

Immunoglobuline monoclonale

Insérer les T1

Objectifs pédagogiques

ENC

Diagnostiquer une immunoglobuline monoclonale.

COFER

Savoir détecter sur l'électrophorèse un aspect d'immunoglobuline monoclonale et confirmer ce diagnostic.

Savoir distinguer les immunoglobulines monoclonales associées aux myélomes ou aux hémopathies des immunoglobulines monoclonales de signification indéterminée.

Connaître les méthodes de suivi et le pronostic des immunoglobulines monoclonales de signification indéterminée.

Connaître les arguments en faveur d'une immunoglobuline monoclonale associée au myélome.

Connaître les hémopathies associées aux immunoglobulines monoclonales, connaître les signes osseux et articulaires de ces hémopathies.

ÉLECTROPHORÈSE DES PROTIDES SÉRIQUES

Définition

L'électrophorèse des protides plasmatiques (EPP) est un examen biologique simple qui permet une appréciation quantitative mais également qualitative (sur l'aspect du tracé) des principales composantes protéiques du plasma.

Quand faut-il faire une EPP ?

Il faut réaliser une EPP lorsqu'on se trouve devant :

- un taux de protides circulants élevé ;
- une élévation inexplicée de la vitesse de sédimentation ;
- des infections répétées en particulier bactériennes (déficit immunitaire pouvant correspondre à une hypogammaglobulinémie) ;
- des manifestations cliniques (cf. chapitre 24) ou biologiques (une hypercalcémie, par exemple) faisant suspecter la survenue d'un myélome ou d'une hémopathie.

Appréciation quantitative

- Albumine : 40 à 45 g/L.
- α -1-globulines : 2 à 4 g/L.
- α -2-globulines : 4,5 à 7 g/L.
- β -globulines : 7 à 13 g/L.
- γ -globulines : 5 à 15 g/L.
- Fibrinogène : 2 à 4 g/L.
- Protéine totale : 50 à 95 g/L.

Appréciation qualitative

Elle se fait sur l'aspect du tracé électrophorétique qui peut mettre en évidence :

- un pic pointu à base étroite, qui doit faire évoquer une gammopathie monoclonale ;
- une augmentation homogène et globale dite « en dôme » des γ -globulines, qui doit faire évoquer une hypergammaglobulinémie ;
- un effondrement des γ -globulines, évocateur d'une hypogammaglobulinémie.

La détection sur l'électrophorèse des protides sériques d'une anomalie quantitative ou qualitative impose la réalisation d'une immunoélectrophorèse ou immunofixation (figure 22.1).

Insérer figure 22.1 anciennement 6.1 page 31 de l'ancienne édition

IMMUNOÉLECTROPHORÈSE DES PROTIDES SÉRIQUES (IEP)

Cette immunofixation est une méthode immunologique qui permet de typer les différentes immunoglobulines totales ou leurs formes dégradées dans le sérum ou le sang. Elle permet de confirmer la clonalité d'un pic visualisé sur l'EPP et de

déterminer l'isotype de la chaîne lourde (γ , α ou delta) et/ou de la chaîne légère (kappa ou lambda).

Le dosage pondéral en néphélométrie permet de déterminer la diminution du taux des immunoglobulines polyclonales, mais il s'agit d'une méthode imprécise ayant peu d'intérêt dans le suivi des pathologies des immunoglobulines.

RECHERCHE DE PROTÉINURIE

La recherche d'une protéinurie devra être systématique en cas de suspicion de gammopathie monoclonale. Il s'agit de la recherche d'une protéinurie des 24 heures par la technique classique thermique et de la recherche de chaînes légères dans les urines (les chaînes légères étant thermolabiles et donc non dosées par la technique de protéinurie des 24 heures). S'il existe une protéinurie, il faudra compléter par l'électrophorèse et l'immunoélectrophorèse des protides urinaires (cf. chapitre 24).

ANOMALIES RENCONTRÉES SUR L'EPP

Hypogammaglobulines (γ -globulines < 5 g/l)

Cette anomalie doit faire évoquer le diagnostic de :

- syndrome lymphoprolifératif : le myélome multiple, en particulier à chaînes légères, ou la maladie lymphomateuse, doivent être évoqués en premier, surtout chez le sujet âgé ;
- déficit immunitaire B primitif : hypogammaglobulinémie constitutionnelle ou α - γ -globulinémie (maladie de Bruton) qui se manifestent par des infections récidivantes bactériennes tout particulièrement néonatales ;
- immunosuppression acquise : réalisation récente de plasmaphérèse, traitements par immunosuppresseurs en particulier les corticoïdes ;
- atteinte médullaire : néoplasies, toxique en particulier médicamenteuse, ou post-radique ;
- carences nutritionnelles : les malabsorptions ou le Kwashiorkor ;
- perte excessive des γ -globulines par fuite rénale, entérocolopathie exsudative ou lors des dermatoses évoluées et chez les grands brûlés.

Hypergammaglobulinémies diffuses ou polyclonales

Elle se traduit par une augmentation des γ -globulines dites en « dôme » (on notera parfois que la migration se fait également sur les β -globulines avec le typique bloc β - γ). Il s'agit d'une stimulation polyclonale des lymphocytes B quel qu'en soit le mécanisme qui peut être :

- une affection hépatique chronique : cirrhose alcoolique (augmentation plus importante des IgA avec bloc β - γ), hépatites auto-immunes chroniques (hyper-IgG et IgA), cirrhose biliaire primitive, cirrhose post-hépatite, etc. ;
- une infection bactérienne chronique (abcès profond, endocardite, ostéomyélite, tuberculose, dilatations des bronches, etc.) ;
- une infection parasitaire : trypanosomiase, leishmaniose, etc. ;
- une infection virale, tout particulièrement par le VIH ;
- une maladie auto-immune : lupus érythémateux disséminé (environ 50 % des cas), maladie de Gougerot-Sjögren (60 %), polyarthrite rhumatoïde (50 %) sclérodermie, sarcoïdose, etc. ;
- une maladie tumorale : on évoque en première intention un lymphome, une leucémie myélo-monocytaire ;
- une autre pathologie : certains médicaments et le diabète insulino-dépendant.

Pic d'aspect monoclonal

La présence d'un pic à base étroite et symétrique qui migre dans les zones des γ -globulines lorsqu'il s'agit d'une IgG, ou plus rarement dans les zones de α -globulines lorsqu'il s'agit des IgA, est évocatrice d'une protéine monoclonale. La clonalité doit être confirmée par une IEP.

Trois types de sécrétions monoclonales peuvent survenir :

- immunoglobuline de structure la plus souvent normale mais en quantité augmentée (immunoglobuline complète, IgG, IgA ou IgM ou plus rarement IgD ou IgE) ;
- fragment d'immunoglobuline : soit d'une chaîne légère (appelée dans les urines protéine de Bence-Jones), soit d'une chaîne lourde ;
- immunoglobuline entière avec chaînes libres monoclonales sériques ou urinaires.

Il s'agit de la synthèse d'une forme unique d'immunoglobuline par un lymphocyte B le plus souvent issue d'un seul clone, qui traduit donc systématiquement une lymphoprolifération B clonale pouvant être bénigne ou maligne.

Cette immunoglobuline peut avoir des effets propres en raison de particularités physicochimiques :

- augmentation de la viscosité sanguine ;
- précipitation à froid : appelée cryoglobulinémie, observée en particulier lors des hémopathies (LLC, Waldenström), elle peut être responsable d'un purpura pétéchial, infiltré avec lésions nécrotiques en cocarde, d'un syndrome de Raynaud ;
- précipitation dans les tubules rénaux ;
- dépôt dans les tissus responsable d'une amylose AL ;

- action auto-anticorps (anticorps antimyéline (anti-MAG) responsable de neuropathie périphérique ou activité facteur rhumatoïde, hémolytique, etc.).

Lymphoproliférations bénignes

GAMMAPATHIE DE SIGNIFICATION INDETERMINEE

La **MGUS** (*monoclonal gammopathy of undetermined significance* pour les anglo-saxons) est la plus fréquente des gammopathies monoclonales dont la prévalence augmente avec l'âge : 0,5 % à 30 ans, 2 % à 50 ans, pour atteindre 10 % à plus de 80 ans. Elle peut être soit isolée, soit précéder l'apparition d'une prolifération maligne. La présence d'un pic impose donc la réalisation d'exams complémentaires pour rechercher un myélome multiple (**cf. chapitre 25**).

La gammopathie de signification indéterminée est caractérisée par :

- une gammopathie monoclonale à taux faible (< 25 g/L) ;
- un patient strictement asymptomatique, la découverte étant le plus souvent fortuite ;
- une faible plasmocytose médullaire (< 10 %) et surtout jamais d'atypie ou de dystrophie plasmocytaire ;
- l'absence de diminution des autres immunoglobulines ;
- une protéinurie de Bence-Jones absente (ou si elle est présente à taux faible, celle-ci à une signification péjorative), un taux de β -2-microglobulinémie, de **CRP**, de calcémie, d'urée, de créatininémie normal ;
- l'absence de lésion osseuse associée.

Le meilleur critère pour poser le diagnostic de **MGUS** est la stabilité dans le temps du pic à l'électrophorèse des protides (le diagnostic ne peut donc être affirmé d'emblée).

Le risque de progression maligne vers un myélome multiple ou une hémopathie associée aux immunoglobulines (Waldenström, LNH ou LLC) est de l'ordre de 1 % par an et de 15 % à 10 ans.

La transformation maligne d'une gammopathie monoclonale est d'autant plus fréquente que le pic est initialement élevé, qu'il s'agit de l'isotype IgA ou IgM, qu'il existe une plasmocytose supérieure à 5 %, qu'il existe une hypogammaglobulinémie associée ou une protéinurie de Bence-Jones détectable.

La surveillance est donc justifiée tous les 3 mois la première année, puis tous les 6 mois ensuite, ou de façon plus rapprochée s'il existe des modifications biologiques. Cette surveillance doit comporter : numération formule sanguine – plaquettes, créatininémie, électrophorèse des protides sériques, protéinurie des 24 heures, protéinurie de Bence-Jones, calcémie.

AUTRES PROLIFERATIONS BENIGNES

Des gammopathies monoclonales sont observées dans de nombreuses situations, qui correspondent aux étiologies des gammopathies polyclonales.

Lymphoproliférations malignes

MYELOME MULTIPLE EN PREMIERE INTENTION

Deux arguments diagnostiques sont à rechercher systématiquement :

- l'existence d'une prolifération plasmocytaire :
 - signes osseux : douleur, ostéopénie ou ostéoporose, fractures, tuméfactions (*cf. chapitre 25*),
 - myélogramme : 10 à 90 % de plasmocytes médullaires dystrophiques ;
- une immunoglobuline monoclonale avec augmentation de la VS, hyperprotidémie, et diminution presque constante des taux des autres immunoglobulines.

MACROGLOBULINE DE WALDENSTRÖM

- Une prolifération lymphoïde modérée et souvent nodulaire, difficile à mettre en évidence par la biopsie ostéomédullaire.
- Une hyperlymphocytose sanguine modérée.
- La présence d'une macromolécule IgM caractéristique sur le plan biologique par l'association :
 - d'une VS très accélérée,
 - d'un syndrome d'hyperviscosité avec céphalées, hémorragies muqueuses, caractérisé au fond d'œil par la présence d'artères en saucisse, d'hémorragies, d'un œdème papillaire.

La macromolécule IgM possède fréquemment une activité auto-anticorps (cryoglobulinémie, anti-MAG avec neuropathie, hémolytique).

LEUCEMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE

Il s'agit d'une prolifération monoclonale, le plus souvent composée de lymphocytes anormaux, de petite taille et le plus souvent B. Elle est caractérisée par :

- des tumeurs lymphoïdes (parfois absentes cependant) : adénopathies, splénomégalie ;
- une hyperlymphocytose sanguine variable entre 5 000 et 50 000 lymphocytes (qui disparaît lorsque l'insuffisance médullaire s'installe) ;
- un envahissement médullaire par des lymphocytes > 25 %.

Sur le plan biologique, s'y associe :

- une IgG monoclonale le plus souvent de type IgM, dans 10 % des cas ;
- une hypogammaglobulinémie fréquente ;
- une auto-immunisation avec risque d'anémie hémolytique.

AUTRES LYMPHOPROLIFERATIONS B

Lymphome non hodgkinien, maladie de Hodgkin, lymphome de Burkitt, lymphomes cutanés, etc.

Points clés

- L'EPP permet une appréciation qualitative et quantitative des principales protéines du plasma.
- Le dépistage d'un pic « d'allure monoclonale » à l'EPP impose la réalisation d'une IEP sérique et urinaire, et la recherche d'une protéinurie des 24 heures.
- Les MGUS (*monoclonal gammopathy of undetermined significance*) ou gammopathie de signification indéterminée sont fréquents.
- Les MGUS peuvent évoluer vers le myélome, et imposent donc une surveillance régulière.