

**FICHE MÉMO**

# **Quand prescrire une électrophorèse des protéines sériques (EPS) et conduite à tenir en cas d'une immunoglobuline monoclonale**

**RAPPORT D'ÉLABORATION**

**Janvier 2017**

Ce document n'est pas le texte de recommandations

La méthode d'élaboration des fiches mémo est une méthode pour produire des recommandations ou messages clés dans un temps court (6 mois environ) et dans un format court (*recto-verso*).

Les fiches mémo s'inscrivent dans un objectif d'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins.

Les fiches mémo ne sauraient dispenser le professionnel de santé de faire preuve de discernement dans la prise en charge du patient qui doit être celle qu'il estime la plus appropriée, en fonction de ses propres constatations et des préférences du patient.

Cette fiche mémo a été élaborée selon la méthode décrite dans le guide méthodologique de la HAS disponible sur son site : [Méthode d'élaboration des fiches mémo](#). La recherche documentaire est précisée en annexe 1.

**Tableau 1. Grade des recommandations**

<b>A</b>	<b>Preuve scientifique établie</b> Fondée sur des études de fort niveau de preuve (niveau de preuve 1) : essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur ou méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées.
<b>B</b>	<b>Présomption scientifique</b> Fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve (niveau de preuve 2), comme des essais comparatifs randomisés de faible puissance, des études comparatives non randomisées bien menées, des études de cohorte.
<b>C</b>	<b>Faible niveau de preuve</b> Fondée sur des études de moindre niveau de preuve, comme des études cas-témoins (niveau de preuve 3), des études rétrospectives, des séries de cas, des études comparatives comportant des biais importants (niveau de preuve 4).
<b>AE</b>	<b>Accord d'experts</b> En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord entre experts du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires.

La fiche mémo est téléchargeable sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

**Haute Autorité de santé**

Service communication – information

5, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

## Table des matières

Abréviations et acronymes .....	4
Préambule .....	5
<b>1. Données issues de la recherche documentaire .....</b>	<b>6</b>
1.1 Généralités .....	6
1.2 Dans quelles situations la primo-prescription d'une électrophorèse des protéines sériques est-elle justifiée ? .....	8
1.3 Quelle est la conduite à tenir en cas d'anomalie de l'électrophorèse des protéines sériques ? .....	12
<b>2. Version soumise aux parties prenantes.....</b>	<b>17</b>
<b>3. Avis des parties prenantes .....</b>	<b>19</b>
<b>4. Validation .....</b>	<b>23</b>
4.1 Avis de la commission .....	23
4.2 Adoption par le Collège de la HAS.....	23
Annexe 1. Recherche documentaire.....	24
Annexe 2. Glossaire.....	28
Annexe 3. Classification de l'International Myeloma Working Group, 2014 .....	30
Annexe 4. Résumé des recommandations de bonne pratique internationale abordant l'électrophorèse des protéines sériques.....	32
Annexe 5. Tableaux .....	33
Références .....	34
Participants .....	36
Remerciements.....	37
Fiche descriptive .....	38

## Abréviations et acronymes

**ANSM** ... Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé

**EPS** ..... Électrophorèse des protéines sériques

**Ig**..... Immunoglobuline

**GMSI**..... Gammapathie monoclonale de signification indéterminée

**IMSI**..... Immunoglobuline monoclonale de signification indéterminée

**MGUS** ... *Monoclonal gammopathy of undetermined significance*

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

## Préambule

### Contexte d'élaboration

La fiche mémo « Électrophorèse des protéines sériques (EPS) : indications de prescription et conduite à tenir en cas d'une immunoglobuline monoclonale » résulte d'une auto-saisine de la HAS.

### Objectifs de la fiche mémo

Les objectifs sont :

- d'établir une liste consensuelle des situations où la primo-prescription d'une EPS est justifiée ;
- d'interpréter l'EPS et de déterminer la conduite à tenir par le biologiste médical et par le prescripteur en cas de découverte d'un « pic étroit » sur le tracé d'électrophorèse.

# 1. Données issues de la recherche documentaire

## 1.1 Généralités

### 1.1.1 Rationnel

L'EPS est un examen de plus en plus couramment prescrit en ville comme à l'hôpital, à titre presque aussi systématique que l'hémogramme et sans idée préconçue.

Les laboratoires ont le plus souvent recours à une technique automatisée et qui permet de détecter de minuscules pics monoclonaux, voire des « restrictions d'hétérogénéité », qui vont jeter le trouble, toute anomalie interprétée comme significative devant être signalée au médecin.

La découverte d'une immunoglobuline monoclonale isolée conduit trop souvent à inquiéter les patients de façon injustifiée car le risque d'évolution vers une maladie maligne est faible. L'exploration de ces pics monoclonaux justifie la prescription d'examens complémentaires de première ligne et aboutit le plus souvent au diagnostic d'immunoglobuline monoclonale de signification indéterminée (IMSI), adaptation du terme *Monoclonal gammopathy of undetermined significance* (MGUS) en anglais. Cela est un problème d'autant plus que la population vieillit et que la probabilité d'observer des anomalies augmente avec l'âge.

### 1.1.2 Description

L'EPS est un examen de biologie médicale qui a pour but la séparation et l'analyse des protéines sériques. Elle est fondée sur le principe du déplacement des protéines dans un champ électrique dans des conditions définies de force ionique, de pH et de courant électrique appliqué (1).

L'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 (2, 3). Elle est plus sensible que le gel d'agarose pour la détection d'une immunoglobuline monoclonale (4). Un rapport de l'ANSM indique que sur les 951 laboratoires ayant participé à un contrôle de qualité sur l'électrophorèse des protéines en 2013, la technique utilisée majoritairement est l'électrophorèse capillaire (67 %), suivie de l'électrophorèse en gel d'agarose (32,5 %) ; l'acétate de cellulose n'est quasiment plus utilisé. Comparativement, en 2003, l'électrophorèse capillaire était utilisée par 2,3 % des laboratoires et l'électrophorèse en gel d'agarose par 81,2 % (nombre total de laboratoires : 2 294) (5).

### 1.1.3 Intérêt

Des anomalies qualitatives ou quantitatives peuvent apparaître sur le profil de l'EPS dans les zones correspondant à ces six fractions (1). Il peut exister, par exemple, une hypoalbuminémie dans une dénutrition, une augmentation des  $\alpha_1$  et des  $\alpha_2$ -globulines au cours d'un syndrome inflammatoire, ou une augmentation des  $\beta_1$ -globulines dans les carences martiales.

La principale raison pour laquelle une EPS est réalisée est la recherche d'une immunoglobuline monoclonale. Celle-ci va migrer la plupart du temps dans la zone des  $\gamma$ -globulines et parfois dans la zone des  $\beta$ -globulines voire des  $\alpha_2$ -globulines.

### 1.1.4 Rappel de physiologie

Une immunoglobuline est composée de deux chaînes lourdes et de deux chaînes légères associées chacune à l'une des deux chaînes lourdes. Les immunoglobulines sériques sont synthétisées et excrétées par les plasmocytes. Une cellule sécrète un seul type de chaîne légère

( $\kappa$ ,  $\lambda$ ) et un type de chaîne lourde ( $\gamma$ ,  $\alpha$ ,  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ) qui définit l'isotype de l'immunoglobuline. Une immunoglobuline monoclonale est le produit de sécrétion d'un seul clone plasmocytaire.

La présence d'une immunoglobuline monoclonale n'est pas synonyme de malignité. Toute réponse immune spécifique B est physiologiquement polyclonale (après une infection par exemple). Ce qui est pathologique, c'est l'absence de régulation résultant en la multiplication du clone B au lieu de revenir à l'état de base.

### 1.1.5 Circonstances de découverte

La présence d'une immunoglobuline monoclonale peut relever des situations suivantes :

- une immunoglobuline monoclonale « dite réactionnelle » associée à des infections aiguës ou chroniques (VIH, VHB, VHC...), maladies auto-immunes, maladies hépatiques chroniques, un déficit immunitaire, etc. (6, 7) ;
- une immunoglobuline monoclonale associée à une hémopathie maligne généralement lymphoïde B : myélome multiple (annexe 3, tableau 6), maladie de Waldenström, lymphome malin, leucémie lymphoïde chronique ;
- une immunoglobuline monoclonale dont la quantification reste stable sans critère de malignité lympho-plasmocytaire (en cas d'IMSI) (annexe 3, tableau 5).

Une immunoglobuline monoclonale quelle que soit sa concentration, isolée ou non, peut être cliniquement pathogène et révélée par des situations liées à ses propriétés physicochimiques (cryoprécipitation, propriété amyloïdogène), ou son activité auto-anticorps (anti-érythrocytaire li, anti myéline, etc.).

### 1.1.6 Épidémiologie

1) La prévalence des immunoglobulines monoclonales augmente avec l'âge.

D'après une étude de dépistage dans la population générale aux États-Unis ( $n = 21\,463$  habitants de 50 ans ou plus, du comté d'Olmsted, Minnesota), une IMSI a été identifiée chez 694 personnes (3,2 % ; IC 95 % : 3,0 - 3,5). La prévalence augmentait avec l'âge : elle était de 1,7 % de 50 à 59 ans, 3 % de 60 à 69 ans, 4,6 % de 70 à 79 ans et 6,6 % au-delà de 80 ans (6,0 % chez les femmes et 8,3 % chez les hommes) (8).

2) Immunoglobuline monoclonale ne signifie pas hémopathie maligne. Il s'agit le plus souvent d'une immunoglobuline monoclonale de signification indéterminée.

Les seuls chiffres dont on dispose sont ceux de la Mayo Clinic (Rochester, États-Unis). Compte tenu de son recrutement hospitalier, les résultats de cette étude ne peuvent pas être extrapolés à la population générale. Dans cette étude, portant sur une série de 1 684 patients vus ou suivis à la Mayo Clinic avec une immunoglobuline monoclonale, la répartition de affections était la suivante (9) :

- IMSI (55 %) ;
- myélome multiple (16,5 %) ;
- amylose AL (11,5 %) ;
- prolifération lymphoïde (6 %) dont maladie de Waldenström (2 %) ;
- myélome indolent (3 %) ;
- plasmocytome (2 %),
- autres (6 %).

Le type d'immunoglobuline identifiée chez les patients ayant une IMSI dans l'étude de dépistage en population générale déjà citée (8) était une IgG (68,9 %), une IgM (17,2 %), une IgA (10,8 %), deux immunoglobulines monoclonales (3 %) (8).

### 3) Le profil évolutif

Les patients ayant une IMSI ont un risque plus grand de développer un myélome multiple ou une maladie par prolifération lymphoplasmocytaire.

L'évolution à long terme des IMSI a été étudiée sur un groupe de 1 384 patients dont le diagnostic a été fait à la Mayo Clinic entre 1960 et 1994 et la médiane du suivi a été de 15,4 ans. Bien que pour un patient individuel il ne soit pas possible de prédire l'évolution (10), à l'échelle d'une population, le risque de transformation maligne d'une d'IMSI serait d'environ 1 % par an (11). Dans cette étude, 115 patients (8 %) ont évolué vers un myélome, un lymphome à IgM, une amylose primitive, une macroglobulinémie, une leucémie lymphoïde chronique ou un plasmocytome.

### 4) Les facteurs de progression

Trois types de facteurs de risque d'évolution d'une IMSI vers une maladie maligne ont été étudiés dans la littérature. Deux font consensus :

- la concentration d'immunoglobuline à l'entrée dans l'étude était le facteur le plus important : le risque de progression maligne 10 ans après le diagnostic de IMSI était de 6 % pour une concentration initiale d'immunoglobuline monoclonale  $\leq 5$  g/L, 7 % pour une valeur de 10 g/L, 11 % pour une valeur de 15 g/L, 20 % pour une valeur de 20 g/L et 34 % pour une valeur de 30 g/L (11) ;
- le type d'immunoglobuline monoclonale : les patients ayant une immunoglobuline de type IgM ou IgA avaient un risque d'évolution maligne plus élevé que les patients ayant une immunoglobuline de type IgG. Le risque de progression maligne 10 ans après le diagnostic d'IMSI à IgM était de 14 % pour une concentration initiale d'IgM  $\leq 5$  g/L, 26 % pour une valeur de 15 g/L, 34 % pour une valeur de 20 g/L et 41 % pour une valeur de 25 g/L (12).

Le troisième, le rapport des chaînes légères libres sériques  $\kappa/\lambda$ , a également été évoqué comme facteur de risque d'évolution d'une IMSI (13). Mais les données de la littérature concernant l'apport du dosage sérique des chaînes légères libres pour le pronostic des IMSI sont insuffisantes (14, 15). À ce jour, le dosage sérique des chaînes légères libres n'est pas inscrit à la NABM (non remboursé).

## 1.2 Dans quelles situations la primo-prescription d'une électrophorèse des protéines sériques est-elle justifiée ?

Une EPS est indiquée en présence de signes faisant évoquer une maladie associée à une immunoglobuline monoclonale. Les signes associés aux principales maladies responsables d'une immunoglobuline monoclonale sont présentés dans le

Tableau 2.

**Le dépistage systématique d'une IMSI en population générale n'est pas recommandé (16).**



**Tableau 2. Symptômes et signes des principales maladies associées à une immunoglobuline monoclonale**

Maladie	Circonstances de découverte	Auteur, année, référence
Myélome multiple	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Découvert le plus souvent devant <b>des douleurs osseuses ou rachidiennes</b> typiquement persistantes non calmées par le repos ni par les antalgiques de palier I, II, ou III.</li> <li>• Parfois, dans le cadre d'une urgence thérapeutique, notamment en cas de : <b>fractures pathologiques</b>, en particulier vertébrales ; signes neurologiques compressifs médullaires ou radiculaires ; signes d'insuffisance rénale aiguë ; signes d'hypercalcémie.</li> <li>• Plus rarement, 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.).</li> <li>• Exceptionnellement, le myélome multiple symptomatique est révélé par <b>un syndrome d'hyperviscosité sanguine</b>.</li> </ul> <p>En l'absence de signes cliniques, un myélome peut être suspecté au cours d'un bilan de santé ou d'un examen sanguin systématique.</p> <p>Les signes biologiques pouvant suggérer un myélome sont les suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• une vitesse de sédimentation (VS) élevée avec CRP normale ;</li> <li>• <b>une anémie</b> typiquement normochrome, normocytaire, arégénérative ;</li> <li>• une augmentation de la protidémie ;</li> <li>• une protéinurie ;</li> <li>• <b>une hypercalcémie ;</b></li> <li>• <b>une insuffisance rénale.</b></li> </ul> <p>Peut également être suspecté devant un examen d'imagerie :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• réalisé pour une autre affection suggérant <b>des lésions ostéolytiques ou d'allure tumorale ;</b></li> <li>• lors de la découverte <b>d'une ostéoporose fracturaire.</b></li> </ul>	Haute Autorité de Santé 2010 (17)
Leucémie lymphoïde chronique	<p>Découverte le plus souvent de façon fortuite par le médecin traitant, en l'absence de tout symptôme, lors d'un hémogramme montrant une hyperlymphocytose sanguine.</p> <p>Peut également être suspectée devant des <b>adénopathies superficielles, une splénomégalie.</b></p> <p>Peut être découverte, encore plus rarement, lors d'une complication infectieuse ou auto-immune, essentiellement une anémie hémolytique auto-immune (AHA).</p>	Haute Autorité de Santé 2011 (18)

Maladie	Circonstances de découverte	Auteur, année, référence
Maladie de Waldenström	<p>Signes cliniques variés : <b>splénomégalie et adénopathies</b> (&lt; 15 % des patients) ; <b>cytopénie</b> ; <b>symptômes généraux</b> (par exemple : fièvre, sueurs nocturnes, perte de poids).</p> <p>Signes liés à la présence de l'IgM : <b>syndrome d'hyperviscosité sanguine</b> ; amylose.</p> <p>Signes associés à une spécificité auto-anticorps de l'IgM :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>anti myelin associated glycoprotein</i> (neuropathie périphérique) ;</li> <li>• maladie des agglutinines froides (anémie hémolytique auto-immune) ;</li> <li>• anti-IgG ayant typiquement une activité facteur rhumatoïde (cryoglobuline type II : purpura vasculaire, arthralgies, hématurie, neuropathie périphérique inexpliqués) ;</li> <li>• maladie de Willebrandt acquise.</li> </ul> <p>Signes associés à la précipitation au froid de l'IgM (cryoglobuline type I) : purpura vasculaire, syndrome de Raynaud, ulcérations distales.</p>	Fain 2006 (19) Macro 2008 (7) Treon 2009 (20)
Lymphome non hodgkinien B	<p>Diagnostic évoqué devant :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• des <b>adénopathies superficielles</b> persistantes, généralement non douloureuses et non inflammatoires, quelle que soit leur localisation ;</li> <li>• <b>une hépatomégalie ou une splénomégalie</b> en dehors d'un contexte connu (hépatopathie, cirrhose par exemple) ;</li> <li>• la découverte d'adénopathie(s) profonde(s), fortuite ou devant des signes compressifs ;</li> <li>• <b>des signes généraux</b> : amaigrissement, fièvre et sueurs nocturnes profuses ;</li> <li>• un syndrome inflammatoire biologique inexpliqué, parfois une anomalie de l'hémogramme : cytopénie, hyperlymphocytose, etc. ;</li> <li>• des manifestations cliniques extra-ganglionnaires en rapport avec la localisation du LNH au niveau d'un site spécifique (gastrique, cutané, cérébral, etc.).</li> </ul>	Haute Autorité de Santé 2012 (21)
Amylose AL primitive ( <i>amyloid light chain</i> )	<p>Dépôts de chaînes légères sous forme amyloïde avec : atteinte rénale, la plus fréquente, révélée par une protéinurie (<b>syndrome néphrotique</b>) ou une insuffisance rénale; <b>insuffisance cardiaque inexpliquée, syndrome du canal carpien, neuropathie périphérique, macroglossie.</b></p>	Fain 2006 (19)

### Recommandations existantes

Selon l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) au Canada, l'EPS ne doit pas être prescrite chez les personnes asymptomatiques, ou d'emblée pour un bilan inflammatoire (22). L'EPS est principalement indiquée en cas de suspicion de myélome multiple pour le diagnostic et le suivi, et pour le diagnostic de la maladie de Waldenström (grade C, niveau de preuve 4, opinion ou expérience clinique des experts).

### Enquête de pratique en médecine générale

Une étude menée en France a eu pour objectif l'élaboration et la validation d'un référentiel de prescription et de décision lors de la découverte d'un pic monoclonal à l'EPS en médecine générale (23). La méthode adaptée de la méthode Delphi a comporté : la consultation d'une dizaine d'experts des disciplines concernées (dont un médecin généraliste enseignant) au cours d'entretiens semi-directifs ; la rédaction d'une synthèse des réponses qui a été envoyée par courriel aux experts (et à un second médecin généraliste enseignant) ; le recueil des réponses des experts avec justification des modifications proposées. Les indications retenues sont celles qui ont obtenu un consensus pour plus de la moitié des experts (Tableau 3).

**Tableau 3. Indications de prescription de l'EPS en médecine générale d'après Labruyère et Partouche (23)**

Indications (classées dans l'ordre du consensus)
Anomalie de l'hémogramme sans cause évidente*
Tassement vertébral suspect, fracture pathologique
Hypercalcémie vraie
Protéinurie significative (> 0,5 g/L)
Neuropathie périphérique inexpliquée
VS élevée avec CRP normale en dehors de la grossesse
Douleurs osseuses non traumatiques
Insuffisance rénale récente (sans obstacle)
Infections à répétition
Purpura vasculaire
Signes cliniques ou biologiques d'hépatopathie
Adénopathies, splénomégalie
Polyarthrite inexpliquée
* : en particulier, cytopénie, hémolyse

D'autres indications citées dans la littérature n'ont pas obtenu de consensus de plus de la moitié des experts. Ce sont : une altération de l'état général, l'exploration d'une fièvre inexpliquée, les œdèmes des membres inférieurs inexpliqués, le syndrome d'hyperviscosité avec ralentissement cérébral, les acouphènes, les céphalées, l'hyponatrémie inexpliquée. Un syndrome d'hyperviscosité peut justifier une électrophorèse des protéines en urgence.

**Il n'y a aucun argument dans la littérature pour la prescription systématique d'une électrophorèse des protéines sériques en l'absence de signes d'orientation.**

**Le motif de la prescription doit être précisé sur l'ordonnance, sauf en cas de refus du patient.**<sup>1</sup>

### 1.3 Quelle est la conduite à tenir en cas d'anomalie de l'électrophorèse des protéines sériques ?

Une immunoglobuline monoclonale entière donne habituellement sur l'EPS en gel d'agarose une bande étroite, migrant dans la région des  $\gamma$ -globulines ou moins souvent dans la région des  $\beta$ -globulines, exceptionnellement dans la région des  $\alpha_2$ -globulines. L'électrophorèse capillaire donne directement le profil électrophorétique, à la différence de l'EPS en gel qui permet la visualisation de bandes sur le gel dont l'intégration donne le graphe (3). Sur le tracé de ces deux techniques, une immunoglobuline monoclonale prend la forme d'un pic étroit.

La quantification du pic repose sur l'analyse densitométrique (mesure de l'aire sous la courbe – ou intégration) du diagramme électrophorétique (1). Le placement des bornes de mesure du pic (points d'inflexion de la courbe en mode orthogonal, ou de vallée à vallée en mode tangentiel) est réalisé manuellement par le biologiste (24). Pour réaliser le suivi d'une immunoglobuline monoclonale chez un même patient, il importe de conserver les mêmes modalités d'estimation initiale du pic (placement des bornes de mesure de l'aire sous la courbe), et de réaliser la quantification dans le même laboratoire selon la même méthode, compte tenu de l'incertitude de mesure liée aux techniques manuelles. Le seuil de détection d'une immunoglobuline monoclonale dans la zone des  $\gamma$ -globulines est de 0,2 à 0,75 g/L par électrophorèse capillaire (3), et d'environ 0,5 g/L par électrophorèse en gel d'agarose (25). Le dosage des immunoglobulines (anciennement appelé « dosage pondéral des immunoglobulines ») ne doit pas être utilisé pour quantifier une immunoglobuline monoclonale. Il permet le dosage des immunoglobulines polyclonales résiduelles.

**L'absence de pic étroit à l'électrophorèse ne permet pas d'écarter le diagnostic de myélome (à chaînes légères [10 % des myélomes] ou non sécrétant).**

<sup>1</sup> D'une part, « I. Toute prescription d'un examen de biologie médicale, avec les éléments cliniques pertinents, est transmise au laboratoire de biologie médicale préalablement au prélèvement » (art. D. 6211-1 du CSP) ; d'autre part la personne doit être « dûment informée de son droit d'exercer une opposition à l'échange et au partage d'informations la concernant. Elle peut exercer ce droit à tout moment » (art. L. 1110-4 IV du CSP).

### 1.3.1 Conduite à tenir par le biologiste médical

#### ► Quand caractériser le type d'une immunoglobuline monoclonale ?

##### Comment se réalise le typage ?

Le critère clinique de clonalité est la présence au niveau d'un pic identifié à l'électrophorèse d'un seul type de chaîne lourde et d'un seul type de chaîne légère (mono-isotypie). Cela peut être mis en évidence par immunofixation (gel d'agarose) ou immunotypage (électrophorèse capillaire). L'immuno électrophorèse en gel d'agarose n'est plus utilisée que dans de rares indications.

Le rapport de l'ANSM indique que sur les 852 laboratoires ayant participé au contrôle national de qualité sur la recherche et le typage d'une immunoglobuline monoclonale en 2013, l'immunotypage (électrophorèse capillaire) est maintenant plus largement utilisé (54 %) que l'immunofixation (45 %). La technique d'immunofixation a été utilisée par plus de 90 % des utilisateurs jusqu'en 2004 et à partir de 2005, l'immunotypage (électrophorèse capillaire) s'est répandu progressivement aux dépens de l'immunofixation (5).

##### Quand faire le typage ?

En France, le typage d'une immunoglobuline monoclonale est inscrit à la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) ([www.ameli.fr](http://www.ameli.fr)). Il peut être réalisé à l'initiative du directeur de laboratoire en présence d'un pic étroit à l'électrophorèse sauf quand l'immunoglobuline monoclonale est déjà connue.

L'inutilité du typage d'une immunoglobuline monoclonale déjà connue devrait être spécifiée par le prescripteur pour éviter des répétitions inutiles par exemple en cas de changement de laboratoire.

Deux études américaines ont montré que l'électrophorèse faite avec la technique capillaire a conduit à une augmentation du nombre d'immunotypages sans toujours confirmer la présence d'une immunoglobuline monoclonale (26, 27). Ces données soulignent la difficulté d'interprétation des profils électrophorétiques due à la plus grande sensibilité de la technique. La « restriction d'hétérogénéité des gammaglobulines » ne doit pas amener à réaliser un typage.

#### ► Quel commentaire joindre aux résultats biologiques, en tenant compte du fait que le patient en aura le plus souvent connaissance avant d'avoir revu le prescripteur ?

Le biologiste doit noter sans autre commentaire :

- la présence d'un pic étroit ;
- sa quantification quand elle a été réalisée ;
- son éventuelle caractérisation comme une immunoglobuline monoclonale.

Le terme de « restriction d'hétérogénéité » correspond à une anomalie mineure ne justifiant ni immunotypage ni explorations complémentaires.

**Dans tous les cas, un échange direct entre le biologiste et le clinicien est recommandé.**

### 1.3.2 Conduite à tenir par le prescripteur

La conduite à tenir par le prescripteur est fondée sur les données cliniques, le type de l'immunoglobuline monoclonale et sa concentration. La présence d'une IgG ou A monoclonale doit faire rechercher en priorité un myélome. La présence d'une IgM monoclonale doit faire rechercher en priorité une maladie de Waldenström.

Un échange direct avec le biologiste peut être recommandé à ce stade.

## ► Examen clinique

On recherche à l'interrogatoire et l'examen clinique des signes orientant vers un myélome, une prolifération lymphoplasmocytaire ou une amylose AL (voir

Tableau 2).

## ► Examens complémentaires de première intention

La question est de savoir s'il s'agit d'une IMSI ou d'une hémopathie maligne. Une IMSI est un diagnostic d'élimination. Les examens complémentaires proposés dans la littérature sont présentés dans le Tableau 4. Ils sont issus de l'argumentaire des recommandations de l'UK *Myeloma Forum* (UKMF) and *Nordic Myeloma Study Group* (NMSG) (28), d'un référentiel de pratique (23) et de deux revues générales (13, 29).

**Tableau 4. Examens complémentaires de première intention**

<p>UK <i>Myeloma Forum et al.</i>, 2009 (28)</p>	<p>D'après l'argumentaire des recommandations, tous les patients chez lesquels on découvre une immunoglobuline monoclonale devraient avoir les examens suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dosage des immunoglobulines sériques ;</li> <li>• protéinurie et électrophorèse des protéines urinaires ;</li> <li>• hémogramme,</li> <li>• créatininémie ;</li> <li>• calcémie.</li> </ul>
<p>Labruyère et Partouche, 2011, (23)</p>	<p><b>En cas de pic à IgG ou à IgA :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• biologie : NFS, plaquettes, CRP, créatininémie, calcémie corrigée, protéinurie</li> <li>• radiographie : crâne, thorax, bassin, rachis</li> </ul> <p><b>En cas de pic à IgM :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• NFS-plaquettes, créatininémie, protéinurie, LDH</li> <li>• radio thorax, échographie abdominale (recherche d'adénopathies et de splénomégalie)</li> </ul>
<p>Grosbois <i>et al.</i>, 2009 (29)</p>	<p>Devant une immunoglobuline monoclonale, chez un patient asymptomatique, la distinction entre GMSI et hémopathie maligne est parfois difficile, le bilan étiologique comporte en première intention : un hémogramme, et un dosage de la calcémie et de la créatininémie.</p>
<p>Kyle et Rajkumar, 2005 (13)</p>	<p>Pour différencier une MGUS d'un myélome ou d'un trouble associé, les examens comportent : hémogramme, créatininémie, et calcémie, et un bilan osseux radiographique complet incluant les os longs.</p>
<p>GMSI : gammopathie monoclonale de signification indéterminée ; MGUS : <i>monoclonal gammopathy of undetermined significance</i></p>	

### Les examens biologiques doivent comporter :

- **hémogramme ;**
- **créatininémie ;**
- **calcémie (corrigée en fonction de l'albuminémie/protidémie) si IgG ou IgA, LDH si IgM ;**

La prescription du dosage des chaînes légères libres est du domaine du spécialiste de deuxième ligne.

La protéinurie de Bence-Jones n'a pas à être demandée.

En cas d'IgG et d'IgA monoclonales les radiographies osseuses sont systématiques (13, 23, 30). Mais il n'y a pas de données de la littérature sur l'intérêt des radiographies osseuses en fonction de l'âge et de la concentration de l'immunoglobuline monoclonale.

En cas d'IgM monoclonale, il n'y a pas d'indication de radiographies osseuses mais à une échographie abdomino-pelvienne à la recherche d'adénopathies profondes ou d'un syndrome tumoral (23).

► **Quand adresser le patient pour un avis complémentaire ou se limiter à une surveillance ?**

De façon consensuelle, il est recommandé d'adresser pour avis complémentaire les patients ayant une immunoglobuline monoclonale sérique :

- s'ils ont des symptômes ou des signes évocateurs d'un myélome, d'une prolifération lymphoplasmocytaire ou d'une amylose AL (surlignés en gras dans le
- Tableau 2) ([23](#), [28](#), [29](#)) ;
- s'ils sont asymptomatiques mais ont :
  - des résultats d'examens anormaux (par exemple : anémie, insuffisance rénale, hypercalcémie, lésions ostéolytiques ou ostéoporose fracturaire) ([13](#), [23](#), [28](#), [29](#)),
  - ou une immunoglobuline monoclonale :
    - de type IgG > 15 g/L ([13](#), [28](#), [31](#)),
    - de type IgA ou IgM > 10 g/L ([23](#), [28](#)),
    - de type IgD ou IgE quelle qu'en soit la concentration ([28](#)).

Le parcours clinique des patients de moins de 60 ans n'est pas consensuel, certains considérant qu'ils devraient être systématiquement adressés pour avis. La situation clinico-biologique du patient, l'offre de soins, en particulier la disponibilité des hématologues de proximité, mais aussi l'adhésion du patient à un programme de surveillance font partie de la décision de l'adresser.

► **Chez le patient ne justifiant pas d'avis complémentaire, quelle surveillance exercer ?**

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. Elle est clinique (état général, douleurs osseuses, syndrome tumoral) et biologique (hémogramme, calcémie (si IgG ou IgA), LDH (si IgM), créatininémie, EPS). 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 (placement des bornes de mesure de l'aire sous la courbe).

La survenue d'une symptomatologie clinique suspecte, des modifications évocatrices des examens de première ligne (hémogramme, calcémie corrigée, créatininémie), une augmentation confirmée d'au moins 25 % de l'immunoglobuline monoclonale justifient de demander un avis à un hématologue.



## 2. Version soumise aux parties prenantes

### Fiche Mémo

## Electrophorèse des protéines sériques (EPS) : indications de prescription et conduite à tenir en cas de suspicion d'immunoglobuline monoclonale

### Préambule

L'EPS est un examen de biologie médicale qui a pour but la séparation et l'analyse des protéines sériques.

Une EPS peut conduire à détecter une immunoglobuline monoclonale et plus rarement une hypogammaglobulinémie. La prévalence des immunoglobulines monoclonales dans la population augmente avec l'âge et leur détection est facilitée par les techniques actuellement utilisées.

Cette fiche a pour objectif de préciser les indications de prescription de l'EPS et les conduites à tenir en cas de découverte d'un « pic étroit ».

### Dans quelles situations la primo-prescription d'une électrophorèse des protéines sériques est-elle justifiée ?

La primo-prescription d'une EPS à la recherche d'une immunoglobuline monoclonale est justifiée dans les situations suivantes :

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

## Quelle est la conduite à tenir en cas d'anomalie de l'électrophorèse des protéines sériques ?

Ne sont abordées dans cette fiche que les anomalies évoquant une immunoglobuline monoclonale. La « restriction d'hétérogénéité des gammaglobulines », anomalie mineure ne doit pas amener à réaliser un immunotypage.

### Conduite à tenir par le laboratoire de biologie médicale

- La caractérisation d'une anomalie de l'électrophorèse suspecte d'être une immunoglobuline monoclonale est réalisée à l'initiative du biologiste médical. Actuellement elle est réalisée par immunofixation ou immunotypage qui ont supplanté l'immunoélectrophorèse dans cette indication. Elle ne doit pas être répétée quand l'immunoglobuline monoclonale est connue.
- La quantification de l'immunoglobuline monoclonale est directement réalisée sur l'électrophorèse des protéines par la mesure de l'aire sous la courbe.

Remarque : Le dosage des immunoglobulines (anciennement appelé « dosage pondéral des immunoglobulines ») ne permet pas de quantifier de façon satisfaisante une immunoglobuline monoclonale. Il permet le dosage des immunoglobulines polyclonales résiduelles.

### Quel commentaire joindre au médecin prescripteur ?

Le commentaire du biologiste au prescripteur doit se limiter à noter :

- La présence d'un pic étroit à l'électrophorèse ;
- Sa caractérisation comme une immunoglobuline monoclonale ;
- Sa quantification quand elle existe.

### Conduite à tenir par le prescripteur

La question centrale est de savoir si l'immunoglobuline monoclonale est ou non le témoin d'une hémopathie maligne. Il s'agit le plus souvent d'une immunoglobuline monoclonale dite « de signification indéterminée » dont la prévalence augmente avec l'âge.

La conduite à tenir par le prescripteur est fondée sur la situation clinique du patient, le type de l'immunoglobuline monoclonale et sa concentration. Les examens complémentaires de première intention comportent au minimum :

- un hémogramme ;
- une calcémie corrigée ;
- une créatininémie.

La place de l'imagerie reste à définir.

### Quand demander un avis complémentaire ?

Il est recommandé d'adresser le patient pour avis complémentaire dans les situations suivantes :

- Le patient dont la symptomatologie clinique évoque une hémopathie maligne ;
- En l'absence de tels symptômes, le patient dont au moins un des examens de première intention est anormal ;
- Celui dont l'immunoglobuline monoclonale sérique IgG > 15 g/L, IgA ou IgM > 10 g/L ;
- Le patient de moins de 60 ans.

### Chez le patient ne justifiant pas d'avis complémentaire, quelle surveillance exercer ?

En cas d'immunoglobuline monoclonale asymptomatique et sans signes biologiques, la surveillance de l'EPS avec la même technique, dans le même laboratoire, de l'hémogramme, de la calcémie corrigée, de la créatininémie, doit être régulière. La première surveillance est à 6 mois puis annuelle, éventuellement plus tôt en cas de signes cliniques d'appel. La répétition de la caractérisation de l'immunoglobuline monoclonale est inutile au cours du suivi.

En cas de progression de plus de 25 % de la concentration du pic en g/L ou d'apparition de signes cliniques d'appel ou d'anomalie des examens biologiques de suivi, adresser le patient pour avis complémentaire.

**L'absence de pic étroit à l'électrophorèse ne permet pas d'écarter le diagnostic de myélome (à chaînes légères (10 % des myélomes) ou non sécrétant).**



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

Fiche Mémo – Électrophorèse des protéines sériques (EPS) : indications de prescription et conduite à tenir en cas de suspicion d'immunoglobuline monoclonale | 1

### 3. Avis des parties prenantes

COMMENTAIRES SUR LA FORME DU DOCUMENT SOUMIS POUR AVIS		
Parties prenantes	Éléments positifs	Éléments négatifs
<b>Conseil national professionnel en allergologie et immunologie (CNPAI)</b>	Clarté Texte court Ensemble des points abordés	-
<b>CNP de biologie médicale</b>	<b>EXPERT N°1 :</b> Clairement présenté	<b>EXPERT N°1 :</b> Liste des tableaux en annexe 3 : à positionner en annexe 1
	<b>EXPERT N°2 :</b> RAS	<b>EXPERT N°2 :</b> RAS
	<b>EXPERT N°3 :</b> Clair et précis sur les conduites à tenir de chacun	<b>EXPERT N°3 :</b> Pas de précision quant à la place des examens complémentaires « spécialisés » (protéinurie de Bence Jones et dosages des chaînes légères dans le sérum) dont la prescription est souvent inutile et/ou non pertinente.
	<b>EXPERTS N° 4 et 5 :</b> Bonne synthèse pour conduite à tenir sur les petits pics et les restrictions d'hétérogénéités	<b>EXPERTS N° 4 et 5 :</b> Voir remarques faite dans le texte (cf. documents joints)
COMMENTAIRES PRÉAMBULE		
<b>CNP de biologie médicale</b>	<b>EXPERT N°1 :</b> Clairement défini	
	<b>EXPERT N°2 :</b> L'idéal est d'avoir des renseignements cliniques sur la prescription médicale Ex : suspicion de gammopathie monoclonale, infection à répétition, suivi de gammopathie connue... motivant la prescription	
	<b>EXPERT N°3 :</b> RAS	
	<b>EXPERTS N° 4 et 5 :</b> L'attention est trop attirée dans le préambule sur les risques de sur-interpréter les petits pics. On oublie le but principal de l'EPS dans ce contexte, qui est de dépister ou suivre le pic d'une authentique gammopathie. <sup>2</sup>	
COMMENTAIRES « DANS QUELLES SITUATIONS LA PRIMO-PRESCRIPTION D'UNE ÉLECTROPHORÈSE DES PROTÉINES SÉRIQUES EST-ELLE JUSTIFIÉE ? »		
<b>CNPAI</b>	Rajouter « hyperviscosité » même si cette indication n'était pas retenue par les médecins généralistes dans l'enquête de pratique car c'est une situation rare mais qui nécessite une prise en charge urgente spécifique <sup>3</sup>	
<b>CNP de biologie médicale</b>	<b>EXPERT N°1 :</b> Titre tableau 2 : à améliorer « maladies responsables de la synthèse d'une Immunoglobuline monoclonale » Tableau 2 ligne 7 : à compléter : <b>avec ?</b>	
	<b>EXPERT N°2 :</b> RAS	
	<b>EXPERT N°3 :</b> Eventuellement rappeler que l'EP n'est pas indiquée dans l'évaluation d'un syndrome inflammatoire, dans le dépistage d'un déficit en Alpha-1 antitrypsine,	

<sup>2</sup> Cette remarque n'est pas adaptée à l'objectif de la fiche mémo.

<sup>3</sup> Rajouté

	<p>dans le bilan hépatique complet (pratique observée dans certains laboratoires...) ni chez les personnes asymptomatiques.<sup>4</sup></p> <p><b>EXPERTS N° 4 et 5 :</b></p> <p><i>Concernant le rapport d'élaboration, les remarques sont insérées dans le rapport (cf. PJ)</i></p>
<p><b>COMMENTAIRES « QUELLE EST LA CONDUITE À TENIR EN CAS D'ANOMALIE DE L'ÉLECTROPHORÈSE DES PROTÉINES SÉRIQUES ? »</b></p>	
<b>CNPAI</b>	<p>Titre du chapitre non en rapport avec ce qui est discuté en dessous : anomalie à l'EPP est trop large. Il faut modifier le titre : « quelle est la conduite à tenir en cas d'anomalie faisant suspecter une immunoglobuline monoclonale » ou « en cas de découverte d'un pic étroit »<sup>5</sup></p>
<b>CNP de biologie médicale</b>	<p><b>EXPERT N°1 :</b></p> <p><i>Ligne 5 à rectifier :</i> proposition : L'électrophorèse capillaire donne directement le profil électrophorétique, à la différence de l'EPS en gel qui permet la visualisation de bandes sur le gel dont l'intégration donne le graphe. Sur le tracé de ces deux techniques, une immunoglobuline monoclonale prend la forme d'un pic étroit.<sup>6</sup></p>
	<p><b>EXPERT N°2 :</b></p> <p>Pour moi il manque les explorations urinaires dans les examens complémentaires de première intention surtout en cas d'hypogammaglobulinémie (Référence = Dejoie et al., Ann Biol Clin 2016 ; 74 (4) : 429-41 en PJ)<sup>7</sup></p>
	<p><b>EXPERT N°3 :</b></p> <p>RAS</p>
	<p><b>EXPERTS N° 4 et 5 :</b></p> <p><i>Concernant le rapport d'élaboration, les remarques sont insérées dans le rapport (cf. PJ) + Référence = Dejoie et al., Ann Biol Clin 2016 ; 74 (4) : 429-41 en PJ)</i></p>
<p><b>Paragraphe : « Conduite à tenir par le laboratoire de biologie médicale »</b></p>	
<b>CNPAI</b>	<p>Dans la partie remarque concernant le dosage pondéral des immunoglobulines : je pense que la dernière phrase est imprécise. Il quantifie la concentration sérique des immunoglobulines résiduelles des autres isotypes et quantifie la concentration sérique totale (mono et polyclonale) de l'isotype de l'immunoglobuline concernée par la synthèse clonale.<sup>8</sup></p>
<b>CNP de biologie médicale</b>	<p><b>EXPERT N°1 :</b></p> <p><i>« Comment se réalise le typage » Ligne 3 à rectifier :</i></p> <p>Explication : La caractérisation d'un pic étroit se fait par le typage de l'immunoglobuline (ou immunotypage). Cela se fait par immuno-fixation (en gel) ou immuno-soustraction (en électrophorèse capillaire). Dans ces deux cas, ce sont bien des immuno-électrophorèses.<sup>9</sup></p> <p><u>Je propose donc la rectification :</u></p> <p><u>dans le résumé,</u> deuxième phrase : Actuellement elle est réalisée par immunofixation ou immunosoustraction dans cette indication.</p> <p><u>dans le rapport,</u> p12 avant dernier chapitre : Ceci peut être mis en évidence par immunofixation (en gel) ou immunosoustraction (en électrophorèse capillaire).</p> <p>« L'immuno-electrophorèse n'est plus utilisée que dans de rares indications » est à supprimer.</p>
	<p><b>EXPERT N°2 :</b></p> <p>Bien préciser la technique d'intégration utilisée pour la quantification du pic (orthogonale ou tangentielle)<sup>10</sup></p>
	<p><b>EXPERT N°3 :</b></p> <p>RAS</p>

<sup>4</sup> Lister toutes les prescriptions de non-prescription n'est pas envisageable.

<sup>5</sup> Accepté

<sup>6</sup> Accepté

<sup>7</sup> Commentaire non justifié dans ce paragraphe. Remarque prise en compte dans le paragraphe 1.3.2

<sup>8</sup> Cette remarque est exacte mais complexifie le message.

<sup>9</sup> Voir nouvelle version du rapport

<sup>10</sup> Cette remarque est exacte mais complexifie le message.

	<p><b>EXPERTS N° 4 et 5 :</b>  <i>Concernant le rapport d'élaboration, les remarques sont insérées dans le rapport (cf. PJ)</i></p>
<p><b>Paragraphe « Quel commentaire joindre au médecin prescripteur ? »</b></p>	
CNP de biologie médicale	<p><b>EXPERT N°1 :</b>                  Ceci pose le problème de l'annonce au patient de la découverte d'une anomalie. Le résultat doit-il ou peut-il être remis au patient sans explications immédiates ? Quelle est la responsabilité du biologiste en cas par exemple de suicide d'un patient ? Ne faut-il pas transmettre uniquement le résultat au prescripteur ?<sup>11</sup>                  Dans ce paragraphe :  <i>Ligne 2</i> : « doit se limiter à noter » à remplacer par « doit noter » car il peut y avoir une hypoalbuminémie ou d'autres anomalies associées qu'il faut mentionner au prescripteur  <i>Ligne 5</i> : « sa quantification quand elle est réalisée » à remplacer par « sa quantification quand elle est possible »  <i>Ligne 6</i> : suggestion : le terme de « restriction d'hétérogénéité », peu explicite devrait être abandonné. le biologiste devrait mentionner la présence d'une anomalie ou d'une irrégularité dans la zone des gamma-globulines</p>
	<p><b>EXPERT N°2 :</b>                  Conseil important à donner au prescripteur : suivi du patient dans le même laboratoire pour la quantification du pic (technique d'intégration du pic toujours identique, orthogonale de préférence)</p>
	<p><b>EXPERT N°3 :</b>                  Le commentaire uniquement descriptif n'intègre aucune prestation de conseil (quant aux examens complémentaires pertinents de 1<sup>ere</sup> intention notamment en cas de découverte d'un pic monoclonal, ni la périodicité de la surveillance).<sup>12</sup></p>
	<p><b>EXPERTS N° 4 et 5 :</b>  <i>Concernant le rapport d'élaboration, les remarques sont insérées dans le rapport (cf. PJ)</i></p>
<p><b>Paragraphe « Conduite à tenir par le prescripteur »</b></p>	
CNP de biologie médicale	<p><b>EXPERT N°1 :</b>  <i>Tableau 4 :</i>                  1. « doser la calcémie corrigée » ?                  Il existe multiples formules pour différentes pathologies. Laquelle utiliser dans le myélome. Cela va être difficile à mettre en place car les logiciels ne peuvent accepter, le plus souvent plusieurs formules pour un même paramètre. L'évaluation du calcium ionisé serait probablement mieux adaptée mais ce paramètre est oublié de la liste complémentaire des BHN de la DGOS.<sup>13</sup>                  2. « GMSI » abréviation non définie                  3. Paragraphe « Grosbois » mal présenté est à revoir</p>
	<p><b>EXPERT N°2 :</b>                  RAS</p>
	<p><b>EXPERT N°3 :</b>                  Un rappel sur la place du dosage des chaînes légères libres dans le sérum et la recherche de protéinurie de Bence Jones pourrait être intéressant afin d'éviter les prescriptions non pertinentes quasi systématiques en cas de découverte d'une protéine monoclonale.<sup>14</sup></p>
	<p><b>EXPERTS N° 4 et 5 :</b>  <i>Concernant le rapport d'élaboration, les remarques sont insérées dans le rapport (cf. PJ)</i></p>
<p><b>Paragraphe « Quand demander un avis complémentaire ? »</b></p>	
CNPAI	Evoque une hémopathie maligne ou en lien avec la gammopathie monoclonale (ex : neuropathie, purpura....) <sup>15</sup>
CNP de biologie	<b>EXPERT N°1 :</b>

<sup>11</sup> Voir texte modifié

<sup>12</sup> Voir texte modifié

<sup>13</sup> Voir texte modifié

<sup>14</sup> Voir texte modifié

<sup>15</sup> Non retenu

médicale	<i>Ligne 14 : faute de frappe : « de » à supprimer</i>
	<b>EXPERT N°2 :</b> RAS
	<b>EXPERT N°3 :</b> RAS
	<b>EXPERTS N° 4 et 5 :</b> <i>Concernant le rapport d'élaboration, les remarques sont insérées dans le rapport (cf. PJ)</i>
<b>Paragraphe « Chez le patient ne justifiant pas d'avis complémentaire, quelle surveillance exercer ? »</b>	
CNP de biologie médicale	<b>EXPERT N°1 :</b> Titre manquant
	<b>EXPERT N°2 :</b> RAS
	<b>EXPERT N°3 :</b> RAS
	<b>EXPERTS N° 4 et 5 :</b> <i>Concernant le rapport d'élaboration, les remarques sont insérées dans le rapport (cf. PJ)</i>
<b>Autres commentaires</b>	
CNP de biologie médicale	<b>EXPERT N°1 :</b> Références à revoir dans le texte (numéros) Tableau 5 et 6 : Ref Rajkumar 2014 non mentionnée dans la liste Tableau 6 : ligne 15 Ratio remplacer « : » par « / » Ligne 18 – 20 : pas clair protein ? à supprimer
	<b>EXPERT N°2 :</b> Le plus important est toujours de commenter l'EPS sérique y compris la présence d'un profil oligoclonal ou une restriction d'hétérogénéité sans faire d'exploration complémentaire mais en confrontant au contexte clinique (infections aigues, maladie auto-immune, profil oligoclonal post-traitement...) En cas de découverte d'un pic ou d'une hypogammaglobulinémie, les renseignements cliniques sont indispensables (pic déjà connu ? traitement immunosuppresseur ? neuropathie ?....) La communication avec les cliniciens est indispensable. <sup>16</sup>
	<b>EXPERT N°3 :</b> RAS
	<b>EXPERTS N° 4 et 5 :</b> <i>Concernant la fiche mémo (dernière phrase) « L'absence de pic étroit à l'électrophorèse ne permet pas d'écarter le diagnostic de myélome (à chaînes légères (10 % des myélomes) ou non sécrétant) » = cette phrase est gênante car même un pic ne permet pas de conclure à un myélome =&gt; "l'absence de pic étroit....ne permet pas d'exclure la présence d'une Ig ou de chaînes légères libres monoclonales", le diagnostic de myélome ne repose pas sur le pic ou son absence.<sup>17</sup></i> <i>Concernant le rapport d'élaboration, les remarques sont insérées dans le rapport (cf. PJ)</i>

<sup>16</sup> Voir texte modifié

<sup>17</sup> Non retenu

## **4. Validation**

### **4.1 Avis de la commission**

Lors de la délibération du 11 octobre 2016, la commission des stratégies de prise en charge a donné un avis favorable à la fiche mémo avec demande de modifications mineures qui ont été intégrées.

La Société française d'hématologie a donné un avis favorable à la fiche mémo après prise en compte des modifications demandées par la commission des stratégies de prise en charge.

### **4.2 Adoption par le Collège de la HAS**

Le Collège de la HAS a adopté cette fiche mémo et son rapport d'élaboration le 25 janvier 2017.

## Annexe 1. Recherche documentaire

### ► Méthode de recherche documentaire

La recherche a porté sur les sujets et les types d'études définis en phase de cadrage et a été limitée aux publications en langue anglaise et française.

Elle a porté sur la période de janvier 2000 à janvier 2016. Une veille a ensuite été réalisée jusqu'à octobre 2016.

Les sources suivantes ont été interrogées :

- pour la littérature internationale : la base de données Medline ;
- la *Cochrane Library* ;
- les sites internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique ou économique ;
- les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié.

Cette recherche a été complétée par la bibliographie des experts et les références citées dans les documents analysés.

### ► Bases de données bibliographiques

La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

Le tableau suivant présente la stratégie de recherche dans la base de données Medline. Dans ce tableau, des références doublons peuvent être présentes entre les différents thèmes et/ou types d'études.

**Tableau.** Stratégie de recherche dans la base de données Medline

Type d'étude/sujet	Termes utilisés	Période	Nombre de références
<b>Électrophorèse des protéines sériques</b>			
<b>Recommandations</b>		01/2000 – 10/2015	<b>14</b>
Étape 1	Blood Protein Electrophoresis/de OR (Blood Proteins!/de AND Electrophoresis!/de) OR (blood protein electrophores* OR serum protein electrophores*)/ti,ab OR (electrophores*/ti AND (serum* OR blood*)/ti)		
ET			
Étape 2	(recommendation* OR guideline* OR statement* OR consensus OR position paper)/ti OR Health Planning Guidelines/de OR (practice guideline OR guideline OR consensus development conference OR consensus development conference, NIH)/pt		
<b>Méta-analyses, revues systématiques</b>		01/2000 – 10/2015	<b>7</b>
Étape 1			
ET			
Étape 3	(metaanalys* OR meta-analys* OR meta analysis OR systematic review* OR systematic overview* OR systematic literature review* OR systematical review* OR systematical overview* OR systematical literature review* OR systematic literature search)/ti OR meta-analysis/pt OR cochrane database syst rev/ta		
<b>Anomalies des protéines du sang</b>			
<b>Recommandations</b>		01/2000 – 01/2016	<b>33</b>
Étape 4	Blood Protein Disorders! OR (blood protein disorder* OR serum protein disorder* OR agammaglobulinemi* OR hypogammaglobulinemia* OR "antithrombin 3 deficiency" OR "antithrombin III deficiencies" OR "antithrombin 3 deficiency" OR "antithrombin III deficiencies" OR hereditary antithrombin		



deficienc\* OR dysgammaglobulinemia\* OR hyper IgM immunodeficiency syndrome\* OR hyper IgM syndrome\* OR IgA deficiency\* OR IgG deficienc\* OR hypergammaglobulinemia\* OR mevalonate kinase deficienc\* OR mevalonic aciduria\* OR mevalonicaciduria\* OR hyperimmunoglobulinemia D OR hyper IgD syndrome\* OR Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance OR MGUS OR Benign Monoclonal Gammopath\* OR Benign Monoclonal of Undetermined Significance\* OR hypoproteinemi\* OR hypoalbuminemia\* OR paraproteinemia\* OR paraimmunoglobulinemia\* OR Plasma Cell Dyscrasia\* OR Monoclonal Gammopath\* OR Monoclonal Gammopath\* OR Cryoglobulinemia\* OR Heavy Chain Disease\* OR mu chain disease\* OR gamma chain disease\* OR Franklin disease\* OR Franklin's disease\* OR Franklins disease\* OR Immunoproliferative Small Intestinal Disease\* OR IPSID OR Mediterranean lymphoma\* OR alpha chain disease\* OR multiple myeloma\* OR plasma cell myeloma\* OR Kahler disease OR POEMS syndrome OR Takatsuki's syndrome OR polyneuropathy organomegal\* OR Crow-Fukase syndrome OR Waldenstrom Macroglobulinemia\* OR lymphoplasmacytoid lymphoma\* OR macroglobulinemia\* OR Waldenstrom's macroglobulinemia\* OR Waldenstroms macroglobulinemia\* OR Waldenstrom macroglobulinemia\* OR primary macroglobulinemia\* OR protein C deficienc\* OR protein S deficienc\*)/ti,ab

ET

Étape 2

**Anomalies des protéines du sang et immunoélectrophorèse/immunofixation**

Études comparatives

01/2000 – 01/2016

33

Étape 4

ET

Étape 5

(Immunoelectrophoresis ! OR Antibodies, Monoclonal !/analysis OR Immunoglobulin Light Chains !/blood)/de OR (immune-electrophores\* OR immunoelectrophores\* OR immunofixation\* OR IFX)/ti,ab

ET

Étape 6

(clinical trial\* OR comparative stud\* OR versus)/ti OR clinical trial OR comparative study)/pt

**Anomalies des protéines du sang et électrophorèse des protéines sériques**

Reuves

01/2000 – 01/2016

29

Étape 4

ET

Étape 7

(Blood Protein Electrophoresis OR Electrophoresis)/de OR (blood protein electrophores\* OR serum protein electrophores\*)/ti,ab OR (electrophores\*/ti AND (serum\* OR blood\*)/ti))

ET

Étape 8

review/ti OR review/pt

**Classification des anomalies des protéines du sang**

Tout type d'étude

01/2000 – 01/2016

32

Étape 9

Blood Protein Disorders !/classification/de

de : descriptor ; ti : title ; ab : abstract ; ta : journal title ; pt : publication type ; ! : explosion du terme générique

## ► Sites consultés

Dernière consultation : juin 2016

- *Adelaide Health Technology Assessment* – AHTA
- *Agency for Healthcare Research and Quality* – AHRQ
- *Alberta Heritage Foundation for Medical Research* – AHFMR
- *Alberta Medical Association*
- *American College of Physicians* – ACP
- *American Society of Clinical Oncology* – ASCO
- *Australian and New Zealand Horizon Scanning Network*
- *Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures – Surgical* – ASERNIPS
- Bibliothèque médicale Lemanissier
- *Blue Cross Blue Shield Association* – BCBS - *Technology Evaluation Center*
- *BMJ Clinical Evidence*
- *California Technology Assessment Forum* – CTAF
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* – CADTH
- *Canadian Task Force on Preventive Health Care*
- *Cancer Care Ontario*
- *Catalogue et index des sites médicaux francophones* – CISMeF
- *Centers for Disease Control and Prevention* – CDC
- *Centre fédéral d'expertise des soins de santé* – KCE
- *Centre for Clinical Effectiveness* – CCE
- *Centre for Reviews and Dissemination databases*
- *Clinical Practice Guidelines Portal*
- CMA Infobase
- *College of Physicians and Surgeons of Alberta* – CPSA
- *Cochrane Library*
- *Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques* – CEDIT
- *European Society for Medical Oncology* – ESMO
- Euroscan
- *Expertise collective Inserm*
- *Groupe francophone des myélodysplasies*
- *Guideline Advisory Committee* – GAC
- *Guidelines and Protocols Advisory Committee* – GPAC
- *Health Services Technology Assessment Text* – HSTAT
- *Institut national du cancer* – INCa
- *Institute for Clinical Evaluative Sciences* – ICES
- *Institute for Clinical Systems Improvement* – ICSI
- *Institute for Health Economics Alberta* – IHE
- *Institut national d'excellence en santé et en services sociaux* – INESSS
- *Medical Services Advisory Committee* – MSAC
- *National Comprehensive Cancer Network* – NCCN
- *National Coordinating Centre for Health Technology Assessment* – NCCHTA
- *National Guideline Clearinghouse* – NGC
- *National Health and Medical Research Council* – NHMRC
- *National Health Services Evidence*
- *National Horizon Scanning Centre* – NHSC
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* – NICE
- *New Zealand Guidelines Group* – NZGG
- *New Zealand Health Technology Assessment* – NZHTA
- *Ontario Health Technology Advisory Committee* – OHTAC
- *Public Health Agency of Canada – Diseases Prevention and Control Guidelines*
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* – SIGN
- *Singapore Ministry of Health*
- *Société française de médecine générale* – SFMG

- Tripdatabase
- U.S. Preventive Services Task Force
- *Veterans affairs, Dep. Of Defense Clinical practice guidelines*
- *West Midlands Health Technology Assessment Collaboration – WMHTA*

#### ► **Veille**

En complément, une veille a été réalisée sur les sites indiqués ci-dessus jusqu'à octobre 2016.

#### ► **Critères de sélection des articles**

La revue systématique de la littérature a été limitée aux publications :

- ayant pour objectif l'étude de l'électrophorèse des protéines ;
- de type :
  - recommandations de bonne pratique,
  - revues systématiques, avec ou sans méta-analyse ;
- population : adulte ;
- en français ou anglais ;
- à partir de 2000.

#### ► **Résultats**

Nombre de références identifiées : 202

Nombre de références analysées : 78

Nombre de références retenues : 31

## Annexe 2. Glossaire

**Chaînes légères libres (CLL) ou *Free Light Chains* (FLC)** : les immunoglobulines sont constituées de 2 chaînes lourdes, alpha, gamma ou mu, et de 2 chaînes légères, kappa ou lambda. Les chaînes légères kappa et lambda non associées à une chaîne lourde (chaînes légères libres) se retrouvent dans le sang circulant. Physiologiquement ces chaînes légères libres sont polyclonales. Elles seront filtrées par le glomérule rénal et réabsorbées au niveau des tubules. Une technique néphélométrique ou turbidimétrique permet de les doser dans le sérum.

**Chaînes légères libres monoclonales urinaires ou protéine de Bence-Jones** : Henry Bence-Jones était un médecin anglais qui, en 1845, a mis en évidence les caractéristiques physicochimiques de protéines thermolabiles retrouvées dans les urines d'un patient du Dr Watson. C'est en 1950 que Korngold et Lipari ont mis en évidence qu'il s'agissait de chaînes légères libres d'immunoglobulines. Ces protéines de Bence-Jones sont donc des chaînes légères libres monoclonales retrouvées dans les urines au cours de certaines hémopathies. Elles peuvent être néphrotoxiques, responsables d'atteintes tubulaires et glomérulaires.

**Immunoélectrophorèse en gel** : électrophorèse suivie d'une diffusion en gel. Cette technique permet de définir le caractère monoclonal d'une immunoglobuline (déformation de l'arc de précipitation en présence d'immunsérums) et d'en définir le type de chaîne lourde et de chaîne légère. Cette technique non automatisable n'est plus réalisée que dans quelques laboratoires spécialisés.

**Immunofixation** : technique électrophorétique permettant de caractériser une immunoglobuline monoclonale. Cette technique permet de définir le caractère monoclonal (présence d'une bande étroite) d'une immunoglobuline et d'en définir le type de chaîne lourde (gamma, alpha ou mu) et de chaîne légère (kappa ou lambda). Pour cela on utilise des immunsérums anti-IgG, anti-IgA, anti-IgM, anti-kappa et anti-lambda, chacun dans une piste séparée.

**Immunoglobuline monoclonale** : immunoglobuline sécrétée par un clone unique de plasmocytes (cellules filles provenant d'une même cellule mère).

**Immunoglobuline monoclonale de signification indéterminée (IMSI)**

*OU* **gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI)**

*OU* ***Monoclonal Gammopathy of Undetermined Signification* (MGUS)** :

présence d'une immunoglobuline monoclonale dans le sérum ne se traduisant pas par des signes cliniques, caractérisés par l'acronyme CRAB pour hypercalcémie/atteinte rénale/anémie/Bones-atteinte osseuse.

**Immunotypage en électrophorèse capillaire** : technique de caractérisation d'immunoglobuline monoclonale actuellement basée sur l'immunodéplacement qui a remplacé l'immunosoustraction. Le sérum est mélangé à des immunsérums anti-IgG, anti-IgA, anti-IgM, anti-kappa et anti-lambda, dans des godets séparés. Une électrophorèse capillaire est réalisée sur chaque échantillon (sérum + immunsérum spécifique) afin de déterminer la chaîne lourde et la chaîne légère constituant l'immunoglobuline monoclonale.

**Médecin spécialiste de première ligne (médecin généraliste)** : utilise de façon efficiente les ressources du système de santé par la coordination des soins, le travail avec les autres professionnels de soins primaires et la gestion du recours aux autres spécialités, se plaçant si nécessaire en défenseur du patient. Ce rôle de coordination est un point clé de l'efficience des soins de santé de première ligne de bonne qualité. Il permet d'assurer que le patient consulte le professionnel de la santé le plus approprié à ses problèmes de santé. (Wonca Europe 2002, définition européenne de la médecine générale - médecine de famille) ([32](#))

**Restriction d'hétérogénéité** : décrit un aspect particulier de la zone des gammaglobulines à l'électrophorèse, qui n'est ni diffuse (ou lisse) ni mono ou oligoclonale (présence d'un ou plusieurs pics). Cet aspect se traduit à l'immunofixation par l'absence de bande étroite.

### Annexe 3. Classification de l'*International Myeloma Working Group*, 2014

**Tableau 5. Critères de diagnostic des immunoglobulines monoclonales de signification indéterminée (IMSI) d'après l'*International Myeloma Working Group* (30)**

	Définition	Risque de progression	Événements principaux de progression
Immunoglobuline monoclonale non-IgM de signification indéterminée	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Immunoglobuline monoclonale sérique (de type non-IgM) &lt; 30 g/L</li> <li>- Plasmocytose clonale médullaire &lt; 10 % (l'examen de la moelle osseuse peut être différé chez des patients ayant une IMSI à bas risque [de type IgG, immunoglobuline monoclonale &lt; 15 g/L, un ratio de chaînes légères libres normal] sans signes cliniques de myélome)</li> <li>- Absence d'une atteinte d'organe telle qu'une hypercalcémie, une insuffisance rénale, une anémie, et des lésions osseuses (critères CRAB) ou une amylose pouvant être attribuée à la prolifération plasmocytaire</li> </ul>	1 % par an	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Myélome multiple</li> <li>. Plasmocytome solitaire</li> <li>. Amylose (AL, AHL, AH)</li> </ul>
Immunoglobuline monoclonale IgM de signification indéterminée	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Immunoglobuline monoclonale IgM sérique &lt; 30 g/L</li> <li>- Infiltration lymphoplasmocytaire médullaire &lt; 10 %</li> <li>- Absence d'anémie, de signes généraux, d'hyperviscosité, de lymphadénopathie, d'hépatosplénomégalie, ou autres atteintes d'organe pouvant être attribuées à la prolifération lymphoplasmocytaire</li> </ul>	1,5 % par an*	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Maladie de Waldenström</li> <li>. Amylose (AL, AHL, AH)</li> </ul>

AH : amylose à chaîne lourde d'immunoglobuline ; AHL : amylose à chaîne légère et à chaîne lourde d'immunoglobuline ; AL : amylose à chaîne légère d'immunoglobuline ; CRAB : *calcemia, renal failure, anemia, bone disease* ; \* : voir (12) ; IMSI : immunoglobuline monoclonale de signification indéterminée

**Tableau 6. Critères diagnostiques révisés du myélome multiple et du myélome multiple indolent d'après l'International Myeloma Working Group (30)**

	Définition
Myélome multiple	<p>Plasmocytose médullaire clonale <math>\geq 10\%</math> ou confirmée par biopsie ostéo-médullaire ou plasmocytome extra-médullaire, et n'importe lequel ou lesquels des événements suivants définissant un myélome.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Atteinte d'organe attribuable au myélome, spécifiquement :<ul style="list-style-type: none"><li>. hypercalcémie <math>&gt; 2,75</math> mmol/L ou supérieure de <math>0,25</math> mmol/L à la limite haute des valeurs normales ;</li><li>. insuffisance rénale : créatininémie <math>&gt; 177</math> <math>\mu</math>mol/L ou débit de filtration glomérulaire (mesuré ou estimé avec des équations validées) <math>&lt; 40</math> mL par min ;</li><li>. anémie : hémoglobinémie <math>&lt; 10</math> g/dL ou inférieure de <math>2</math> g/dL à la limite basse des valeurs normales ;</li><li>. atteintes osseuses : une ou plusieurs lésions ostéolytiques à l'imagerie (radiographies du squelette, scanner ou PET-scan).</li></ul></li><li>- N'importe lequel ou lesquels des critères de malignité suivants :<ul style="list-style-type: none"><li>. plasmocytose médullaire clonale <math>\geq 60\%</math> ;</li><li>. ratio chaînes légères libres sériques impliquées : non impliquées <math>\geq 100</math> (les chaînes légères libres sériques impliquées doivent être <math>\geq 100</math> mg/L) ;</li><li>. lésion focale à l'IRM <math>&gt; 1</math> (chaque lésion focale doit être <math>&gt; 5</math> mm).</li></ul></li></ul>
Myélome multiple indolent	<ul style="list-style-type: none"><li>- Immunoglobuline monoclonale sérique (IgG ou IgA) <math>\geq 30</math> g/L ou immunoglobuline monoclonale urinaire <math>\geq 500</math> mg par 24 h et/ou plasmocytose médullaire clonale <math>10\% - 60\%</math></li><li>- Absence d'événements définissant un myélome ou une amylose</li></ul>

## Annexe 4. Résumé des recommandations internationales de bonne pratique abordant l'électrophorèse des protéines sériques

Tableau 7. Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre - Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) – Validation externe (V)
UK Myeloma Forum et al. 2009 (28) Royaume-Uni	<i>UK Myeloma Forum (UKMF) and Nordic Myeloma Study Group (NMSG): guidelines for the investigation of newly detected M-proteins and the management of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)</i>	Oui Jusqu'à octobre 2008	Investigation des patients ayant une immunoglobuline monoclonale détectée récemment et prise en charge des patients ayant une MGUS	Selon les critères du <i>British Committee for Standards in Haematology</i> *	Oui	Relecture : oui Validation : non
Tate 2012 (25) Australie	<i>Recommendations for standardized reporting of protein electrophoresis in Australia and New Zealand</i>	Non précisé	Proposer aux laboratoires des recommandations pour standardiser les résultats des EPS et urinaires	Non utilisée (accord d'experts)	Oui	Relecture : oui Validation : non

MGUS : *monoclonal gammopathy of undetermined significance* ; \* : les grades du BCSH s'appliquent aux recommandations pour le traitement des patients, qui par définition n'est pas nécessaire chez ces patients. D'où le fait que les grades et niveaux de preuve n'ont pas été cotés pour la plupart des recommandations.



## Annexe 5. Tableaux

### Liste des tableaux

Tableau 1. Grade des recommandations .....	2
Tableau 2. Symptômes et signes des principales maladies associées à une immunoglobuline monoclonale .....	9
Tableau 3. Indications de prescription de l'EPS en médecine générale d'après Labruyère et Partouche (23).....	11
Tableau 4. Examens complémentaires de première intention .....	14
Tableau 5. Critères de diagnostic des immunoglobulines monoclonales de signification indéterminée (IMSI) d'après l' <i>International Myeloma Working Group</i> (30) .....	30
Tableau 6. Critères diagnostiques révisés du myélome multiple et du myélome multiple indolent d'après l' <i>International Myeloma Working Group</i> (30) .....	31
Tableau 7. Recommandations de bonne pratique .....	32

## Références

1. Szymanowicz A, Cartier B, Couaillac JP, Gibaud C, Poulin G, Riviere H, *et al.* Proposition de commentaires interprétatifs prêts à l'emploi pour l'électrophorèse des protéines sériques. *Ann Biol Clin* 2006;64(4):367-80.
2. Lissoir B, Wallemacq P, Maisin D. Électrophorèse des protéines sériques : comparaison de la technique en capillaire de zone Capillarys® (Sebia) et de l'électrophorèse en gel d'agarose Hudrasys® (Sebia). *Ann Biol Clin* 2003;61(5):557-62.
3. Le Carrer D, Bach-Ngohou K. L'électrophorèse capillaire automatisée en biologie clinique. *Spectra Biologie* 2005;(146):47-52.
4. Association des collèges des enseignants d'immunologie des universités de langue française. Item 126 : Immunoglobulines monoclonales [En ligne] 2011. [http://campus.cerimes.fr/immunologie/enseignement/immuno\\_126/site/html/cours.pdf](http://campus.cerimes.fr/immunologie/enseignement/immuno_126/site/html/cours.pdf)
5. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Annales du contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale. Électrophorèse des protéines. Saint-Denis: ANSM; 2014. [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/7bf14401cc9fa8b964db64fd322e4d9f.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/7bf14401cc9fa8b964db64fd322e4d9f.pdf)
6. Decaux O, Grosbois B. Gammopathies monoclonales. *Rev Prat* 2007;21(762-763):274-6.
7. Macro M. Immunoglobuline monoclonale. *Rev Prat* 2008;58(18):2071-7.
8. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Offord JR, *et al.* Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2006;354(13):1362-9.
9. Kyle RA, Rajkumar SV. Epidemiology of the plasma-cell disorders. *Best Pract Res Clin Haematol* 2007;20(4):637-64.
10. Landgren O. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering myeloma: new insights into pathophysiology and epidemiology. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010;2010:295-302.
11. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak MF, *et al.* A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2002;346(8):564-9.
12. Kyle RA, Therneau TM, Dispenzieri A, Kumar S, Benson JT, Larson DR, *et al.* Immunoglobulin M monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering Waldenstrom macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013;13(2):184-6.
13. Kyle RA, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Clin Lymphoma Myeloma* 2005;6(2):102-14.
14. Haute Autorité de Santé. Dosage sérique des chaînes légères libres. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2006. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapport\\_-\\_dosage\\_serique\\_cll.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapport_-_dosage_serique_cll.pdf)
15. Agency for Healthcare Research and Quality. Serum free light chain analysis for the diagnosis, management, and prognosis of plasma cell dyscrasias: future research needs. Rockville: AHRQ; 2012.
16. Berenson JR, Anderson KC, Audell RA, Boccia RV, Coleman M, Dimopoulos MA, *et al.* Monoclonal gammopathy of undetermined significance: a consensus statement. *Br J Haematol* 2010;150(1):28-38.
17. Haute Autorité de Santé. Myélome multiple. Guide médecin affection de longue durée. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2010. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/ald\\_30\\_gm\\_myelome\\_vf.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/ald_30_gm_myelome_vf.pdf)
18. Haute Autorité de Santé, Institut national du cancer. Leucémie lymphoïde chronique. Guide médecin affection de longue durée. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2011. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-09/ald\\_30\\_gm\\_llc\\_web\\_2vf.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-09/ald_30_gm_llc_web_2vf.pdf)
19. Fain O. Immunoglobulines monoclonales pathogènes. *Rev Prat* 2006;56(1):40-50.
20. Treon SP. How I treat Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood* 2009;114(12):2375-85.
21. Haute Autorité de Santé. Lymphomes non hodgkiniens de l'adulte. Guide médecin affection de longue durée. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2012. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-06/ald\\_30\\_guide\\_lnh\\_final\\_web\\_2012-06-11\\_13-25-17\\_16.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-06/ald_30_guide_lnh_final_web_2012-06-11_13-25-17_16.pdf)
22. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Usage judicieux de 14 analyses biomédicales. Québec: INESSS; 2014. [https://www.inesss.gc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Webinaires/Juin\\_2014/INESSS\\_Rapport-Usage\\_judicieux\\_14\\_analyses\\_biomedicales.pdf](https://www.inesss.gc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Webinaires/Juin_2014/INESSS_Rapport-Usage_judicieux_14_analyses_biomedicales.pdf)
23. Labryère A, Partouche H. Élaboration et validation d'un référentiel de prescription et de décision en cas de pic monoclonal. *Exercer* 2011;97:68-74.

24. Intergroupe francophone du myélome, Dejoie T, Lakomy D., Caillon H, Pegourié B, Decaux O. Recommandations de l'IFM (Intergroupe francophone du myélome) pour l'harmonisation de l'analyse des électrophorèses des protéines sériques et urinaires dans le diagnostic et le suivi du myélome multiple. *Ann Biol Clin* 2016;74(4):429-41.
25. Tate J, Caldwell G, Daly J, Gillis D, Jenkins M, Jovanovich S, *et al.* Recommendations for standardized reporting of protein electrophoresis in Australia and New Zealand. *Ann Clin Biochem* 2012;49(Pt 3):242-56.
26. Huang RS, Oleske DA, Tholpady A, Chang BN, Dasgupta A, Nguyen A, *et al.* High false-positive rate for monoclonal gammopathy using capillary electrophoresis (CAPILLARYS 2) alone. *J Clin Lab Anal* 2014;28(1):42-6.
27. Katzmann JA, Stankowski-Drengler TJ, Kyle RA, Karen SL, Snyder MR, Lust JA, *et al.* Specificity of serum and urine protein electrophoresis for the diagnosis of monoclonal gammopathies. *Clin Chem* 2010;56(12):1899-900.
28. UK Myeloma Forum, Nordic Myeloma Study Group, Bird J, Behrens J, Westin J, Turesson I, *et al.* UK Myeloma Forum (UKMF) and Nordic Myeloma Study Group (NMSG): guidelines for the investigation of newly detected M-proteins and the management of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). *Br J Haematol* 2009;147(1):22-42.
29. Grosbois B, Decaux O, Guenet L, Goasguen J, Jegou P. Nosologie et prise en charge des gammopathies monoclonales. *Bull Acad Natl Med* 2009;193(5):1069-85; discussion 85-7.
30. International Myeloma Working Group, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, *et al.* International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15(12):e538-48.
31. Decaux O, Cuggia M, Ruelland A, Cazalets C, Cador B, Jegou P, *et al.* Suivi évolutif des gammopathies monoclonales de signification indéterminée. *Presse Med* 2006;35: :1143-50.
32. Wonca Europe, Société européenne de médecine générale - médecine de famille. La définition européenne de la médecine générale - médecine de famille : WONCA; 2002.  
<http://www.woncaeurope.org/sites/default/files/documents/WONCA%20definition%20French%20version.pdf>

## Participants

### ► Groupe de travail

Pr Bruno Varet, hématologue, Paris - président du groupe de travail

Dr Muriel Dhénain, chef de projet, Saint-Denis

Dr Marie-Nathalie Kolopp-Sarda,  
immunologiste, Lyon

Pr Henri Partouche, médecin généraliste,  
Paris

Pr Bach-Nga Pham, immunologiste, Reims

Dr Frédérique Retornaz, médecin interniste,  
gériatre, Marseille

Mme Michèle Rota, biologiste médical, Créteil

### ► Parties prenantes

Les parties prenantes suivantes ont été consultées pour avis :

- Collège de la médecine générale ;
- Conseil national professionnel d'allergologie et d'immunologie \* (CNPAI) ;
- Conseil national professionnel d'hématologie ;
- Intergroupe francophone sur le myélome (IFM) ;
- Conseil national professionnel de biologie médicale \* (CNPBM) ;
- Conseil national professionnel de gériatrie ;
- Conseil national professionnel de néphrologie ;
- Conseil national professionnel de rhumatologie ;
- Conseil national professionnel des internistes (CNPI) ;
- Cerba Healthcare ;
- Biomnis ;
- Association française des malades du myélome multiple (AF3M) ;
- Ligue nationale contre le cancer.

\* Cette partie prenante a rendu un avis officiel sur la fiche mémo.

### ► Les organismes institutionnels suivants ont été sollicités pour donner un avis sur la fiche mémo

- Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés
- Régime social des indépendants
- Caisse centrale de la Mutualité sociale agricole
- Direction générale de la santé
- Direction générale de l'offre de soins
- Direction de la sécurité sociale

## Remerciements

La HAS tient à remercier l'ensemble des participants cités ci-dessus.

## Fiche descriptive

Titre	Quand prescrire une électrophorèse des protéines sériques (EPS) et conduite à tenir en cas d'une immunoglobuline monoclonale
Méthode de travail	Fiche mémo
Objectif(s)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Établir une liste consensuelle des situations où la primo-prescription d'une EPS est justifiée</li><li>• Interpréter l'EPS et déterminer la conduite à tenir par le biologiste médical et par le prescripteur en cas de découverte d'un « pic étroit » sur le tracé d'électrophorèse</li></ul>
Patients ou usagers concernés	Adultes
Professionnel(s) concerné(s)	Médecins généralistes, hématologues, biologistes, immunologistes cliniciens, rhumatologues, internistes, néphrologues, dermatologues
Demandeur	Auto saisine HAS
Promoteur	Haute Autorité de santé (HAS), service des bonnes pratiques professionnelles
Financement	Fonds publics
Pilotage du projet	Coordination : Dr Muriel Dhénain, chef de projet, service des bonnes pratiques professionnelles de la HAS (chef de service : Dr Michel Laurence) Secrétariat : Mme Jessica Layouni
Recherche documentaire	De janvier 2000 à janvier 2016 (cf. stratégie de recherche documentaire décrite en annexe 1) Réalisée par Mme Sophie Despeyroux, avec l'aide de Mme Yasmine Lombry (chef du service documentation – veille : Mme Frédérique Pagès)
Auteurs du rapport d'élaboration	Dr Muriel Dhénain, avec la contribution des membres du groupe de travail
Participants	Organismes professionnels et associations de patients et d'usagers, groupe de travail (président : Pr Bruno Varet, hématologue, Paris), parties prenantes consultées : cf. liste des participants
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS, consultables sur <a href="http://www.has-sante.fr">www.has-sante.fr</a> . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail.
Validation	Adoption par le Collège de la HAS en janvier 2017
Actualisation	L'actualisation de cette fiche mémo sera envisagée en fonction des données publiées dans la littérature scientifique ou des modifications de pratique significatives survenues depuis sa publication.
Autres formats	Fiche mémo téléchargeable sur <a href="http://www.has-sante.fr">www.has-sante.fr</a>

~



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)