouvelle Igm dans un contexte d'aggravation du processus lymphoprolifératif
3. Erreur de laboratoire
4. Présence d'une Ig monoclonale thérapeutique

### Cas clinique 9 : Un train peut en cacher un autre : résultats du laboratoire

mars 2008	juillet 2017
Présence d'une déformation < 2g/l au niveau des gamma globulines	Présence d'un pic au niveau des gamma globulines
Présence d'une discrète IgG lambda	Présence d'une déformation dans la zone des $\beta 2$ globulines
	$\beta 2 > \beta 1$
	Présence d'une IgG lambda
	Présence d'une IgA kappa

➤ Comment interprétez vous cette discordance ?

1. Apparition d'un autre MGUS
2. Apparition d'une nouvelle Igm dans un contexte d'aggravation du processus lymphoprolifératif
3. Erreur de laboratoire
4. Présence d'une Ig monoclonale thérapeutique



# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

## MYELOME MULTIPLE

### Cas clinique 9 : Un train peut en cacher un autre

*M R., 79 ans : en 2008 découverte fortuite d'une GMSI, non traitée. Il revient voir son médecin généraliste pour altération de son état général, toux et fièvre et apparition d'un purpura et de pétéchies au niveau des membres inférieurs.*

➤ Quels sont les éléments cliniques et biologiques qui objectivent cette aggravation ?

1. NFP
2. Ca
3. Créatinémie
4. Apparition d'une nouvelle Igm
5. VS
6. Toux
7. Purpura
8. Altération état général

#### Bilan biologique :

GB : 11 G/l ↑

Hb : 12,9 g/l (13,5-17,5) ↓

Pk : 85 G/l (150-400) ↓

VS : 50 ↑

Créatinine : 8,9 mg/l (6,0-11,0) – 78,7 µmol/l

Clairance MDRD : 81,8 ml/mn/1,73 m<sup>2</sup>

Ca : 90 mg/l (87-104)

# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

## MYELOME MULTIPLE

### Cas clinique 9 : Un train peut en cacher un autre

*M R., 79 ans : en 2008 découverte fortuite d'une GMSI, non traitée. Il revient voir son médecin généraliste pour altération de son état général, toux et fièvre et apparition d'un purpura et de pétéchies au niveau des membres inférieurs.*

➤ Quels sont les éléments cliniques et biologiques qui objectivent cette aggravation ?

1. NFP
2. Ca
3. Créat
4. Apparition d'une nouvelle Igm
5. VS
6. Toux
7. Purpura
8. Altération état général

#### Bilan biologique :

GB : 11 G/l ↑

Hb : 12,9 g/l (13,5-17,5) ↓

Pk : 85 G/l (150-400) ↓

VS : 50 ↑

Créatinine : 8,9 mg/l (6,0-11,0) – 78,7 µmol/l

Clairance MDRD : 81,8 ml/mn/1,73 m<sup>2</sup>

Ca : 90 mg/l (87-104)

# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

## MYELOME MULTIPLE

### Cas clinique 9 : Un train peut en cacher un autre : interprétation

#### Bilan biologique :

GB : 11 G/l ↑, Hb : 12,9 g/l (13,5-17,5) ↓, Pk : 85 G/l (150-400) ↓

VS : 50 ↑

Créatinine : 8,9 mg/l (6,0-11,0) – 78,7 μmol/l, Clairance MDRD : 81,8 ml/mn/1,73 m<sup>2</sup>

Ca : 90 mg/l (87-104)

- Quels sont les éléments cliniques et biologiques qui objectivent cette aggravation ? Réponses 1 4 7 et 8

#### Réponse :

- La numération objective une thrombopénie, sans doute à l'origine de son purpura ainsi qu'une anémie avec hémoglobine à 12,9 g/l.
- La calcémie et la créatininémie sont par ailleurs normales.
- La VS et l'augmentation des GB objectivent plutôt un syndrome infectieux en rapport avec sa toux et fièvre.

Les résultats de l'électrophorèse et de l'immunotypage sont fortement **évocateurs d'une aggravation vers un myélome.**

## MYELOME MULTIPLE

### Cas clinique 9 : Un train peut en cacher un autre

#### Bilan biologique :

GB : 11 G/l ↑, Hb : 12,9 g/l (13,5-17,5) ↓, Pk : 85 G/l (150-400) ↓

VS : 50 ↑

Créatinine : 8,9 mg/l (6,0-11,0) – 78,7  $\mu\text{mol/l}$  , Clairance MDRD : 81,8 ml/mn/1,73 m<sup>2</sup>

Ca : 90 mg/l (87-104)

➤ Combien de critères de CRAB présente ce patient ?

1. 1
2. 2
3. 3
4. 4
5. 5

## MYELOME MULTIPLE

### Cas clinique 9 : Un train peut en cacher un autre

#### Bilan biologique :

GB : 11 G/l ↑, Hb : **12,9 g/l** (13,5-17,5) ↓, Pk : 85 G/l (150-400) ↓

VS : 50 ↑

Créatinine : 8,9 mg/l (6,0-11,0) – 78,7 μmol/l , Clairance MDRD : 81,8 ml/mn/1,73 m<sup>2</sup>

Ca : 90 mg/l (87-104)

➤ Combien de critères CRAB présente ce patient ?

1. **1**
2. 2
3. 3
4. 4
5. 5

Le patient présente 1 des critères **CRAB** :

– Anémie

## MYELOME MULTIPLE

### Cas clinique 9 : Un train peut en cacher un autre

***M R., 79 ans : en 2008 découverte fortuite d'une GMSI, non traitée. Il revient voir son médecin généraliste pour altération de son état général, toux et fièvre et apparition d'un purpura et de pétéchies au niveau des membres inférieurs.***

Le bilan a été complété par :

- Un myélogramme qui montre un envahissement médullaire avec 50% de plasmocytes
- Un examen des urines de 24 heures qui ne retrouve pas d'atteinte rénale ni de protéine de Bence Jones Kappa.
- Le dosage d'albumine sérique montre une hypoalbuminémie à 22g/l
- Le dosage de  $\beta 2$  microglobuline objective une augmentation à 4 mg/l
- Le résultat des LDH est normal.
- La radiographie osseuse et l'IRM n'ont pas montré de lésions osseuses franches.

Le diagnostic de myélome à IgG de stade 2 (selon les critères R-ISS) a été retenu.



## Cas clinique 10

## MYELOME MULTIPLE

### Cas clinique 10 :

*M U., 55 ans : d'origine africaine, HIV +, infectée par Cytomegalovirus. Examen prescrit par son médecin généraliste dans le cadre d'une surveillance immunologique*

#### Bilan biologique :

GB : 11 G/l ↑

Pk : 120 G/l (150-400) ↓

VS : 40 ↑

CRP : 16, 6 g/l

CD4 : 38/mm<sup>3</sup>



# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

## MYELOME MULTIPLE

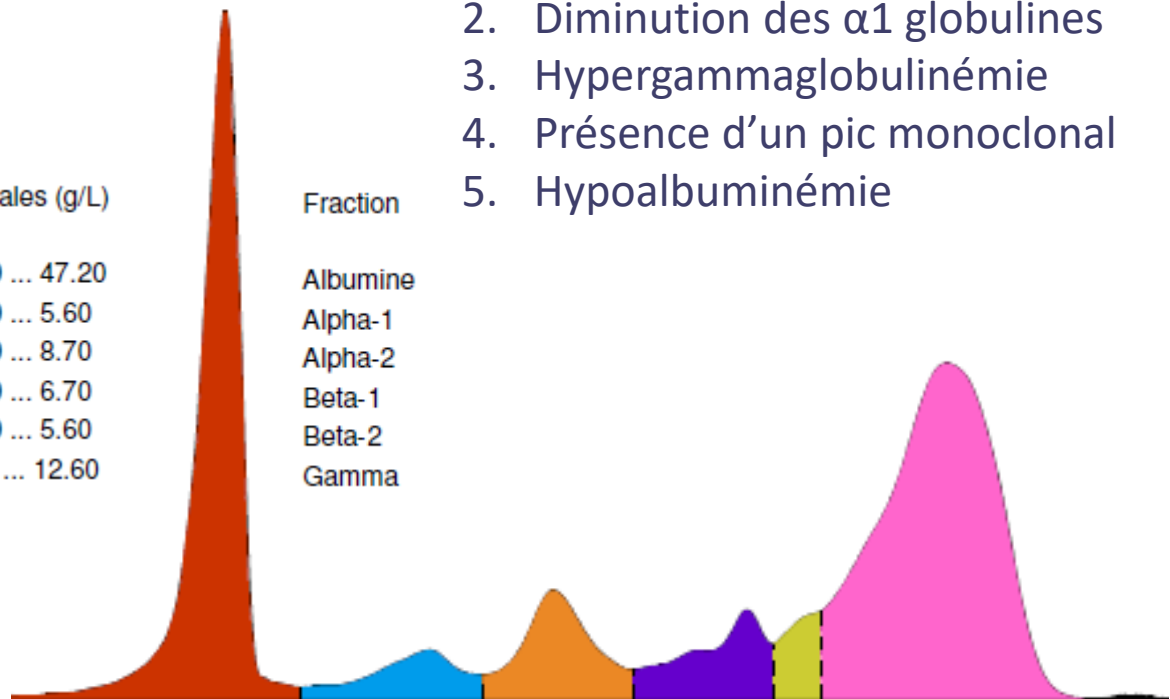
### Cas clinique 10 :

***M U., 55 ans : d'origine africaine, HIV +, infectée par Cytomegalovirus.  
Examen prescrit par son médecin généraliste dans le cadre d'une  
surveillance immunologique***

➤ Interprétez l'EPS :

1. Augmentation des  $\alpha 2$  globulines
2. Diminution des  $\alpha 1$  globulines
3. Hypergammaglobulinémie
4. Présence d'un pic monoclonal
5. Hypoalbuminémie

%	Total Protein Conc. (g/L)	Normales (g/L)	Fraction
31.72%	32.35 B	35.00 ... 47.20	Albumine
4.79%	4.89	2.50 ... 5.60	Alpha-1
8.56%	8.73 H	4.40 ... 8.70	Alpha-2
6.97%	7.11 H	3.60 ... 6.70	Beta-1
3.45%	3.52	1.50 ... 5.60	Beta-2
44.52%	45.41 H	6.00 ... 12.60	Gamma



# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

## MYELOME MULTIPLE

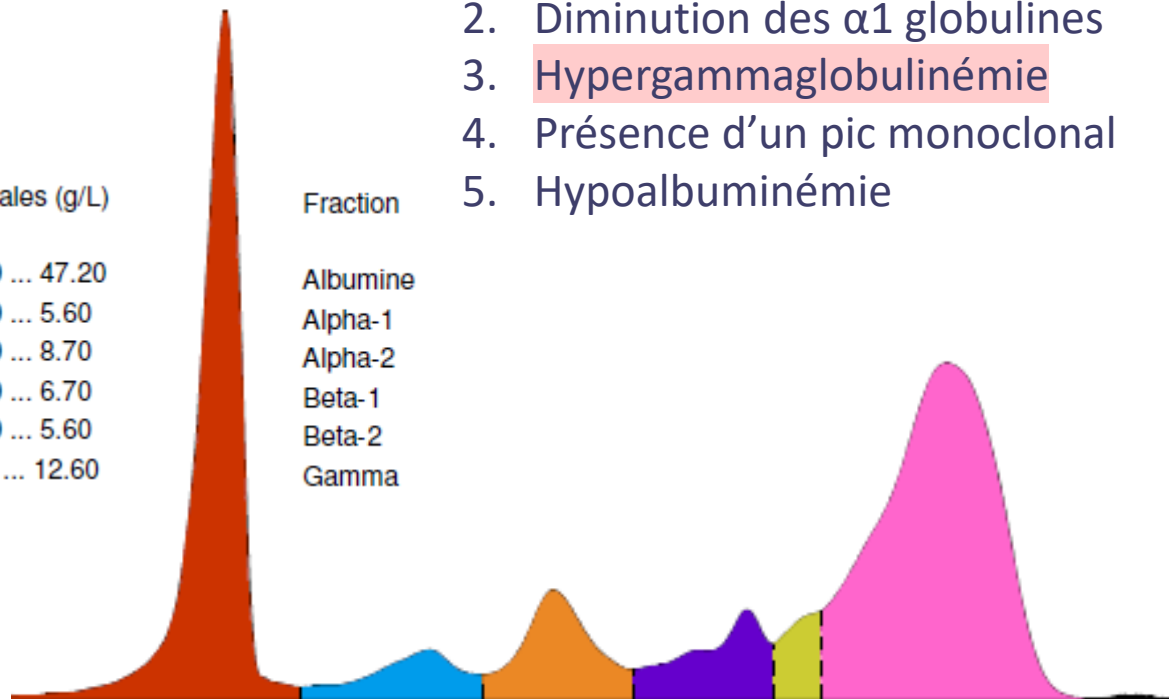
### Cas clinique 10 :

***M U., 55 ans : d'origine africaine, HIV +, infectée par Cytomegalovirus.  
Examen prescrit par son médecin généraliste dans le cadre d'une  
surveillance immunologique***

➤ Interprétez l'EPS :

1. Augmentation des  $\alpha 2$  globulines
2. Diminution des  $\alpha 1$  globulines
3. Hypergammaglobulinémie
4. Présence d'un pic monoclonal
5. Hypoalbuminémie

%	Total Protein Conc. (g/L)	Normales (g/L)	Fraction
31.72%	32.35 B	35.00 ... 47.20	Albumine
4.79%	4.89	2.50 ... 5.60	Alpha-1
8.56%	8.73 H	4.40 ... 8.70	Alpha-2
6.97%	7.11 H	3.60 ... 6.70	Beta-1
3.45%	3.52	1.50 ... 5.60	Beta-2
44.52%	45.41 H	6.00 ... 12.60	Gamma



# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

MYELOME MULTIPLE

## Cas clinique 10 :

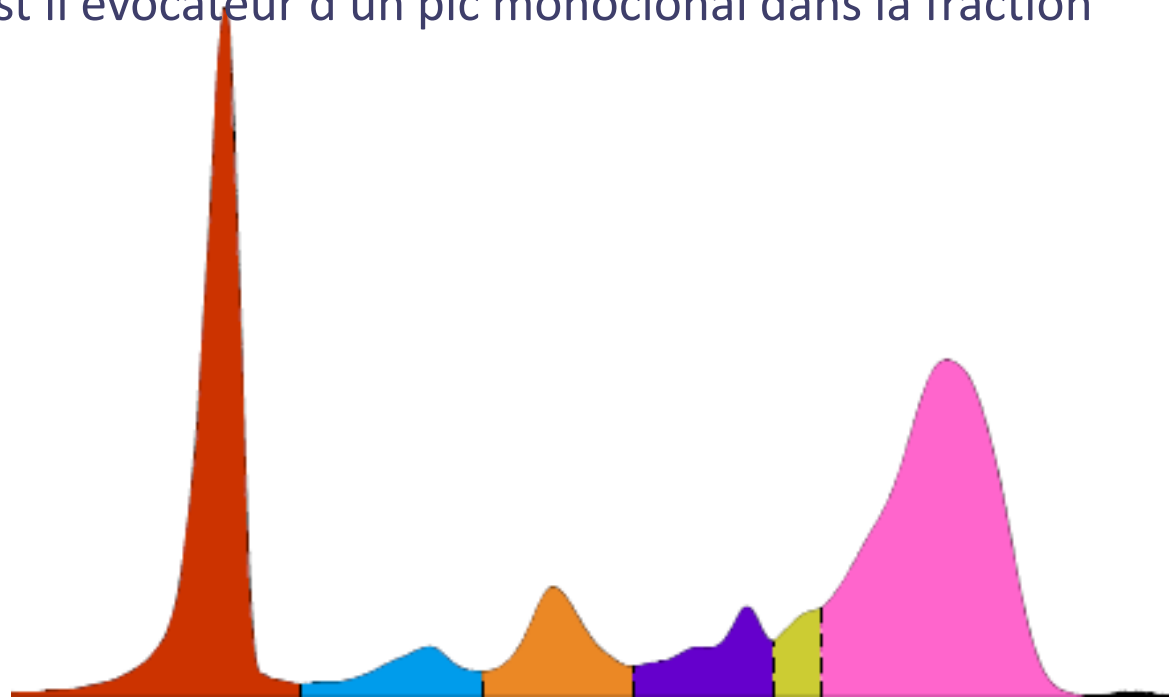
Réponse du laboratoire :

Hypergammaglobulinémie importante

Augmentation des  $\alpha 2$  globulines

➤ Le tracé de Mme U est il évocateur d'un pic monoclonal dans la fraction gamma ?

1. Oui
2. Non



# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

MYELOME MULTIPLE

## Cas clinique 10 :

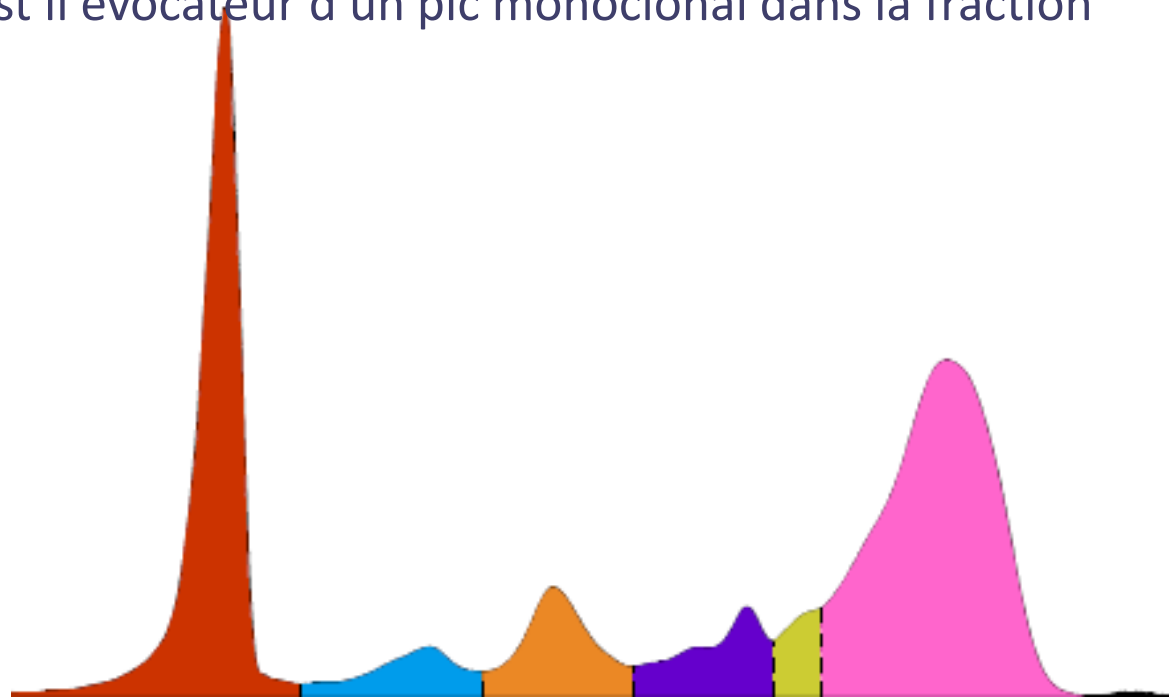
Réponse du laboratoire :

Hypergammaglobulinémie importante

Augmentation des  $\alpha 2$  globulines

➤ Le tracé de Mme U est il évocateur d'un pic monoclonal dans la fraction gamma ?

1. Oui
2. Non



# IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

MYELOME MULTIPLE

## Cas clinique 10 : interprétation

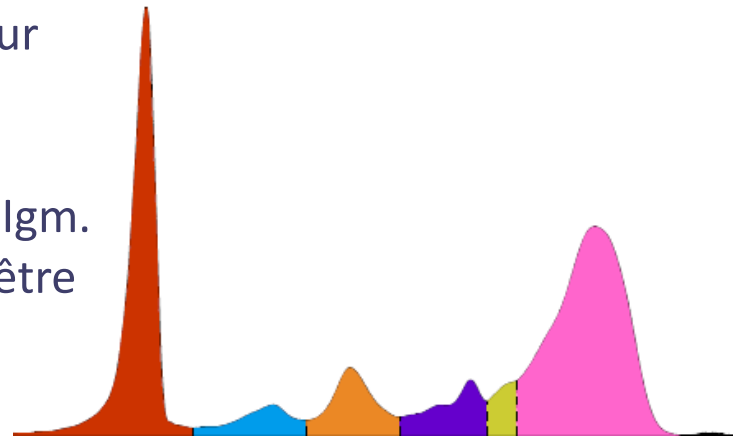
Réponse du laboratoire :

Hypergammaglobulinémie importante

Augmentation des  $\alpha_2$  globulines

Le tracé de Mme U est-il évocateur d'un pic monoclonal dans la fraction gamma ? NON

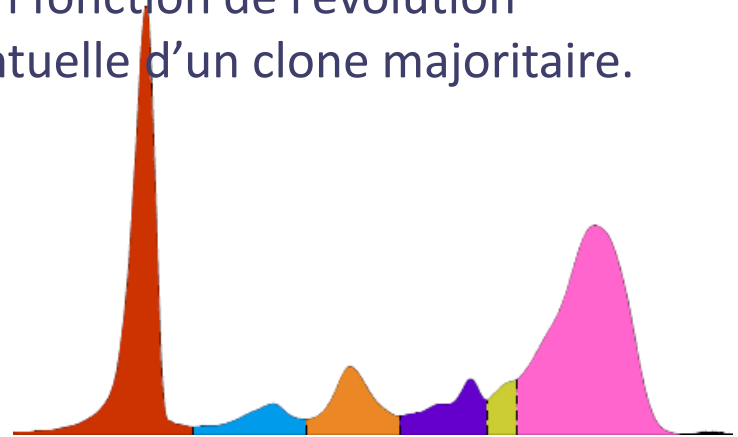
Réponse : Non, bien que clairement augmentée la zone gamma n'est pas suffisamment étroite pour évoquer un pic monoclonal. Il s'agit ici d'une hypergammaglobulinémie de type diffuse. Cependant ce type de tracé peut masquer une IgM. C'est pourquoi, si le contexte le justifie, il peut être utile de faire une IF.



### Cas clinique 10 : interprétation

Lors de l'immunoreconstitution médullaire chez les patients atteints de SIDA (idem chez les patients transplantés), on observe une importante activation polyclonale des lymphocytes B qui peut s'accompagner d'une production d'Igm. La fréquence de GMSI est donc plus importante chez ces patients/à la population générale.

Ces patients font l'objet d'une surveillance en fonction de l'évolution clinique de façon à repérer l'émergence éventuelle d'un clone majoritaire.





# QUIZZ

# QUIZZ

## QUIZZ 1

**Quelle est la tranche d'âge dans laquelle le plus grand nombre de nouveaux patients atteints de myélome sont-ils diagnostiqués par année ?**

- A. 60-64
- B. 65-69
- C. 70-74
- D. 75-79
- E. 80-84

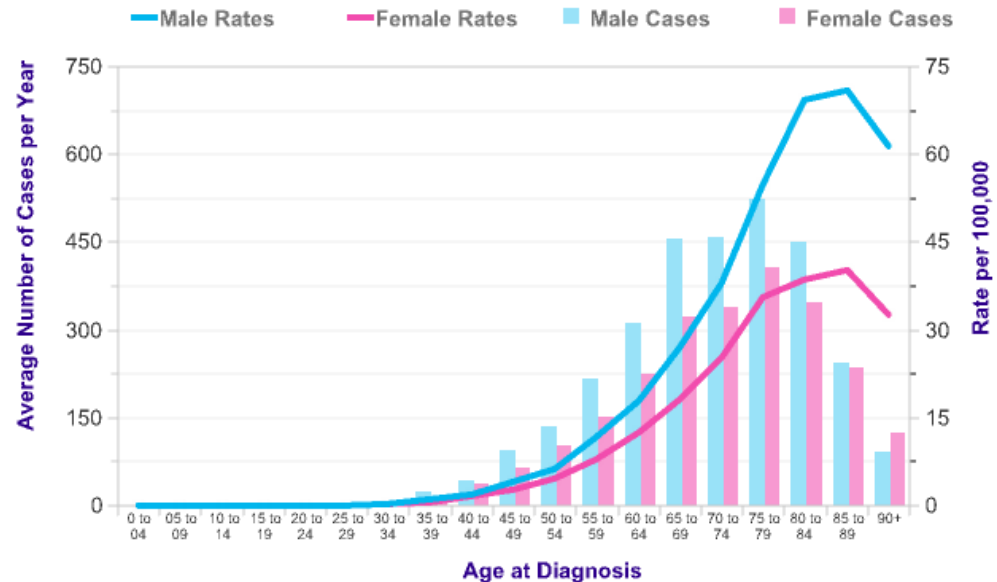


# QUIZZ

## QUIZZ 1

Quelle est la tranche d'âge dans laquelle le plus grand nombre de nouveaux patients atteints de myélome sont-ils diagnostiqués par année?

- A. 60-64
- B. 65-69
- C. 70-74
- **D. 75-79**
- E. 80-84



# QUIZZ

## QUIZZ 2

**Quelle est la tranche d'âge dans laquelle le plus grand nombre de nouveaux patients atteints de GMSI sont-ils diagnostiqués par année ?**

- A. 50-60
- B. 60-70
- C. 70-80
- D. 80-90

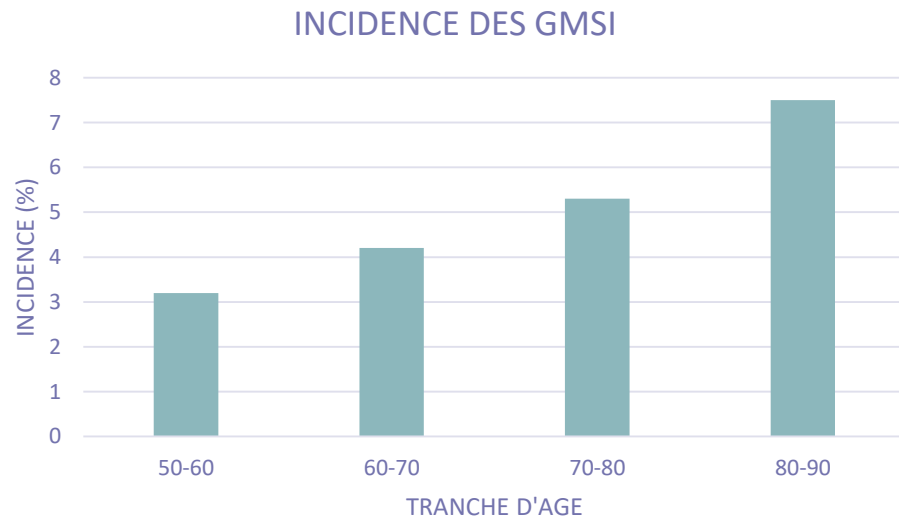
# QUIZZ

## QUIZZ 2

**Quelle est la tranche d'âge dans laquelle le plus grand nombre de nouveaux patients atteints de GMSI sont-ils diagnostiqués par année ?**

Elle est évaluée à 3,2 % chez les sujets de plus de 50 ans, à 5,3 % après 70 ans et à 7,5 % après 85 ans.

- A. 50-60
- B. 60-70
- C. 70-80
- D. **80-90**

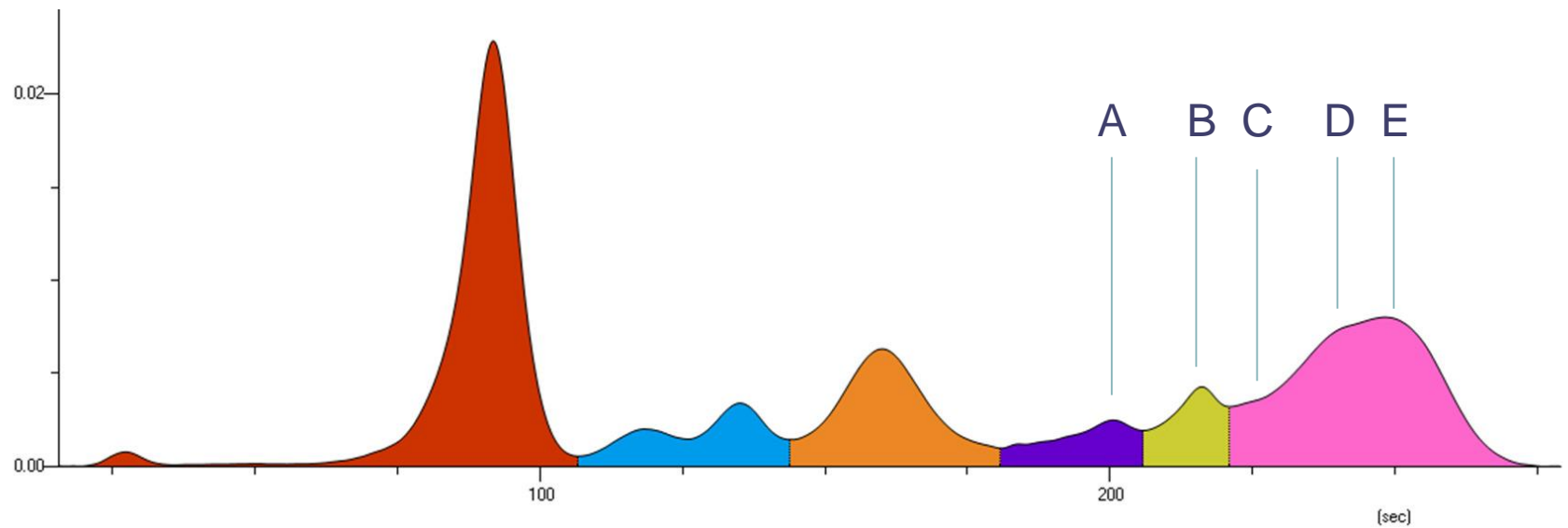


**L'incidence des GMSI augmente avec l'âge.**

# QUIZZ

## QUIZZ 3

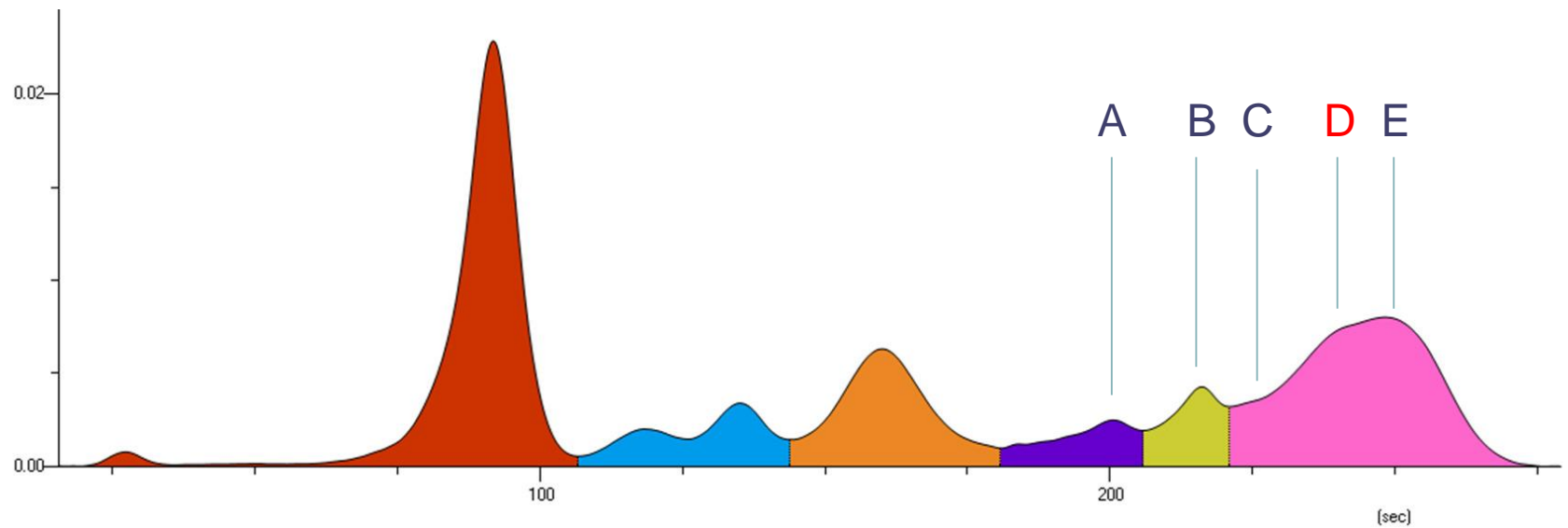
### Identifier le pic monoclonal



# QUIZZ

## QUIZZ 3

### Identifier le pic monoclonal



# QUIZZ

## QUIZZ 4

**Le myélome avait un taux de survie à 5 ans de 11,9 % en 1971**

**Quel est le taux de survie actuel (2011) à 5 ans ?**

- A. 17%
- B. 27%
- C. 37%
- D. 47%
- E. 57%

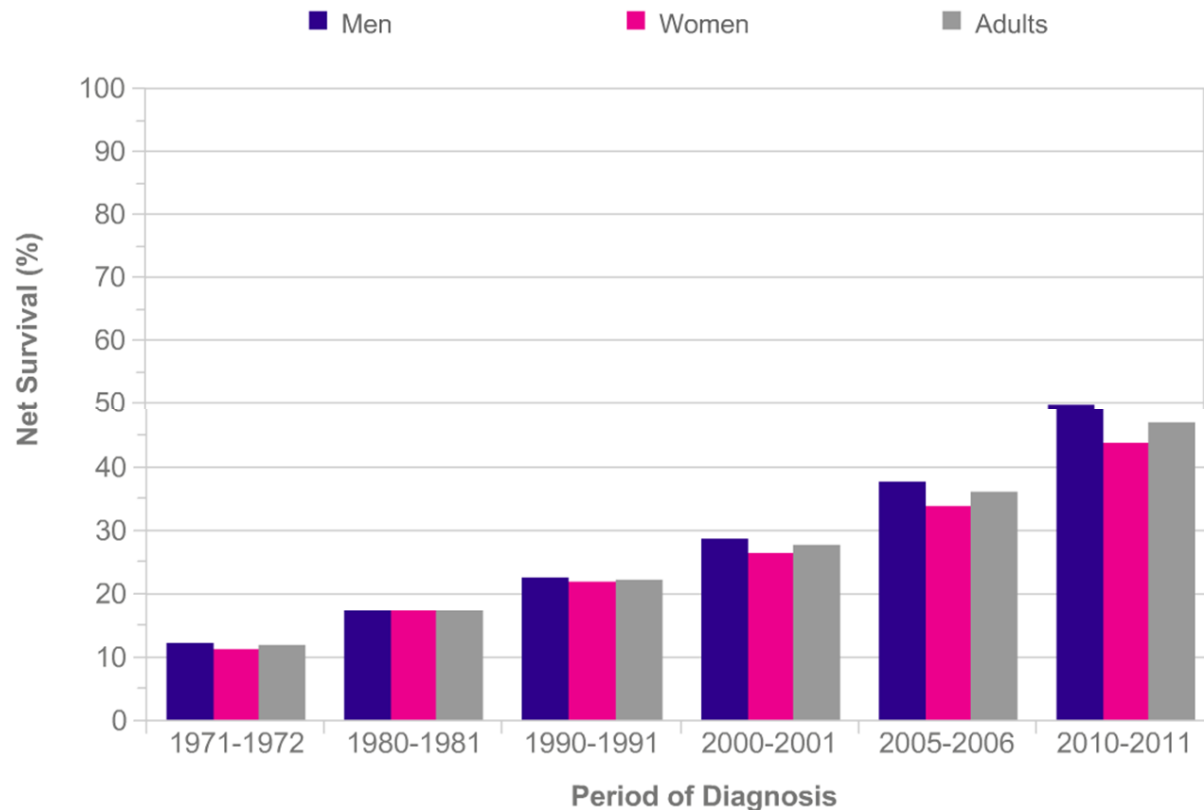
# QUIZZ

## QUIZZ 4

Le myélome avait un taux de survie à 5 ans de 11,9 % en 1971

Quel est le taux de survie actuel (2011) à 5 ans ?

- A. 17%
- B. 27%
- C. 37%
- **D. 47%**
- E. 57%



# QUIZZ

## QUIZZ 5

**Les hommes ont un risque plus important de développer un myélome par rapport aux femmes :**

**A combien estimez vous ce risque ?**

- A. 24 %
- B. 34 %
- C. 44 %
- D. 54 %
- E. 64 %



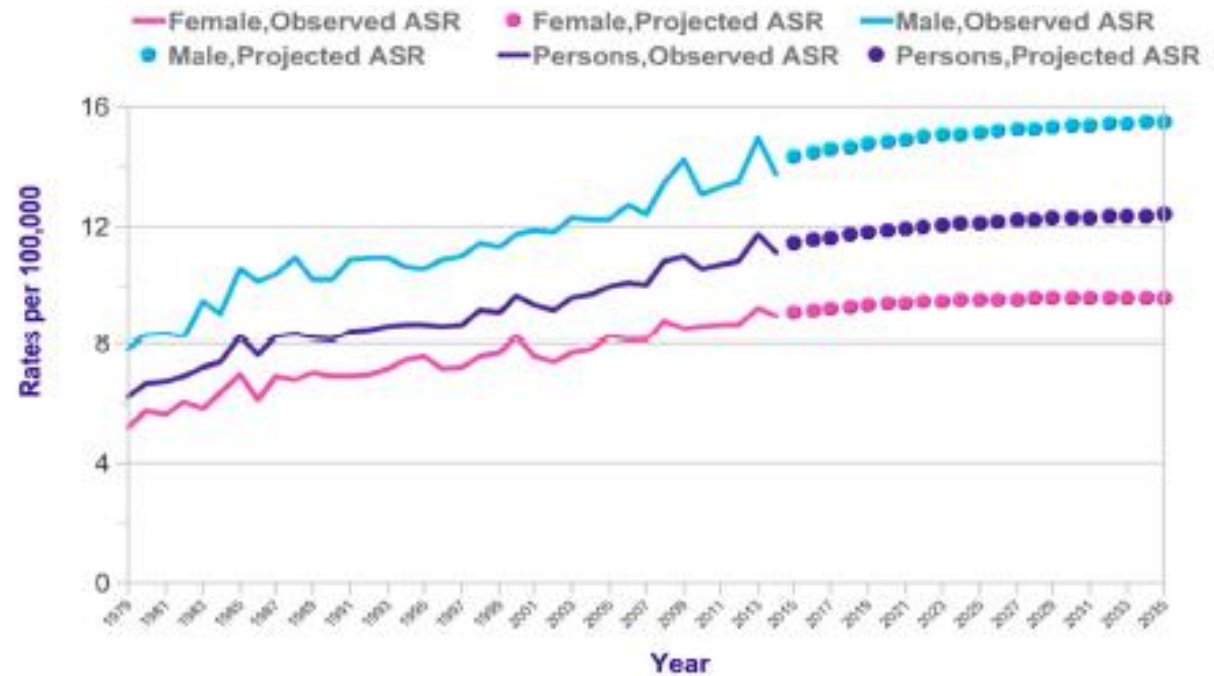
# QUIZZ

## QUIZZ 5

Les hommes ont un risque plus important de développer un myélome par rapport aux femmes :

A combien estimez vous ce risque ?

- A. 24 %
- B. 34 %
- C. 44 %
- D. 54 %
- E. 64 %



# QUIZZ

## QUIZZ 6

### Vrai ou faux?

La moitié des Igm sont en rapport avec une GMSI

1. VRAI
2. FAUX

# QUIZZ

## QUIZZ 6

### Vrai ou faux?

La moitié des Igm sont en rapport avec une GMSI

1. **VRAI**
2. FAUX

# QUIZZ

## QUIZZ 7

### Vrai ou faux?

Un diagnostic de GMSI est un diagnostic d'exclusion

1. VRAI
2. FAUX

### Vrai ou faux?

Un diagnostic de GMSI est un diagnostic d'exclusion

1. **VRAI**

2. FAUX

- Pic monoclonal sérique d'Ig < à 30 g/l pour les IgG, 15 g/l pour les IgA et IgM
- Une plasmocytose médullaire < 10 %
- Absence de lésions osseuses lytiques
- Absence d'anémie
- Absence d'hypercalcémie
- Absence d'insuffisance rénale

# QUIZZ

## QUIZZ 8

### Vrai ou faux?

La prévalence des GMSI dans la population au dessus de 70 ans est de 30 %

1. VRAI
2. FAUX

# QUIZZ

## QUIZZ 8

### Vrai ou faux?

La prévalence des GMSI dans la population au dessus de 70 ans est de 30 %

1. VRAI

2. FAUX

3,2 % chez les sujets de plus de 50 ans

5,3 % après 70 ans

7,5 % après 85 ans

10 % après 90 ans

# QUIZZ

## QUIZZ 9

### Vrai ou faux?

La pathologie associée à la découverte d'une lgm est dans 20 % des cas un myélome

1. VRAI
2. FAUX



# QUIZZ

## QUIZZ 9

### Vrai ou faux?

La pathologie associée à la découverte d'une lgm est dans 20 % des cas un myélome

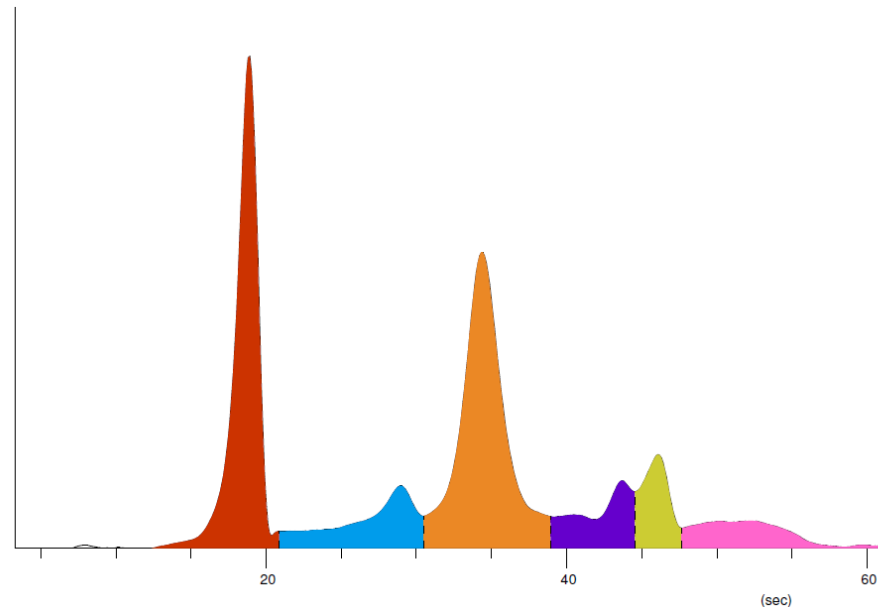
1. **VRAI**
2. FAUX

# QUIZZ

## QUIZZ 10

Une électrophorèse des protéines sanguines (EP) est réalisée chez un adulte présentant brutalement des œdèmes des membres inférieurs. Quel est le diagnostic le plus probable ?

- A. Hypergammaglobulinémie
- B. Syndrome néphrotique
- C. Bisalbuminémie
- D. Syndrome inflammatoire

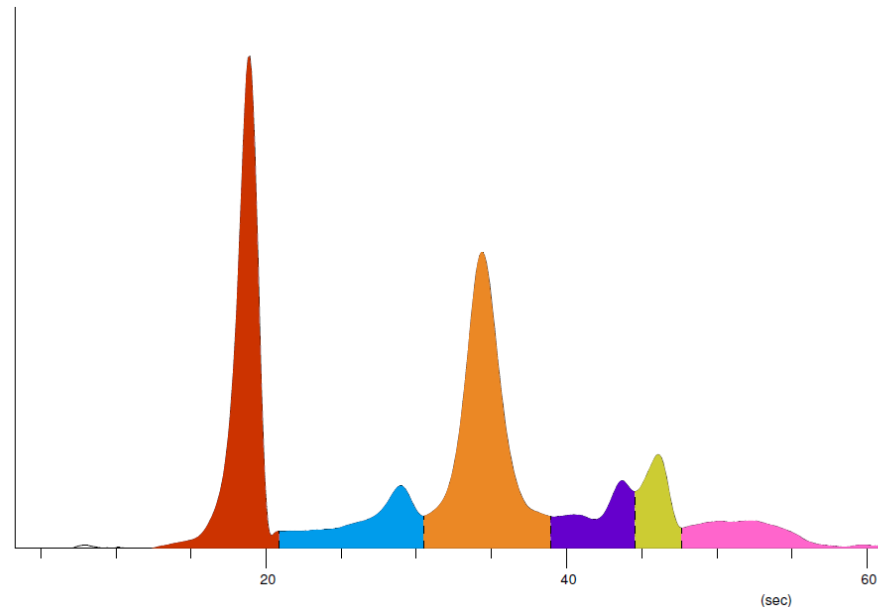


# QUIZZ

## QUIZZ 10

Une électrophorèse des protéines sanguines (EP) est réalisée chez un adulte présentant brutalement des œdèmes des membres inférieurs. Quel est le diagnostic le plus probable ?

- A. Hypergammaglobulinémie
- B. **Syndrome néphrotique**
- C. Bisalbuminémie
- D. Syndrome inflammatoire



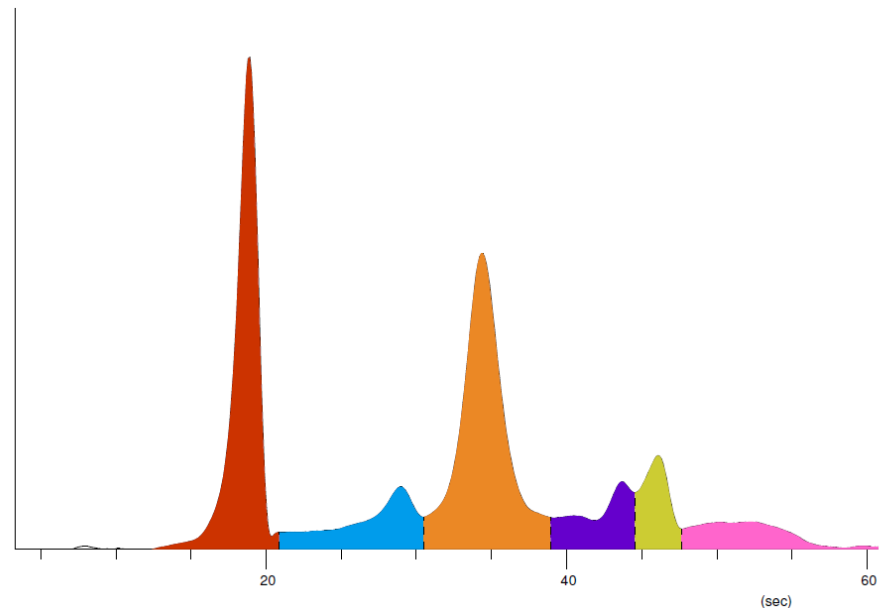
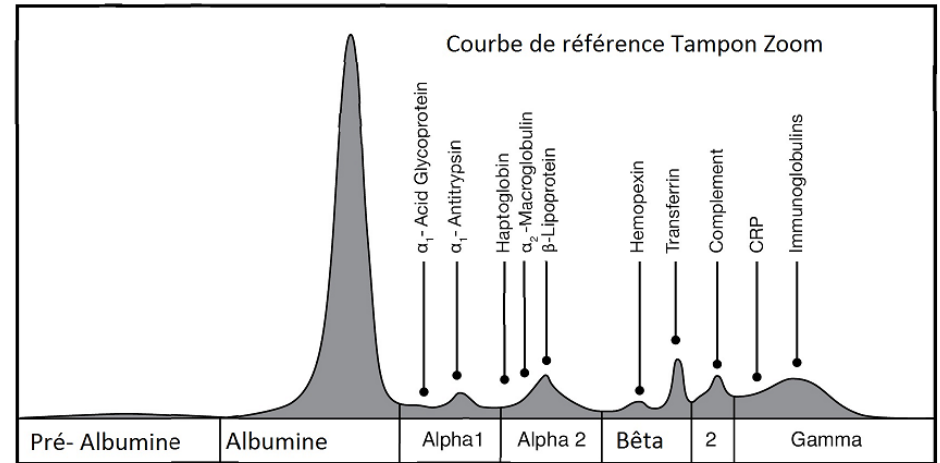
# QUIZZ

## QUIZZ 10

Une diminution, par fuite glomérulaire, des fractions protéiques correspondant aux protéines de petites tailles :

- albumine
- $\alpha_1$  globulines ( $\alpha_1$  antitrypsine)
- $\beta_1$  (transferrine)
- $\gamma$

Une augmentation de la fraction des  $\alpha_2$  globulines par augmentation de la synthèse hépatique de l'  $\alpha_2$  macroglobuline, de l'haptoglobine et des LDL.



# QUIZZ

## QUIZZ 11

Une immuno-électrophorèse est prescrite dans le cadre d'un bilan d'orientation chez un patient qui consulte pour des douleurs osseuses et une asthénie modérée.

### Bilan biologique :

Ca : 92 mg/l (87-104)

IgG : 9,5 g/l (6,5-16)

IgA : 1,49 g/l (0,40-3,5)

IgM : 1,50 g/l (0,5-3,0)

Hb : 11 g/l ↓

VGM : 89 fl ↓

VS : 40 mm ↑

Créat : 9 mg/l (6-11)

### Interprétation :

Tracé sans anomalie significative

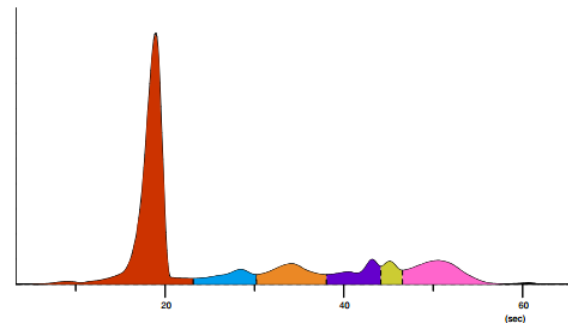
Absence d'anomalie monoclonale

Date : 24/09/2018

Nom

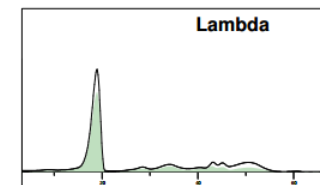
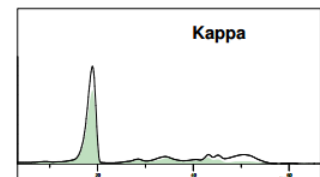
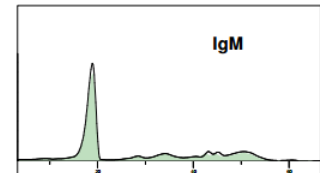
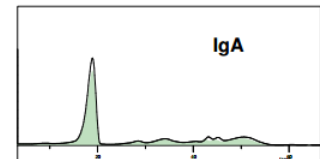
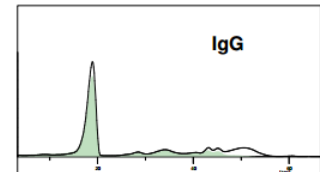
Prénom

Né(e) le 07/07/1950



Fraction	%	Total Protein Conc. (g/L)	Normales (g/L)
Albumine	56.97%	39.31	35.00 ... 47.20
Alpha-1	6.32%	4.36	2.50 ... 5.60
Alpha-2	10.52%	7.26	4.40 ... 8.70
Beta-1	8.09%	5.58	3.60 ... 6.70
Beta-2	4.31%	2.97	1.50 ... 5.60
Gamma	13.80%	9.52	6.00 ... 12.60
		69.00	

Ratio Ab:Globulin 1.32



# QUIZZ

## QUIZZ 11

- Dans ce contexte clinique la prescription de l'EPS et de l'IF sont-elles justifiées ?
1. Oui
  2. Non

# QUIZZ

## QUIZZ 11

- Dans ce contexte clinique la prescription de l'EPS et de l'IF sont-elles justifiées ?
1. **Oui** : évocation d'une gammapathie monoclonale d'origine myelomateuse avec 3 critères CRAB
  2. Non

➤ Quels sont les éléments biologiques qui les justifient ?

1. Douleurs osseuses
2. Asthénie
3. Dosage pondéral des Ig
4. Anémie modérée
5. Calcémie



# QUIZZ

## QUIZZ 12

➤ Quels sont les éléments biologiques qui les justifient ?

1. Douleurs osseuses
2. Asthénie
3. Dosage pondéral des Ig
4. Anémie modérée
5. Calcémie

# QUIZZ

## QUIZZ 13

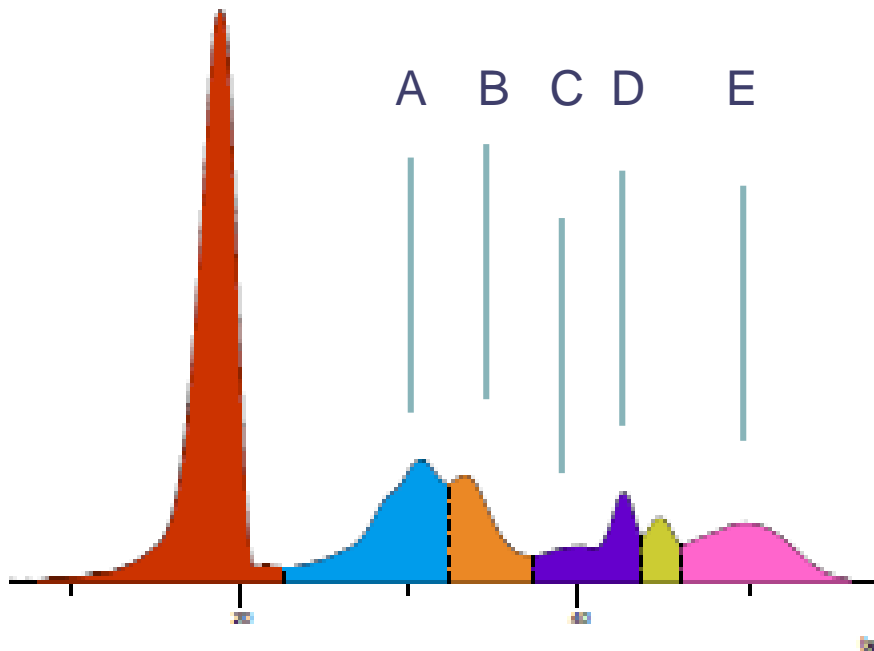
- Des valeurs normales d'Immunoglobuline totale peuvent-elles écarter une dysglobulinémie monoclonale ?
1. Oui
  2. Non

- Des valeurs normales d'Ig peuvent-elles écarter une dysglobulinémie monoclonale ?
1. Oui
  2. **Non** : le dosage pondéral des Ig ne permet pas de quantifier le composant monoclonal car il mesure la totalité des immunoglobulines de même classe, monoclonales et polyclonales.

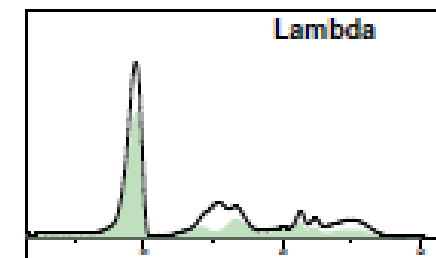
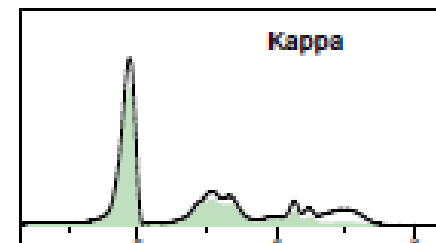
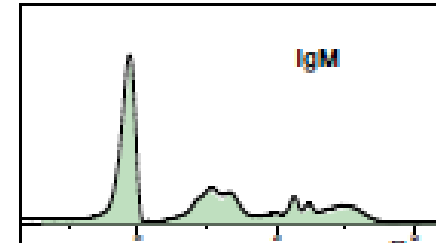
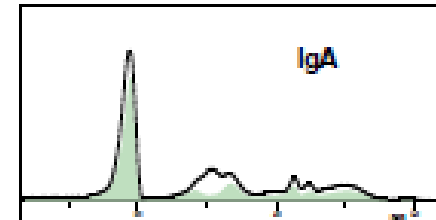
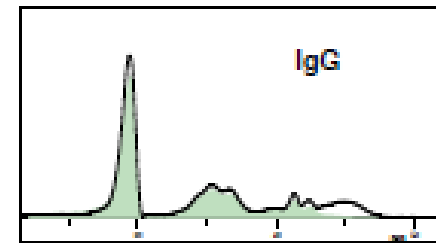
# QUIZZ

## QUIZZ 14

### Identifier le pic monoclonal



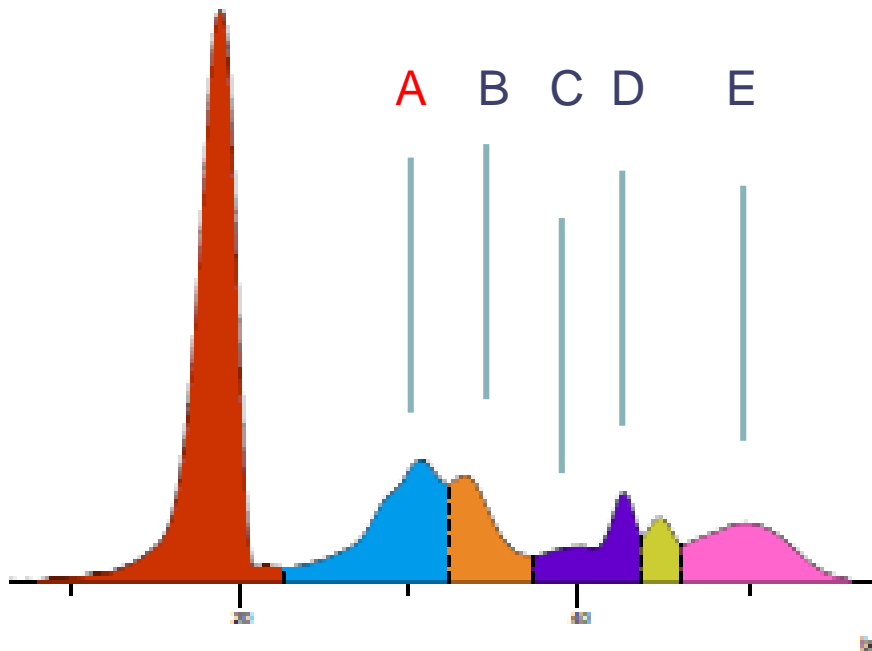
Fraction	%	Total Protein Conc. (g/L)	Normalise (g/L)
Albumine	60.64%	32.69 g	36.00 ... 47.20
Alpha-1	17.78%	11.91 g	2.60 ... 6.60
Alpha-2	10.56%	6.39	4.40 ... 8.70
Beta-1	8.63%	5.79	3.60 ... 6.70
Beta-2	3.70%	2.40	1.60 ... 6.60
Gamma	10.69%	7.30	6.00 ... 12.60
		67.00	



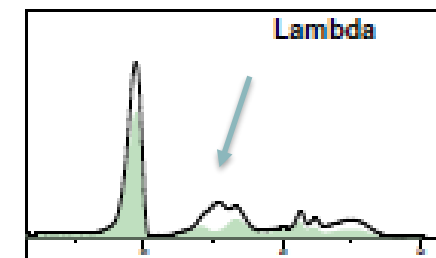
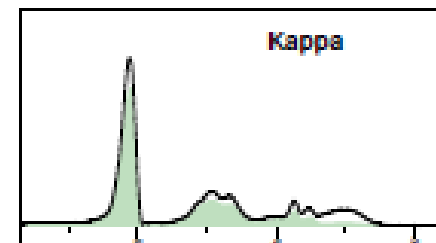
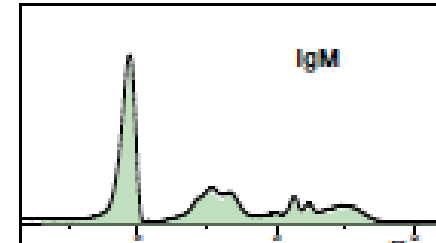
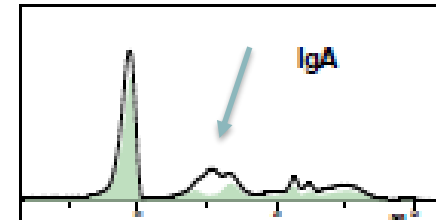
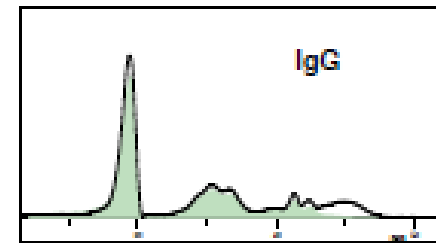
# QUIZZ

## QUIZZ 14

### Identifier le pic monoclonal



Fraction	%	Total Protein Conc. (g/L)	Normalise (g/L)
Albumine	60.64%	32.69 g	36.00 ... 47.20
Alpha-1	17.78%	11.91 g	2.60 ... 6.60
Alpha-2	10.56%	6.38	4.40 ... 8.70
Beta-1	8.63%	5.79	3.60 ... 6.70
Beta-2	3.70%	2.48	1.60 ... 6.60
Gamma	10.69%	7.30	6.00 ... 12.60
		67.00	





Merci de votre attention