

DIAGNOSTIC D'UNE HYPOGAMMAGLOBULINEMIE DECOUVERTE A L'ELECTROPHORESE

L Sailler, L Astudillo, Ph Arlet

Service de Médecine Interne, Salle Le Tallec, CHU Purpan

GENERALITES

L' hypogammaglobulinémie, diminution du taux de gammaglobulines (représentant les immunoglobulines G et M) dépistée par l'électrophorèse des protides du sang, est prise en considération lorsqu'elle est inférieure à 5 g/l, ou lorsqu'elle est symptomatique.

L'électrophorèse des protides du sang est un examen biologique généralement de deuxième intention, prescrit dans un but précis. Son interprétation est alors aisée. L'interprétation de l'électrophorèse peut être plus délicate lorsque l'examen n'a pas été demandé avec une idée très précise. Nous traiterons donc ici de l'orientation diagnostique devant une hypogammaglobulinémie « de découverte fortuite », c'est-à-dire retrouvée alors que l'on ne s'y attendait pas. Faire le diagnostic de cette anomalie est important, car cela peut déboucher sur des diagnostics variés et une prise en charge thérapeutique spécifique.

RAPPEL SUR LES IMMUNOGLOBULINES ET LE TRACE ELECTROPHORETIQUE

Les immunoglobulines (Ig) sont de 5 types : Ig G, A, M, D et E. Les Ig A migrent dans la zone des β globulines, les IgM en « γ précoce » et les Ig G dans les γ -globulines.

Concernant les hypo-gammaglobulinémies, l'électrophorèse des protides permet surtout de dépister les insuffisances en Ig G et IgM. Le déficit en IgA n'est pas bien dépisté par l'électrophorèse et nécessite un dosage pondéral. Les chaînes légères ne sont pas reconnues sur le tracé électrophorétique.

MECANISMES DE L'HYPOGAMMAGLOBULINEMIE

Anomalies de production

Les immunoglobulines sont produites essentiellement dans la moelle osseuse par les plasmocytes, stade ultime de différenciation des lymphocytes B. L'**expansion d'un clone lymphocytaire B ou d'un clone plasmocytaire** dans la moelle peut être responsable d'une « extinction » fonctionnelle des autres clones. Si le clone B sécrète une immunoglobuline monoclonale, il y aura un pic à l'électrophorèse et éventuellement une diminution des autres immunoglobulines. Si le clone B ne sécrète pas d'immunoglobuline ou sécrète uniquement des chaînes légères, il y aura une hypogammaglobulinémie isolée.

La maturation des lymphocytes B, qui permet de passer progressivement du blaste (cellule immature) au plasmocyte, est un phénomène complexe, nécessitant des interactions cellulaires et des signaux intra- et inter-cellulaires multiples. Un défaut à une étape quelconque de la différenciation ou dans la coopération cellulaire, génétiquement déterminé, aboutit à un **déficit immunitaire primitif (DIP)**. Il en existe un nombre important. Le plus fréquent est le déficit immunitaire commun variable (DICV). Il se révèle le plus souvent entre 20 et 40 ans. Les phénotypes et les génotypes biologiques de ce DICV sont multiples, il s'agit donc en fait d'un cadre nosologique hétérogène.

En ce qui concerne la recherche sur ces maladies, deux études importantes sont en cours au niveau national, auxquelles participent les services de Médecine interne du CHU. Ces études sont centrées sur le démantèlement (notamment au plan génétique) des déficits immunitaires de l'adulte et sur l'évolution des anomalies immunologiques dans le temps.

C'est également dans le cadre des anomalies de production que se situent les hypogammaglobulinémies d'origine médicamenteuse (cadre 1). La maladie de Cushing, au même titre que la corticothérapie générale, peut rendre compte d'une hypogammaglobulinémie.

Fuite protéique

Le syndrome de fuite protéique sera évoqué devant une hypo-albuminémie associée à une hypogammaglobulinémie. Les causes quasi exclusives en sont **le syndrome néphrotique** et **les entéropathies exsudatives**. On notera que les signes digestifs ne sont pas toujours francs au cours de l'entéropathie exsudative.

D'autre part, au cours de certaines pathologies causées par un DIP, on peut avoir un syndrome de malabsorption digestive avec hypo-albuminémie, et une hypogammaglobulinémie due au DIP.

Les dermatoses étendues peuvent aussi être la cause, évidente, de la déperdition protéique.

La dénutrition

Si elle est sévère, elle peut provoquer une hypogammaglobulinémie.

CONDUITE A TENIR PRATIQUE :

1) **Affirmer l'hypogammaglobulinémie** : on considère qu'une hypogammaglobulinémie est significative en dessous de 5 g/l à l'électrophorèse des protéides

2) **Éliminer une cause évidente** : médicaments, contexte pathologique connu...

3) **Prescrire les examens de première intention** :

a. ***Confirmer et caractériser l'hypogammaglobulinémie*** par un dosage pondéral des immunoglobulines. Celui-ci permettra notamment de dire s'il y a aussi un

déficit en IgA ou en IgM, mal appréciés par l'électrophorèse. Les dissociations entre les deux examens de sont pas rares.

- b. L'hémogramme peut mettre en évidence une lymphocytose (LLC, lymphome de bas grade ?), une cytopénie (myélome ? cytopénie auto-immune ?)
- c. la recherche de protéinurie : bandelette réactive urinaire et protéinurie des 24 heures : syndrome néphrotique ? une bandelette négative avec protéinurie importante évoque une sécrétion de chaînes libres, et donc un myélome.
- d. créatininémie (rein myélomateux ?)
- e. immunoélectrophorèse du sérum : elle permet d'affirmer formellement une sécrétion monoclonale de chaînes légères.

4) Orienter le diagnostic et prescrire les examens de 2^{ème} intention:

- a. Syndrome tumoral (adénopathies, hépto-splénomégalie), cytopénie ou lymphocytose orientent vers une hémopathie B (**LLC ou lymphome de bas grade en général**) ; bandelette urinaire normale mais protéinurie abondante orientant vers **un myélome à chaînes légères**. On complètera par un médullogramme en cas de myélome, par une biopsie ostéomédullaire ou de ganglion pour un lymphome.
- b. **Syndrome néphrotique** : diagnostic en général simple par la protéinurie des 24 heures. Il conviendra ensuite de faire le diagnostic étiologique du syndrome néphrotique : avis néphrologique.
- c. **Entéropathie exsudative** : antécédents, symptômes digestifs, diarrhée. La confirmation du diagnostic repose sur la mesure de la clairance de l' α 1-antitrypsine. Puis avis spécialisé.
- d. Chez l'adulte jeune, une histoire d'infections à répétition anciennes, surtout dans un contexte familial, éventuellement associées à des maladies auto-immunes ou digestives, fait évoquer **un déficit immunitaire commun variable (DICV)**, forme la plus fréquente des déficits immunitaires d'origine génétique (voir tableau 2 pour les manifestations les plus fréquentes). On orientera le patient vers une consultation de Médecine interne.

- 5) **Evaluer les conséquences** : en cas d'infections à répétition, de syndrome auto-immun, ou d'autres symptômes associés à l'hypo-gammaglobulinémie, envisager une substitution par immunoglobulines intraveineuses.

CONCLUSION : L'hypo-gammaglobulinémie, même de découverte fortuite, mérite une recherche étiologique sérieuse. Ce signe biologique est au confluent de plusieurs spécialités, ce qui justifie le recours à l'interniste en cas de difficulté diagnostique. Quelques notions simples permettent d'orienter efficacement le diagnostic. Une substitution par immunoglobulines intraveineuses est susceptible d'améliorer les patients symptomatiques.

Tableau 1 : Principales causes d'hypogammaglobulinémie

Médicaments

Corticothérapie orale

Immunosuppresseurs (cyclophosphamide++)

Chimiothérapie antitumorale

Sels d'or : complications infectieuses possibles (blocage de maturation des lymphocytes B)

D-pénicillamine (dépolymérisation des IgA/IgM ; découplage de chaînes légères ; pas d'infections)

Carbamazépine (IGA et IgM surtout, peut durer plusieurs mois)

Phénytoïnes : associé à une hypersensibilité (DRESS)

Hémopathies lymphoïdes

Leucémie lymphoïde chronique

Lymphome

Myélome

Excès de pertes : associé à une hypoalbuminémie

Syndrome néphrotique

Entéropathie exsudative

Pertes cutanées (brûlures étendues, dermatoses étendues)

Dénutrition sévère, syndrome de Cushing

Tableau 2 : Manifestations associées au DICV

(déficit immunitaire commun variable)

Infections récidivantes

Voies aériennes (*Haemophilus*, pneumocoques)

ORL

Bronchites récidivantes

Dilatations de bronches

Pneumopathies

Tube digestif (*Giardia*, *Campylobacter*)

Septicémie, Méningites, peau, articulations

Syndromes lymphoprolifératifs bénins ou malins

Hyperplasie lymphoïde ganglionnaire ou splénique

Hyperplasie nodulaire du tractus digestif : « pseudo-Crohn »

Granulomatose : « pseudo-sarcoïdose »

Lymphomes B

Atteinte digestive

Atrophie villositaire

Gastrite atrophique, pseudo-Biermer

"Crohn-like" disease

Maladies auto-immunes

Anémie hémolytique auto-immune

Purpura thrombopénique immunologique

Neutropénie auto-immune

Thyroïdite d'Hashimoto

Vitiligo