

Comment j'explore une hypergammaglobulinémie polyclonale ?

Mathieu Eté, Radj Cally, Mikaël Ebbo, Aurélie Grados, Emmanuelle Bernit, Jean-Robert Harlé, Nicolas Schleinitz

Département de médecine interne, groupe hospitalier de la Timone, AP-HM, Aix-Marseille Université, Marseille, France
<mathieu.ete@ap-hm.fr>

La découverte d'une hypergammaglobulinémie polyclonale est une situation fréquente en médecine. L'hypergammaglobulinémie polyclonale est une anomalie biologique identifiée par l'électrophorèse des protéines sériques. Elle peut également être suspectée lorsqu'il existe une protidémie élevée alors que l'albuminémie est normale ou basse.

L'électrophorèse des protéines sériques est un examen qui consiste à séparer les protéines du sang par migration en fonction de leur poids moléculaire et de leur charge électrique, historiquement sur gel d'agarose. De nos jours, des méthodes plus sensibles séparent ces protéines, la plus répandue étant l'électrophorèse capillaire [1] qui permet de séparer les protéines en fonction de leur charge électrique. L'électrophorèse permet l'identification et la quantification de ces protéines en sous-groupes (albumine et globulines alpha1, alpha2, bêta1, bêta2 et gamma). Dans la zone des gammaglobulines migrent les 5 isotypes d'immunoglobulines (IgG, IgA, IgM, IgD et IgE). L'élévation polyclonale, que l'on oppose habituellement à l'élévation monoclonale, traduit une augmentation du taux des immunoglobulines sans composant monoclonal identifié. En pratique, cela correspond à un taux d'immunoglobulines supérieur à 14-16 g/L sans pic monoclonal (*figure 1*) pour le diagnostic d'hypergammaglobulinémie polyclonale.

L'hypergammaglobulinémie polyclonale est le reflet d'une production augmentée d'immunoglobulines par les lymphocytes B. On ne retient pas de diminution de leur catabolisme bien que des variants alléliques du récepteur FcRn soient associés à des variations du catabolisme des immunoglobulines [2]. L'hypergammaglobulinémie polyclonale est donc considérée comme étant le reflet d'une activation du système immunitaire. Les IgG, IgA et IgE sont produites par les plasmocytes. Les plasmocytes se différencient à partir des lymphocytes B naïfs. Cette différenciation est induite par les lymphocytes T au sein des centres germinatifs où se produit la commutation isotypique. En l'absence de commutation isotypique le lymphocyte B naïf produit ou exprime à sa surface membranaire une IgM. Devant une hypergammaglobulinémie polyclonale il peut donc être utile de déterminer quel type d'immunoglobuline est majoritairement augmenté par la réalisation d'un dosage pondéral des IgG, M et A (le dosage des IgE et des IgD, en très faibles quantités dans le plasma, n'est jamais utile en première intention). Comme nous le verrons, ce dosage peut orienter la recherche étiologique vers une hémopathie, une maladie auto-immune, une maladie infectieuse, un déficit immunitaire ou une cause toxique (*tableau 1*).



Tirés à part : M. Eté

doi:10.1684/met.2016.0556

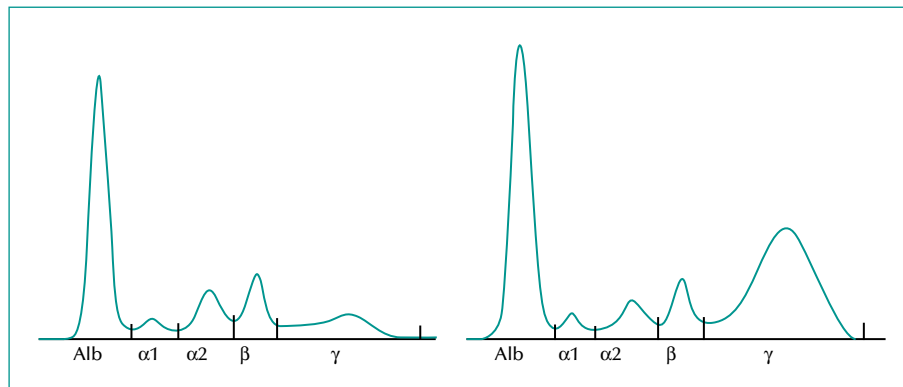


Figure 1. Électrophorèse des protéines sériques normales (gauches), hypergammaglobulinémie polyclonale (droite).

Tableau 1. Orientation étiologique en fonction de l'isotype d'immunoglobuline augmenté dans un contexte d'hypergammaglobulinémie polyclonale

Isotype prépondérant	Pathologies
IgG	Lupus, syndrome de Gougerot-Sjögren, sarcoïdose, infection chronique, lymphome...
IgM	Cirrhose biliaire primitive Syndrome d'hyper-IgM Lymphocytose polyclonale B persistante Paludisme viscéral évolutif
IgA	Hépatopathie alcoolique Purpura rhumatoïde Maladies auto-inflammatoires (syndrome d'hyper-IgD)
IgE*	Allergies Syndrome d'hyper-IgE
IgD*	Inflammation chronique Syndrome d'hyper-IgD

*Rarement associées à une hypergammaglobulinémie polyclonale à l'électrophorèse des protéines sériques.

Démarche diagnostique

L'absence de spécificité diagnostique de l'hypergammaglobulinémie polyclonale et l'association à de très nombreuses étiologies nécessitent une démarche diagnostique clinique rigoureuse (tableau 2). L'interrogatoire doit recueillir la notion de prise médicamenteuse, de toxiques (alcool, médicaments neurotropes), de conduite à risque, de signes infectieux, de voyages et d'antécédents familiaux. Il doit également tenter de préciser la cinétique d'installation de la dysglobulinémie par l'analyse d'examen antérieurs. L'examen clinique soigneux doit tout particulièrement rechercher la présence de volumes ganglionnaires, d'une splénomégalie ou d'une hépatomégalie. Il est nécessaire de rechercher également, dans le cadre de très importantes hypergammaglobulinémies, un retentissement clinique qui peut se manifester par un syndrome d'hyperviscosité. Celui-ci est cependant rare dans ce cadre et plus volontiers observé au cours des

gammopathies monoclonales. Si le patient est fébrile, il est essentiel de rechercher la notion de voyages. Les signes de lupus érythémateux systémique, de polyarthrite rhumatoïde, ou de syndrome de Gougerot-Sjögren (syndrome sec ophtalmo-buccal) doivent être recherchés. Une splénomégalie associée à un syndrome ganglionnaire important chez une jeune femme tabagique doit faire rechercher une lymphocytose B polyclonale persistante. Il n'existe pas de travail rapportant la fréquence des différentes pathologies associées à une hypergammaglobulinémie.

Examens complémentaires

Ces examens viennent compléter l'approche clinique. Il est nécessaire, en cas d'hypergammaglobulinémie modérée, sans contexte clinique orienteur, de la confirmer

Tableau 2. Étiologies des hypergammaglobulinémies polyclonales.

Infectieuses	Toute infection chronique <i>Bactériennes</i> : tuberculose, ostéites. . . <i>Parasitaires</i> : fréquente dans les régions d'endémie parasitaire (Afrique), leishmaniose, paludisme viscéral évolutif <i>Virales</i> : VIH, VHC et VHB surtout
Hémopathies malignes	Lymphangiopathie immunoblastique, leucémie à grands lymphocytes granuleux, lymphomes B
Toxiques	Hépatite alcoolique
Hémopathies bénignes	Lymphocytose polyclonale B persistante
Sarcoïdose	
Auto-immunes	Lupus, syndrome de Gougerot-Sjögren, cryoglobulinémie, polyarthrite rhumatoïde, hépatites auto-immunes
Maladie associée aux IgG4	
Médicamenteuse	Administration d'immunoglobulines, certains neurotropes

Tableau 3. Bilan de première intention et de deuxième intention à réaliser devant une hypergammaglobulinémie polyclonale

Examen complémentaires de première intention	Contrôler la persistance de l'hypergammaglobulinémie NFS avec analyse du frottis sanguin Bilan hépatique CRP, fibrinogène Sérologies VIH, VHB, VHC
Examen complémentaires de deuxième intention (ces examens sont à envisager selon le contexte)	Dosage pondéral des IgG, A et M Dosage des IgD Anticorps antinucléaires Anticorps associés aux hépatites auto-immunes Enzyme de conversion de l'angiotensine Typage lymphocytaire (caractériser une lymphocytose B ou T) TDM thoraco-abdomino-pelvienne

sur un contrôle à distance avant d'envisager des explorations complémentaires.

Les examens de première ligne comportent une numération-formule sanguine (morphologie des globules blancs sur lame en cytologie), la recherche d'un syndrome inflammatoire (protéine C réactive, fibrinogène), un bilan hépatique avec analyse des transaminases, des gamma-glutamyl transférases (γ -GT) et des phosphatases alcalines. La réalisation de sérologies virales systématiques est indispensable VIH et VHC, VHB (tableau 3).

Si le bilan hépatique est anormal et les sérologies virales négatives, il faut rechercher la présence d'auto-anticorps associés aux hépatites auto-immunes.

Dans un deuxième temps le dosage pondéral des Ig (G, A et M), le dosage des sous-classes d'IgG, la recherche d'anticorps antinucléaires, le dosage de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, le typage lymphocytaire doivent être discutés et envisagés. La réalisation d'une sérologie palustre et la recherche d'une tuberculose

doivent être envisagées en fonction des antécédents de l'origine, ou des séjours à l'étranger, des patients. En cas de fièvre importante, une sérologie ou une PCR leishmaniose doit être réalisée chez des patients vivant en zone d'endémie.

Les examens d'imagerie peuvent être nécessaires à la recherche d'anomalies hépatiques, d'adénopathies profondes ou d'anomalies pulmonaires pouvant évoquer une sarcoïdose, un lymphome ou une maladie inflammatoire auto-immune ou infectieuse.

Étiologies des hypergammaglobulinémies polyclonales

Pathologies infectieuses

Les pathologies infectieuses, notamment chroniques, sont une cause importante d'hypergammaglobulinémie

polyclonale. La recherche étiologique sera orientée par le contexte clinique. Les infections virales sont au premier rang, et l'infection par le VIH doit être systématiquement dépistée [3]. Viennent ensuite les infections par le VHC et le VHB, souvent associés à une hépatopathie chronique. Les autres virus du groupe herpès, cytomégalovirus (CMV) et virus d'Epstein-Barr (EBV), peuvent aussi être associés à une hypergammaglobulinémie mais le plus souvent dans un contexte aigu de primo-infection.

Parmi les infections parasitaires, on doit retenir principalement la leishmaniose viscérale, endémique dans certaines régions du sud de la France, et le paludisme viscéral évolutif. La leishmaniose viscérale peut être responsable d'une grande hypergammaglobulinémie, mais habituellement dans un contexte très fébrile, associant des cytopénies et une splénomégalie. Le paludisme viscéral évolutif s'observe chez des individus ayant vécu en zone d'endémie. Il associe, cliniquement, une splénomégalie importante, et, biologiquement, un frottis sanguin négatif (parasitémie faible), une sérologie palustre très positive et une hypergammaglobulinémie polyclonale avec élévation des IgM [4]. Les hypergammaglobulinémies polyclonales sont fréquentes chez les individus ayant résidé de façon prolongée dans des zones d'endémies parasitaires, notamment en Afrique [5].

Certaines infections bactériennes chroniques peuvent aussi être responsables d'hypergammaglobulinémies. Cela peut s'observer dans le cas d'infections osseuses chroniques et au cours de la tuberculose principalement.

Pathologies auto-immunes

Une des caractéristiques des maladies auto-immunes est la présence d'autoanticorps à des titres élevés. Cela correspond à une activation polyclonale anormale du compartiment lymphocytaire B. Les causes en sont multiples. Les pathologies auto-immunes les plus fréquemment associées à une hypergammaglobulinémie polyclonale sont le lupus érythémateux systémique, le syndrome de Gougerot-Sjögren, la polyarthrite rhumatoïde et les hépatites auto-immunes. Classiquement, l'hypergammaglobulinémie de la cirrhose biliaire primitive est associée à une élévation polyclonale des IgM.

L'*autoimmune lymphoproliférative syndrome* (ALPS) est une pathologie liée à un défaut d'apoptose lymphocytaire T qui est le plus souvent associé à une hypergammaglobulinémie. Il se manifeste cliniquement par des poussées ganglionnaires et des cytopénies auto-immunes dans un contexte familial car la transmission est les plus souvent autosomique dominante [6].

Hépatopathies

La recherche d'une perturbation du bilan hépatique est une étape importante du bilan d'une hypergammaglobulinémie polyclonale. En pratique, toute hépatopathie

chronique est susceptible de s'associer à une élévation des gammaglobulines, quelle soit d'origine toxique, médicamenteuse, auto-immune ou infectieuse. Au premier plan des causes toxiques, il faut bien sûr rappeler l'hépatite alcoolique qui s'associe principalement à une élévation polyclonale des IgA donnant l'aspect de bloc bêta-gamma. Cette anomalie n'est cependant pas spécifique. Des travaux ont montré que l'élévation polyclonale des IgA au cours de l'hépatite alcoolique s'associe à une élévation des plasmablastes et des cellules B ayant commuté vers les IgA [7].

Sarcoïdose

L'hypergammaglobulinémie polyclonale doit faire rechercher une sarcoïdose car elle y est très fréquemment observée. Celle-ci est la conséquence d'une activation lymphocytaire B associée à une modification des sous-populations B circulantes avec une augmentation des cellules B dites transitionnelles et des taux de BAFF (pour *B-cell activating factor*) soluble [8].

Hémopathies

Les hémopathies lymphoïdes malignes sont les plus souvent associées à une gammopathie monoclonale ou à une hypogammaglobulinémie. La présence d'une hypergammaglobulinémie polyclonale est également observée dans certains cas, très fréquemment dans le cadre d'une forme particulière de lymphome T : la lymphangiopathie immunoblastique [9]. Ce type de lymphome est souvent associé à des manifestations auto-immunes. L'hypergammaglobulinémie est également associée aux leucémies à grands lymphocytes granuleux (LGL) qui correspondent le plus souvent à des proliférations monoclonales T CD8+ et sont associés à des tableaux de polyarthrite, des cytopénies auto-immunes et particulièrement des neutropénies [10].

La lymphocytose polyclonale B persistante peut être classée dans le cadre des hémopathies bénignes mais peut évoluer ou être associée dans l'évolution à des pathologies malignes. Elle est rare et survient le plus souvent chez des femmes tabagiques. La lymphocytose est le plus souvent modérée et le frottis sanguin retrouve des lymphocytes atypique binuclées. Une hyper-IgM polyclonale est habituellement associée [11].

La maladie associée aux immunoglobulines G4

La maladie associée aux IgG4, d'individualisation récente, peut être responsable d'hypergammaglobulinémies polyclonales très importantes. Les manifestations cliniques sont très variées, pouvant toucher de nombreux tissus de l'organisme. La recherche d'une élévation des IgG4 sériques (au delà de 1,35 g/L) oriente vers ce diagnostic, mais elle n'est pas spécifique [12].

Élévation polyclonale des immunoglobulines E ou D

L'élévation polyclonale des IgE ou des IgD n'est habituellement pas responsable de grandes hypergammaglobulinémies ou même d'hypergammaglobulinémies modérées car les taux circulants, bien qu'élevés, sont très faibles par rapport aux isotypes majoritaires (IgG, A et M).

L'élévation des IgE totales est le plus souvent associée à des manifestations ou à un terrain allergique. Elle est également associée à un déficit immunitaire rare, le syndrome d'hyper-IgE (aussi appelé *syndrome de Job Buckley*), lié à une mutation perte de fonction de *STAT3* [13].

L'élévation des IgD a été rattachée au syndrome d'hyper-IgD. Il appartient au groupe des maladies auto-inflammatoires et correspond à une mutation du gène codant la mévalonate kinase à l'état hétérozygote [14]. Les patients atteints de ce syndrome présentent des poussées fébriles associant des manifestations cutanées et articulaires. Ils présentent souvent, au niveau biologique, une élévation polyclonale des IgA associée. L'élévation des IgD n'est cependant pas spécifique et peut aussi être observée dans d'autres pathologies avec inflammation chronique.

Conclusion

L'hypergammaglobulinémie polyclonale est une anomalie biologique non spécifique témoin d'une activation du compartiment lymphocytaire B. Elle n'a le plus souvent pas de caractère péjoratif et ne nécessite pas systématiquement la réalisation d'un bilan étiologique poussé. Lorsqu'elle est persistante ou associée à des symptômes, l'enquête étiologique doit rechercher en premier lieu des causes infectieuses, inflammatoires, auto-immunes ou toxiques. Sa présence peut aussi témoigner de pathologies rares et nécessite de recourir à une consultation spécialisée.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

Références

1. Kim JW, Park JH, Park JW, Doh HJ, Heo GS, Lee KJ. Quantitative analysis of serum proteins separated by capillary electrophoresis. *Clin Chem* 1993;39:689-92.
2. Magdelaine-Beuzelin C, Ohresser M, Watier H. Neonatal Fc receptor, key control of immunoglobulins biodistribution. *Med Sci (Paris)* 2009;25:1053-6.
3. Zemlin AE, Ipp H, Maleka S, Erasmus RT. Serum protein electrophoresis patterns in human immunodeficiency virus-infected individuals not on antiretroviral treatment. *Ann Clin Biochem* 2015;52(Pt3):346-51.
4. Ackerman L. Hyperreactive malarial syndrome. *J Am Board Fam Pract* 1996;9:356-9.
5. Buadj F, Hsing AW, Rajkumar SV, Landgren O, et al. High prevalence of polyclonal hypergamma-globulinemia in adult males in Ghana Africa. *Am J Hematol* 2011;86:554-8.
6. Oliveira JB, Bleasing JJ, Dianzani U, et al. Revised diagnostic criteria and classification for the autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS): report from the 2009 NIH International Workshop. *Blood* 2010;116:e35-40.
7. Almeida J, Polvorosa MA, Gonzalez-Quintela A, et al. Altered distribution of peripheral blood maturation-associated B-cell subsets in chronic alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 2015;39:1476-84.
8. Saussine A1, Tazi A, Feuillet S, et al. Active chronic sarcoidosis is characterized by increased transitional blood B cells, increased IL-10-producing regulatory B cells and high BAFF levels. *PLoS One* 2012;7:e43588.
9. Federico M, Rudiger T, Bellei M, et al. Clinicopathologic characteristics of angioimmunoblastic T-cell lymphoma : analysis of the international peripheral T-cell lymphoma project. *J Clin Oncol* 2013;31:240-6.
10. Viny AD, Lichtin A, Pohlman B, Loughran T, Maciejewski J. Chronic B-cell dyscrasias are an important clinical feature of T-LGL leukemia. *Leuk Lymphoma* 2008;49:932.
11. Troussard X, Cornet E, Lesesve JF, Kourel C, Mossafa H. Polyclonal B-cell lymphocytosis with binucleated lymphocytes (PPBL). *Onco Targets Ther* 2008;1:59-66.
12. Ebbo M, Grados A, Daniel L, Vély F, Harlé JR, Pavic M, Schleinitz N. IgG4-related systemic disease : emergence of a new systemic disease? Literature review. *Rev Med Interne* 2012;33:23-34.
13. Sowerwine KJ, Holland SM, Freeman AF. Hyper-IgE syndrome update. *Ann N Y Acad Sci* 2012;1250:25-32.
14. Drenth JP, Haagsma CJ, van der Meer JW. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. The clinical spectrum in a series of 50 patients. International Hyper-IgD Study Group. *Medicine (Baltimore)* 1994;73:133-44.