

Item 126 : Immunoglobuline monoclonale

Date de création du document 2008-2009

Table des matières

1	Électrophorèse des protéides sérique.....	1
1.1	Définition.....	1
1.2	Quand faut-il faire une EPS ?.....	1
1.3	Analyse de l'EPS.....	1
1.3.1	EPS normale.....	1
1.3.2	EPS anormale.....	1
2	Immunifixation.....	2
3	Dosage pondéral et immunoglobulines.....	3
4	Dosage et caractérisation de la protéinurie.....	4
5	Anomalies des gammaglobulines.....	5
5.1	Hypogammaglobulinémie (γ -globulines < 5 g/l).....	1
5.2	Hypergammaglobulinémie diffuse ou polyclonale.....	1
5.3	Pic d'aspect monoclonal.....	1
5.3.1	Gammopathie monoclonale de signification indéterminée.....	1
5.3.2	Gammopathie liée à une hémopathie.....	1
5.3.2.1	Myélome multiple.....	1
5.3.2.2	Maladie de Waldenström.....	1
5.3.2.3	Leucémie lymphoïde chronique.....	1
5.3.2.4	Autres affections :.....	1

OBJECTIFS

ENC :

- Diagnostiquer une immunoglobuline monoclonale.

SPECIFIQUE :

- 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.

I ÉLECTROPHORÈSE DES PROTIDES SÉRIQUE

I.1 DÉFINITION

L'électrophorèse des protides sériques (Electrophorèse des Protéines sériques) est un examen biologique simple qui permet une appréciation quantitative mais également qualitative (sur l'aspect du tracé) des principales composantes protéiques du plasma. Les protéines sont analysées par migration dans un champ électrique et dépôt en fonction de leur charge électrique.

I.2 QUAND FAUT-IL FAIRE UNE EPS ?

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

- un taux de protides circulants élevé ;
- une élévation inexpliquée de la vitesse de sédimentation ;
- des infections répétées en particulier bactériennes (recherche d'un déficit immunitaire responsable d'une hypogammaglobulinémie) ;
- des manifestations cliniques (cf. chapitre 21) ou biologiques (une hypercalcémie, par exemple) faisant suspecter la survenue d'un myélome ou d'une hémopathie ;
- une suspicion de syndrome inflammatoire ;
- une cirrhose éventuellement.

I.3 ANALYSE DE L'EPS

I.3.1 EPS normale

- 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.

I.3.2 EPS anormale

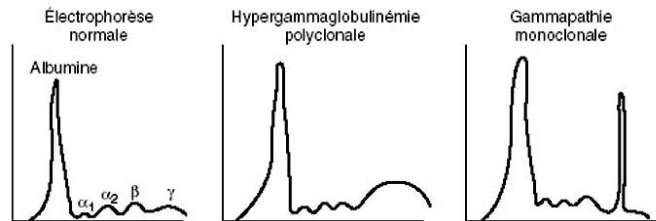
- Hypoalbuminémie de causes variées : hémodilution, dénutrition, infection chronique, myélome...
- Hyper- α 2-globulinémie : satellite d'un état inflammatoire.
- Bloc β - γ : cirrhose.
- Présence d'un pic pointu à base étroite, qui doit faire évoquer une immunoglobuline monoclonale (gammopathie monoclonale, ou dysglobulinémie), migrant dans la zone γ le plus souvent, parfois dans la zone β .
- Hypergammaglobulinémie : augmentation homogène et globale dite « en dôme » des

γ -globulines.

- Hypogammaglobulinémie : effondrement des γ -globulines.

La détection sur l'électrophorèse des protéides sériques d'un pic en bande étroite impose la réalisation d'une immunofixation (figure 19.1).

Fig. 19.1. Aspects électrophorétiques des anomalies des gammaglobulines.



II IMMUNIFIXATION

L'immunofixation, test immunologique réalisé sur les protéines sériques ou urinaires, permet de poser le diagnostic de dysglobulinémie monoclonale. Elle confirme la clonalité du pic visualisé sur l'électrophorèse en déterminant l'isotype de la chaîne lourde (G, A, M, D) et/ou de la chaîne légère [kappa (κ) ou lambda (λ)].

III DOSAGE PONDÉRAL ET IMMUNOGLOBULINES

Le dosage pondéral en néphélobimétrie (ou néphélobimétrie) des isotypes d'immunoglobulines (IgG, IgA et IgM) permet de quantifier la diminution des immunoglobulines polyclonales dites « normales ». En revanche, en raison de l'imprécision de la méthode néphélobimétrique, il est recommandé de contrôler l'évolution du taux de l'immunoglobuline monoclonale par la mesure du taux des gammaglobulines totales sur l'électrophorèse des protéines sériques.

IV DOSAGE ET CARACTÉRISATION DE LA PROTÉINURIE

Ce terme désigne la présence de protéines dans les urines.

Différents examens peuvent être réalisés pour analyser ces protéines urinaires :

- protéinurie des vingt-quatre heures : dosage pondéral par colorimétrie des urines éliminées sur vingt-quatre heures ;
- électrophorèse des protéines urinaires : cet examen permet de déterminer le caractère sélectif (> 80 % d'albumine) ou non de la protéinurie ;
- dosage des chaînes lourdes et des chaînes légères permettant la recherche de protéine de Bence Jones (PBJ). La PBJ correspond au passage dans les urines des chaînes légères libres des immunoglobulines. Cette protéine est thermosoluble : elle précipite à 60 °C et se dissout ensuite à 100 °C.

V ANOMALIES DES GAMMAGLOBULINES

V.1 HYPOGAMMAGLOBULINÉMIE (T-GLOBULINES < 5 G/L)

Cette anomalie doit faire évoquer le diagnostic de :

- déficit immunitaire B primitif : hypogammaglobulinémie constitutionnelle ou agammaglobulinémie (maladie de Bruton) qui se manifeste par des infections récidivantes bactériennes, tout particulièrement néonatales ;
- déficit immunitaire B secondaire : syndrome lymphoprolifératif (leucémie lymphoïde chronique, ou lymphome malin non hodgkinien), ou myélome, en particulier le myélome à chaînes légères ;
- 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 ;
- immunosuppression acquise : réalisation récente de plasmaphérèse, traitements par immunosuppresseurs.

V.2 HYPERGAMMAGLOBULINÉMIE DIFFUSE OU POLYCLONALE

Elle se traduit par une augmentation des γ -globulines dite 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 Virus de l'Immunodéficience Humaine ;
- 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 : lymphome, leucémie myélomonocytaire ;
- une autre pathologie : certains médicaments et le diabète insulino-dépendant.

V.3 PIC D'ASPECT MONOCLONAL

La présence d'un pic à base étroite et symétrique qui migre dans la zone des γ -globulines lorsqu'il s'agit d'une IgG ou, plus rarement, dans la zone des β -globulines lorsqu'il s'agit d'une IgA, est évocatrice d'une dysglobuline monoclonale. La clonalité

doit être confirmée par l'immunofixation. Deux 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 (dénommée, dans les urines, protéine de Bence Jones), soit d'une chaîne lourde.

Cette immunoglobuline monoclonale, identifiée par sa chaîne lourde et/ou sa chaîne légère, est synthétisée par un clone de lymphocytes B ; elle est le témoin d'une prolifération lymphocytaire B clonale qui peut être bénigne ou maligne. Cette immunoglobuline peut avoir des effets propres en raison de particularités physicochimiques :

- augmentation de la viscosité sanguine ;
- précipitation à froid : dénommée cryoglobulinémie, observée en particulier lors des hémopathies (leucémie lymphoïde chronique, maladie de 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 autoanticorps : anticorps anti-myéline (anti-MAG) responsable de neuropathie périphérique ou activité facteur rhumatoïde, hémolytique, etc.

Le problème posé par une dysglobulinémie est sa signification.

V.3.1 Gammopathie monoclonale de signification indéterminée

La gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS, Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance pour les Anglo-Saxons) est la plus fréquente des gammopathies monoclonales ; sa prévalence augmente avec l'âge : 0,5 % à trente ans, 2 % à cinquante ans, pour atteindre 10 % à plus de quatre-vingts ans. Porter un diagnostic de MGUS impose la réalisation d'examen complémentaires afin d'éliminer une hémopathie satellite, surtout un myélome multiple (cf. chapitre 21).

La gammopathie de signification indéterminée est caractérisée par :

- une gammopathie monoclonale à taux faible (< 30 g/l) ;
- un patient strictement asymptomatique, la découverte étant le plus souvent fortuite ;
- une faible plasmocytose médullaire (< 10 %) ;
- une protéinurie de Bence Jones absente ou présente à taux très faible ;
- l'absence de lésion osseuse associée, d'anémie, d'hypercalcémie ou de néphropathie.

Dans le temps, la gammopathie peut rester stable ou évoluer vers une hémopathie maligne, le plus souvent un myélome, rarement une maladie de Waldenström, un lymphome malin non hodgkinien, une leucémie lymphoïde chronique. Le risque de progression vers une hémopathie maligne est de l'ordre de 1 % par an et de 10 % à dix ans. Il est d'autant plus important que le pic est initialement élevé, que l'isotype de l'immunoglobuline n'est pas G, que le rapport des chaînes légères kappa/lambda (FLC

assay) est anormal. Les patients avec MGUS nécessitent donc d'être suivis indéfiniment. L'EPS peut être répétée à six mois puis de façon annuelle. La surveillance sera ensuite adaptée en fonction de l'existence ou non de facteurs de risque de progression au diagnostic (pic de plus de 15 g/l, Ig non Ig G, rapport FLC anormal), de l'évolution de la gammopathie – stabilité ou augmentation progressive.

V.3.2 Gammopathie liée à une hémopathie

V.3.2.1 Myélome multiple

Parmi les hémopathies avec gammopathie monoclonale, le myélome est la pathologie la plus fréquente (cf. chapitre 21).

Le diagnostic de myélome est posé sur l'association :

- prolifération plasmocytaire médullaire ;
- présence d'une Ig monoclonale dans le sang ou les urines ;
- déficit des autres Ig ;
- retentissement osseux (ostéolyse, fracture, ostéopénie)

V.3.2.2 Maladie de Waldenström

La maladie de Waldenström est définie par :

- une prolifération lymphoplasmocytaire clonale médullaire ;
- une lymphocytose sanguine clonale, non systématique ;
- la sécrétion d'une dysglobuline monoclonale de type IgM.

Elle peut associer une hypertrophie ganglionnaire, splénique ou hépatique, des signes généraux (amaigrissement, sueurs), une anémie de mécanismes divers. L'Ig peut être responsable d'un syndrome d'hyperviscosité avec céphalées, vertiges, d'une activité auto-immune (cryoglobulinémie, Anti-myéline avec neuropathie, hémolyse).

V.3.2.3 Leucémie lymphoïde chronique

La leucémie lymphoïde chronique correspond à une prolifération monoclonale de lymphocytes B matures, de siège médullaire et sanguin. Les lymphocytes sont le plus souvent normaux morphologiquement, mais anormaux au plan fonctionnel.

Cette pathologie se caractérise par :

- un examen clinique longtemps normal ;
- un syndrome tumoral associant adénopathies, splénomégalie, hépatomégalie ;
- une hyperlymphocytose sanguine :
 - d'importance variable (> 5 G/l) ;
 - dont la clonalité est affirmée par l'immunophénotypage.

Par ailleurs, il existe parfois :

- sur la numération-formule sanguine : anémie ou thrombopénie ;
- sur l'EPS : une hypogammaglobulinémie ou une dysglobulinémie, le plus souvent de

type IgM (10 % des cas) ;

- un contexte auto-immun (auto-immunisation antiérythrocytaire).

V.3.2.4 Autres affections :

Plus rarement, l'immunoglobuline monoclonale révèle un lymphome malin non hodgkinien B ou une amylose.

VI ANNEXES

ABRÉVIATIONS

- anti-MAG : Anti-myéline
- EPS : Electrophorèse des Protéines sériques
- VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine