

Electrophorèse des protéines sériques, immunofixation et dosages des chaînes légères libres : indications et interprétation

L. Arlettaz, P.-Y. Lovey, C. Maniu, Institut Central des Hôpitaux, Hôpital du Valais, Sion

En 2014 (1), les critères diagnostiques du myélome multiple (MM) ont été revus pour inclure la mesure de biomarqueurs en plus des critères CRAB (hyperCalcémie, insuf. Rénale, Anémie, Bone lesions). Le dosage des chaînes légères libres (CLL) en fait partie (fig. 1). Nous discutons ici des méthodes utilisées pour le diagnostic biologique des expansions clonales des plasmocytes : électrophorèse des protéines (ELP), immunofixation (IFE) et dosage des CLL.

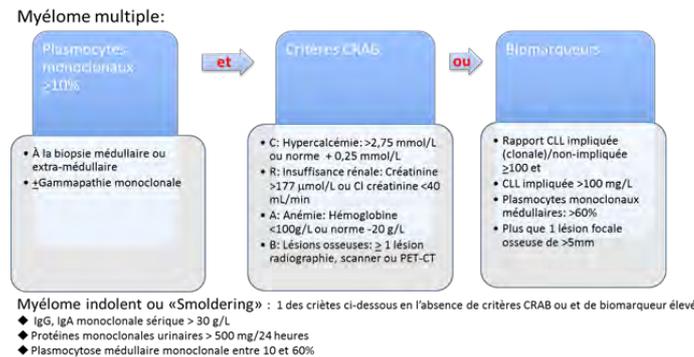


Figure 1 : Critères selon l'IMWG, selon (3), adapté de (1)

ELP des protéines du sérum : migration sur gel d'agarose de toutes les protéines du sérum, selon leur charge. Une quinzaine de protéines sont « visibles », réparties en 5 fractions : (1) **Albumine**, (2) **Alpha1** (α 1-antitrypsine, orosomucoïde, α 1-anti-chymotrypsine), (3) **Alpha2** (haptoglobine, coeruloplasmine, α 2-macroglobuline, globuline Gc et α -lipoprotéines), (4) **Bêta** (transferrine, hémopexine, β -lipoprotéine, complément C3) et (5) **Gamma** (IgG, IgA, IgM (IgD et IgE)).

Indications : technique simple et peu coûteuse mais peu spécifique et peu sensible. Les rapports entre les fractions varient selon les pathologies. Le profil d'électrophorèse peut par exemple faire évoquer une insuffisance hépato-cellulaire, un syndrome néphrotique, une inflammation systémique, une hypo-gammaglobulinémie. Un pic monoclonal peut aussi être suspecté sur la base de l'électrophorèse. Si l'électrophorèse est faite isolément, sa sensibilité pour le diagnostic de gammopathie monoclonale est faible, d'environ 80%. Une immunofixation et un dosage des CLL doivent être réalisés en cas de pic monoclonal à l'ELP (3).

IFE des protéines du sérum : 5 migrations en parallèle sur gel d'agarose du sérum pour un patient donné, puis application d'anticorps anti-IgG, -IgA, -IgM, (parfois -IgD et -IgE), -kappa et -lambda resp. sur chaque migration. Ces anticorps permettent de visualiser précisément la distribution des IgG, IgA, IgM, kappa et lambda.

Indications : recherche de monoclonalité et caractérisation du type de gammopathie monoclonale. La sensibilité de ce test est supérieure à l'ELP, de l'ordre de 90%. Les myélomes non sécrétant, qui ne sont pas associés à un excès de production d'immunoglobulines complètes, et certains myélomes à chaînes légères ne sont pas visualisables par cette méthode. Le dosage des chaînes légères libres permet dans ces cas de suspecter le diagnostic (cf. ci-dessous).

Dosage des chaînes légères libres : rendu possible grâce au développement d'anticorps dirigés uniquement contre des épitopes qui sont cachés lorsque la chaîne légère est liée à la chaîne lourde. Ces épitopes deviennent apparents quand la chaîne légère est libre (cf. fig. 2). Le dosage se fait par néphélométrie, méthode très sensible (seuil de détection : env. 1 et 3 mg/L pour *kappa* et *lambda*, resp.). Les taux physiologiques de CLL sont de 3.3 à 19.4 mg/L pour les *kappa* et de 5.7 à 26.3 mg/L pour les *lambda*. Ces taux résultent d'un équilibre entre production et élimination. Les CLL sont produites en excès par rapport aux Ig complètes, (env. 0.5 à 1 g/j), mais elles sont rapidement filtrées par les reins, puis totalement réabsorbées et métabolisées dans les tubules proximaux (demi-vie sérique 2-4h). En conditions physiologiques, il n'y a que des traces de CLL dans les urines, dues à une faible sécrétion dans les voies urinaires distales.

L'interprétation du dosage des CLL doit intégrer la valeur absolue de chaque CLL ainsi que le rapport entre les 2 CLL : augmentation des va-

leurs absolues sans modification du rapport K/L : inflammation, infection et insuffisance rénale (ici, les *kappa* augmentent légèrement plus que les *lambda*). Augmentation d'une CLL avec modification du rapport K/L : en cas d'expansion clonale des plasmocytes. Un rapport K/L ou L/K >100 constitue un critère diagnostique de myélome multiple, selon (1).

Indications : suspicion de gammopathie monoclonale, suivi des myélomes multiples traités (récidives parfois seulement associées à l'augmentation des CLL), suspicion d'amyloïdose, polyneuropathie périphérique non expliquée ou investigation d'insuffisance rénale ou d'anémie.

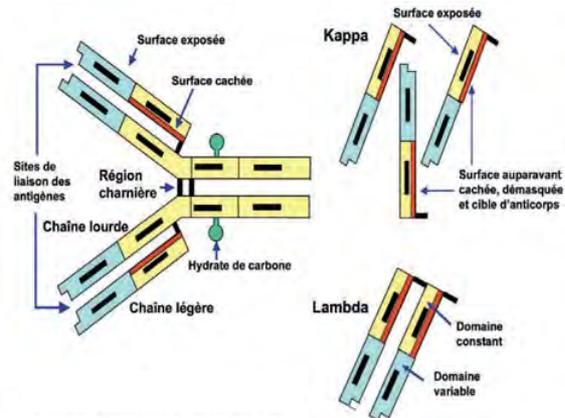


Figure 2 : Chaînes légères libres, selon Forum Med Suisse 2012;12(29-30):585

En résumé, l'association de deux méthodes (IFE et CLL) permet de retrouver 98% des gammopathies monoclonales. La recherche de Bence-Jones dans l'urine n'est plus recommandée pour le diagnostic de gammopathies monoclonales. Non seulement la réalisation d'une récolte d'urine sur 24h n'est pas toujours optimale, mais la sensibilité du dosage sérique des CLL est supérieure au dosage urinaire (la capacité de réabsorption des CLL par les tubules proximaux est de l'ordre de 10-30 g/24h ! Les CLL peuvent ainsi être absentes dans l'urine et nettement augmentées dans le sérum).

Quand rechercher une gammopathie monoclonale ?

- Symptômes évocateurs de myélome multiple (CRAB)
- Infections itératives, hypogammaglobulinémie (parfois associée à un myélome à chaînes légères)
- Investigations d'une anémie
- Discordance entre une VS augmentée et une CRP normale
- Suspicion d'amyloïdose
- Investigations d'insuffisance rénale
- Anémie hémolytique auto-immune
- Investigations de polyneuropathie
- Hyperprotéïnémie, protéinurie
- Symptômes faisant évoquer un syndrome d'hyperviscosité : asthénie, céphalées, vertiges, troubles de l'état de conscience
- Anomalie (pic) sur une électrophorèse effectuée pour une autre raison

Comment rechercher une gammopathie monoclonale ?

La méthode la plus sensible consiste à demander une immunofixation des protéines sériques et un dosage des CLL. On peut aussi demander une ELP et un dosage des CLL. Ces tests sont légèrement moins sensibles et nécessitent la réalisation d'une IFE par la suite, pour caractériser la gammopathie monoclonale.

Références

- 1] Rajkumar SV et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15:e538-48
- 2] Wlilich MAV and Kitzmann JA. Laboratory testing requirements for diagnosis and follow-up of multiple myeloma and related plasma cell dyscrasias. *Clin Chem Lab Med* 2016;54(6):907-919
- 3] Dayer E, Arlettaz L. Des lettres de noblesse pour le dosage sérique des chaînes légères libres (CLL) Pipette. 2016;1:14-16

Personnes de contact

Dr Lionel Arlettaz
Dr Pierre-Yves Lovey
Dr Christa Maniu

lionel.arlettaz@hopitalvs.ch
pyves.lovey@hopitalvs.ch
christa.maniu@hopitalvs.ch