

# LE MONDE MYSTÉRIEUR DES PARAPROTÉINES

## DÉPISTAGE, INTERPRÉTATION ET SUIVI

M<sup>me</sup> Thibault, 62 ans, vous consulte pour une fatigue progressive et une urine « mousseuse ».

Un premier bilan biologique révèle un début d'insuffisance rénale : créatininémie de 192 µmol/l, protéinurie négative au bâtonnet urinaire, mais importante au dosage quantitatif. Une maladie des chaînes légères ou une amyloïdose font donc partie de votre diagnostic différentiel.

Vous vous demandez quels tests seraient à privilégier dans ce contexte ? Est-ce qu'une électrophorèse des protéines sériques est nécessaire ? Et une recherche des protéines de Bence-Jones ?

Un dosage des chaînes légères sériques ?

François Corbin, Artuela Çaku et Fatima Zahra Bouchourab

### DANS QUEL CONTEXTE CLINIQUE SOUPÇONNER ET DÉPISTER UNE PARAPROTÉINE ?

Une paraprotéine est une immunoglobuline (Ig) ou une chaîne légère monoclonale présente dans le sang ou l'urine et provenant de la prolifération clonale d'une cellule B mature, d'un plasmocyte ou d'un lymphocyte de type B. Elle se caractérise par l'expression d'un seul type de chaîne légère kappa ou lambda, ce qui définit sa monoclonalité. Plusieurs maladies peuvent y être associées. Elles se définissent selon l'importance du clone, le type de clone et l'atteinte ou non d'organes cibles (*tableau I*). Nombres de situations cliniques peuvent mener à la recherche de paraprotéines (*tableau II*).

L'objectif de cet article n'est pas de faire une revue exhaustive des affections liées à la découverte de paraprotéines, mais plutôt de lever le mystère sur les principales analyses biochimiques (*tableau III*) permettant l'évaluation et le suivi de ces paraprotéines. En effet, les analyses ont évolué au fil du temps. Par exemple, l'immunoélectrophorèse, désuète et complexe, a fait place à l'immunofixation et au dosage des chaînes légères sériques, plus pratiques et automatisés.

De nombreuses lignes directrices publiées au fil des ans<sup>4-6</sup> recommandent une myriade d'analyses pour chaque patient. Cette façon de faire s'avère très coûteuse, mais vise à éliminer toutes les maladies associées aux paraprotéines, si rares soient-elles. Nous proposons ici un algorithme (*figure 1*), qui tient compte du jugement clinique et de l'aspect coût-efficacité et qui reflète assez bien la pratique courante au Québec.

TABEAU I	MALADIES ASSOCIÉES À LA PRÉSENCE D'UNE PARAPROTÉINE <sup>1</sup>
Gammopathie monoclonale de signification indéterminée	51 %
Myélome multiple	18 %
Myélome indolent et plasmocytome isolé	16 %
Amyloïdose à chaînes légères	11 %
Maladies lymphoprolifératives	4 %

TABEAU II	SITUATIONS CLINIQUES JUSTIFIANT LE DÉPISTAGE DES PARAPROTÉINES <sup>2</sup>
Symptômes et signes	Fatigue, faiblesse, fractures spontanées, douleurs osseuses, infections récurrentes, perte de poids, radiculopathie
Laboratoire	Anémie, insuffisance rénale, hyperprotéïnémie (patient de plus de 50 ans), hypercalcémie, hyper- ou hypogammaglobulinémie, chaînes légères de Bence-Jones urinaires, ↑ vitesse de sédimentation, ↑ viscosité
Imagerie	Ostéopénie, lésions ostéolytiques

Le Dr François Corbin, médecin biochimiste, exerce au Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke et est professeur agrégé au Département de biochimie de l'Université de Sherbrooke.

La D<sup>re</sup> Artuela Çaku, médecin biochimiste, termine actuellement une formation en recherche dans le programme de clinicien-chercheur correspondant à l'Université de Sherbrooke.

La D<sup>re</sup> Fatima Zahra Bouchourab, médecin biochimiste, poursuit une formation complémentaire en diabétologie au Centre hospitalier de l'Université de Montréal.

TABLEAU III | ANALYSES UTILISÉES POUR LA RECHERCHE DE PARAPROTÉINES<sup>3</sup>

Échantillon	Analyse	Principe et commentaires*
Sérum	Électrophorèse des protéines sur gel ou capillaire	Séparation de protéines sur support solide (gel) ou dans un milieu liquide (capillaire) selon leur charge et leur taille sous l'effet d'un champ électrique
	Immunofixation sérique	Séparation des protéines sur support solide et typage des immunoglobulines avec anticorps spécifiques
	Dosage des chaînes légères	Mesure immunologique quantitative des chaînes kappa et lambda libres
	Dosage des immunoglobulines	Mesure immunologique quantitative des immunoglobulines G, A et M
	Immunoélectrophorèse	Technique de séparation des protéines, puis d'immunoprécipitation permettant le typage des anticorps; analyse désuète remplacée par l'immunofixation
Urine	Immunofixation urinaire	Séparation des protéines sur support solide et typage spécifique des chaînes légères libres monoclonales; analyse connue aussi sous le nom de « recherche de protéines de Bence-Jones ».

\* Définitions simplifiées.

## ÉLECTROPHORÈSE OU IMMUNOFIXATION ?

### ÉLECTROPHORÈSE DES PROTÉINES SÉRIQUES

L'électrophorèse des protéines sériques constitue encore aujourd'hui l'examen de base pour le dépistage et le suivi d'une gammopathie monoclonale<sup>7</sup>. Classiquement effectuée sur gel, elle est graduellement remplacée par l'électrophorèse capillaire automatisée et plus performante de manière à répondre à la demande croissante pour cette analyse. Elle permet de séparer les principales protéines sériques qui sont surtout regroupées en six zones: albumine,  $\alpha$ 1,  $\alpha$ 2,  $\beta$ 1,  $\beta$ 2 et  $\gamma$  (figure 2<sup>8</sup>). Bien que plusieurs maladies, notamment le syndrome néphrotique, puissent moduler la concentration de ces protéines détectées à l'électrophorèse, la recherche et le suivi d'une gammopathie monoclonale demeurent l'unique indication de ce test, selon les recommandations de l'INESS<sup>9</sup>.

À l'électrophorèse des protéines sériques, les diverses immunoglobulines peuvent migrer de la zone  $\alpha$ 1 à la zone  $\gamma$ , mais se retrouvent principalement dans cette dernière, particulièrement celles de type G (IgG). La forme arrondie de la zone  $\gamma$  résulte de la contribution de millions de formes clonales d'immunoglobulines ayant une séquence et des propriétés leur conférant une mobilité électrophorétique différente, chacune provenant d'un groupe restreint de plasmocytes. La prolifération anormale d'un seul de ces clones dans le cadre d'une gammopathie monoclonale se traduira par un excès relatif de l'immunoglobuline spécifique qu'il produit, ce qui génèrera un pic distinct à l'électrophorèse. La technique permet de quantifier la paraprotéine et de la détecter à une concentration aussi faible que 0,5 g/l.

### L'IMMUNOFIXATION SÉRIQUE

L'immunofixation est le plus souvent demandée après lecture et interprétation de l'électrophorèse selon les antécédents du patient. Elle constitue l'analyse de référence pour confirmer la présence d'une paraprotéine et permet de préciser le type de chaînes lourdes (A, G ou M) ou légères (kappa ou lambda)<sup>4</sup>. Pour le suivi, il n'est habituellement pas nécessaire de la répéter, car le type de paraprotéine pour un même clone ne changera pas au fil du temps.

### DOSAGE DES CHAÎNES LÉGÈRES SÉRIQUES OU IMMUNOFIXATION URINAIRE ?

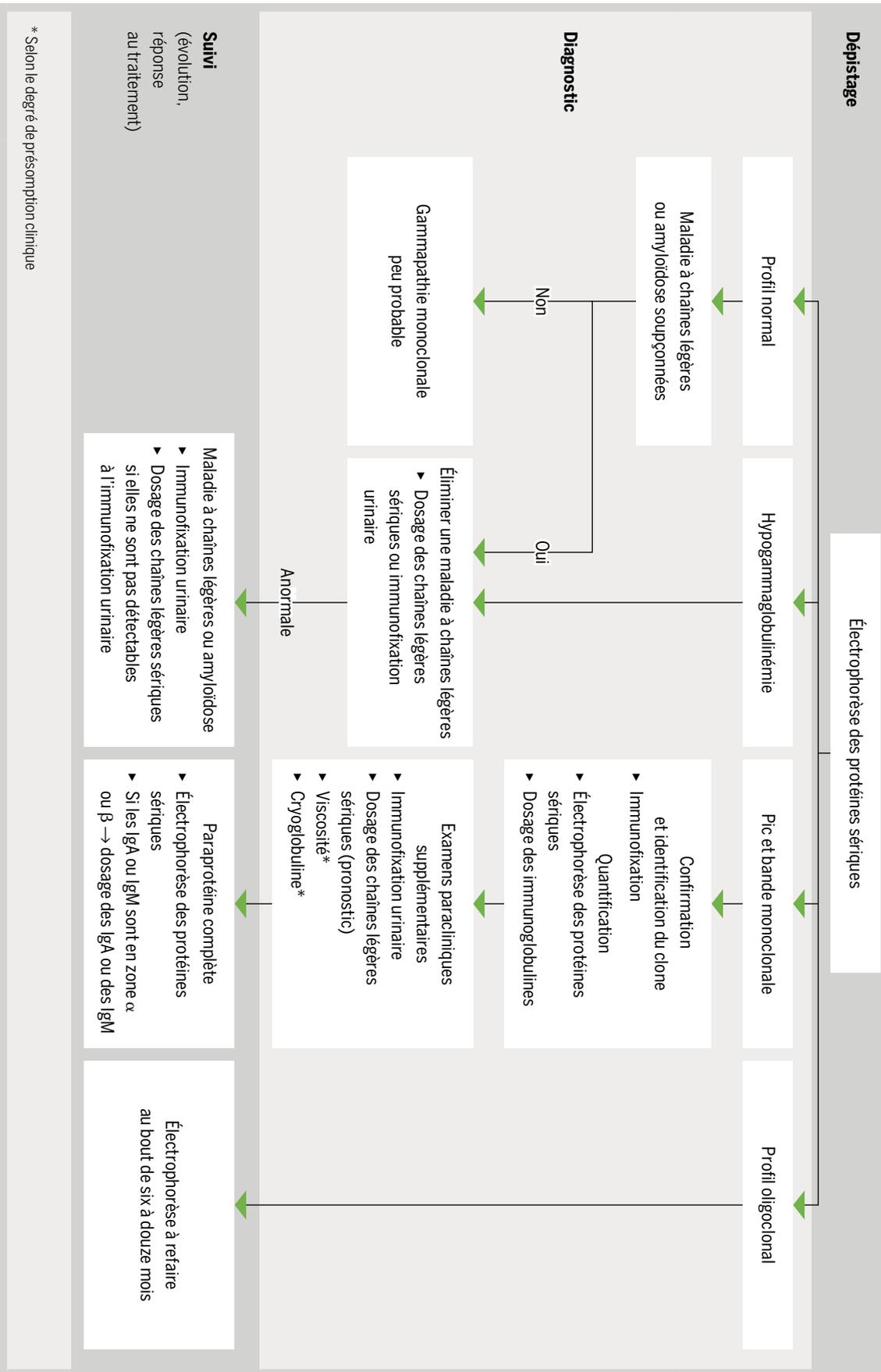
Le clone de plasmocytes qui produit une chaîne complète peut également engendrer une chaîne légère kappa ou lambda. Dans certains cas, le clone synthétise exclusivement une chaîne légère, d'où l'appellation de maladie des chaînes légères. Bien qu'elles puissent être occasionnellement trouvées à l'électrophorèse des protéines, cette dernière n'a pas la sensibilité exigée. En effet, contrairement aux chaînes complètes qui restent longtemps en circulation, les chaînes légères sont de petites protéines filtrées librement au niveau des glomérules et dégradées par les tubules rénaux. Lorsque la production de chaînes légères dépasse la capacité de ces tubules, les paraprotéines se retrouvent dans l'urine où elles sont détectées et mesurées.

### RECHERCHE DE CHAÎNES LÉGÈRES DANS LES URINES

La recherche de chaînes légères dans les urines (protéine de Bence-Jones) prévoit le plus souvent une électrophorèse des protéines urinaires qui permet de soupçonner la présence de chaînes légères. L'immunofixation urinaire demeure la méthode de choix pour la confirmer. L'électrophorèse sert



FIGURE 1 | DÉPISTAGE, DIAGNOSTIC ET SUIVI DES PARAPROTÉINES\*

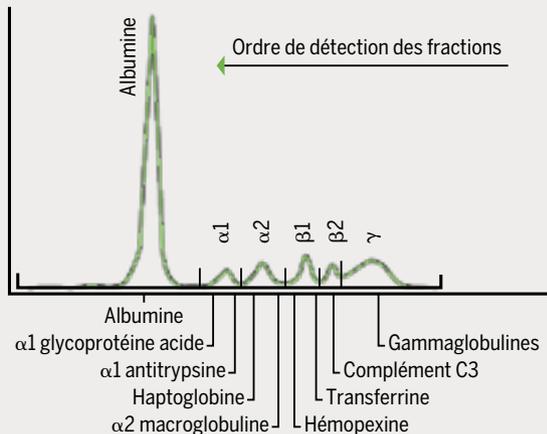


\* Selon le degré de présomption clinique

FIGURE 2

PROFIL ÉLECTROPHORÉTIQUE  
DES PROTÉINES SÉRIQUES<sup>8</sup>

## Identification des fractions



ensuite à quantifier ces protéines, exprimées en grammes par litre pour une miction ou en grammes par jour dans le cas des urines de 24 heures. La recherche de chaînes légères (idéalement dans les urines de 24 heures) complète l'évaluation suivant la détection d'une paraprotéine dans le sérum<sup>5</sup>. Par contre, si une amyloïdose ou une maladie à chaînes légères est fortement soupçonnée, comme lors d'une hypogammaglobulinémie, l'immunofixation urinaire est indiquée comme test de première ligne<sup>5</sup>. Toutefois, la détection de chaînes légères dans l'urine constitue une modalité d'évaluation tardive, des dommages tubulaires considérables pouvant déjà être présents au moment du diagnostic.

DOSAGE DES CHAÎNES LÉGÈRES LIBRES  
SÉRIQUES

Mis au point au début des années 2000, le dosage des chaînes légères libres dans le sérum arrive graduellement dans les laboratoires cliniques. Cette analyse très sensible vise à détecter plus précocement la production anormale de chaînes légères libres. C'est davantage le rapport kappa/lambda plutôt que la mesure absolue de chaque chaîne légère qui est employé. En effet, ce rapport se situant entre 0,26 et 1,65 est assez constant dans la population<sup>6</sup>. S'il y a prolifération clonale d'un plasmocyte sécrétant des chaînes kappa, le rapport sera plus élevé que 1,65, alors que pour une chaîne lambda, il sera plus faible que 0,26. Dans le cadre d'un dépistage, cette méthode est préférée au dosage des chaînes légères dans les urines lorsqu'une maladie à chaînes légères, une amyloïdose ou un myélome non ou peu sécrétant est soupçonné<sup>10</sup>. Elle peut également servir au suivi ou à la détection précoce des rechutes après traitement ainsi qu'à des fins pronostiques dans le cas des gammopathies monoclonales de signification indéterminée et des myélomes multiples indolents (*smoldering*).

## DOSAGE DES IMMUNOGLOBULINES

Une gammopathie monoclonale peut mener à une suppression des autres immunoglobulines, d'où l'utilité de les doser. De plus, le rapport de laboratoire pourrait recommander le suivi de la paraprotéine par un dosage des immunoglobulines lorsque le pic se situe dans la zone α2, β1 ou β2 et que l'immunoglobuline est de type A ou M. La quantification par électrophorèse est alors plus difficile à faire et moins fiable.

Voyons maintenant quelques cas cliniques permettant de mettre en pratique l'algorithme d'utilisation de ces tests de laboratoire.

## CAS N° 1 – UNE PARAPROTÉINE « CLASSIQUE »

M. Girouard, 54 ans, consulte pour une fatigue et une perte de poids inexpliquée. Vous demandez une électrophorèse des protéines sériques qui détecte un pic anormal en région gamma. Une immunofixation confirme ensuite l'existence d'une paraprotéine de type IgG/kappa qui est quantifiée par une électrophorèse à une concentration sérique de 10 g/l. Après consultation avec un hématologue, ce dernier conclut à une gammopathie monoclonale de signification indéterminée.

Comment ferez-vous le suivi de la paraprotéine  
de ce patient ?

1. Une électrophorèse des protéines sériques et une immunofixation seront effectuées tous les six mois.
2. Une électrophorèse des protéines sériques et urinaires aura lieu tous les six mois.
3. Une électrophorèse des protéines sériques sera demandée après six mois, puis tous les deux ou trois ans.
4. Un dosage des immunoglobulines sera demandé tous les ans.

Réponse : 3

La présence d'une paraprotéine monoclonale n'est pas toujours synonyme de myélome multiple. Dans près de la moitié des cas (51%), il s'agit plutôt d'une gammopathie monoclonale de signification indéterminée<sup>1</sup>. Cette dernière présente un risque d'évolution vers un myélome multiple de 1% par année, d'où l'intérêt de suivre cette paraprotéine chez les patients atteints. Pour plus de détails, consultez l'article de la D<sup>re</sup> Émilie Lemieux-Blanchard publié dans *Le Médecin du Québec* de mars 2014<sup>11</sup>. Il convient toutefois de distinguer les gammopathies de faible risque et celles

de risque élevé<sup>12</sup>. En cas de paraprotéine de type IgG à une concentration inférieure à 15 g/l (comme chez ce patient), le risque d'évolution vers un myélome multiple est faible et une électrophorèse de contrôle après six mois, puis tous les deux ou trois ans est nettement suffisante. Si le taux d'IgG dépasse 15 g/l ou qu'il s'agit d'une IgA ou d'une IgM ou que le rapport chaînes légères kappa/lambda (dosage des chaînes légères) est anormal, un suivi plus serré est nécessaire<sup>11</sup>.

## CAS N° 2 – UNE PARAPROTÉINE DANS LES ZONES $\beta 1$ OU $\beta 2$ , QUE FAIRE ?

M<sup>me</sup> Côté, 73 ans, consulte pour une douleur lombaire d'allure inflammatoire présente depuis trois mois. Un bilan biochimique a montré une anémie. Le rapport de l'électrophorèse des protéines sériques indique seulement un pic anormalement élevé dans la zone  $\beta 1$ .

**Quels sont les prochains tests à faire ?**

1. Un dosage des immunoglobulines.
2. Une immunofixation.
3. Un bilan martial.
4. Aucune évaluation supplémentaire, car les paraprotéines monoclonales migrent toujours dans la zone  $\gamma$ .

Réponses : 1, 2 et 3

Une anémie ferriprive peut être à l'origine d'une hausse de la concentration des protéines de la zone  $\beta 1$ . En effet, le taux de transferrine augmente en cas d'anémie ferriprive, la transferrine migrant alors dans cette zone. Cependant, il convient d'éliminer la présence d'une paraprotéine, car les IgA et les IgM (plus rarement les IgG) peuvent migrer dans les frac-

tions  $\alpha 2$ ,  $\beta 1$  et  $\beta 2$  plutôt que dans la zone  $\gamma$ . Le médecin biochimiste demande une immunofixation révélant l'existence d'une paraprotéine de type IgA/lambda. Il est difficile de quantifier cette dernière, car elle ne peut être discernable à l'intérieur de la zone  $\beta 1$ . En pareil cas, le commentaire suivant figure sur le rapport : « le pic monoclonal est difficile à quantifier à l'électrophorèse des protéines en raison de son emplacement. Un suivi par le dosage des immunoglobulines est suggéré ». Chez cette femme, un dosage des immunoglobulines est effectué en plus de l'électrophorèse pour le suivi de la paraprotéine.

## CAS N° 3 – DIMINUTION SOUPÇONNÉE DES GAMMAGLOBULINES

Vous prescrivez une électrophorèse des protéines sériques à M<sup>me</sup> Landry, 61 ans, qui présente une anémie de cause indéterminée. L'interprétation suivante figure sur le rapport : « profil normal à l'électrophorèse, à l'exception d'une diminution des gammaglobulines ».

**Quelle est votre conduite ?**

1. Un diagnostic de gammopathie monoclonale étant éliminé, chercher d'autres causes d'anémie.
2. Rechercher des chaînes légères dans les urines.
3. Demander un dosage des chaînes légères sériques.
4. Demander un dosage des immunoglobulines.

Réponses : 2 ou 3 ou les deux

La maladie des chaînes légères représente jusqu'à 20 % des myélomes multiples<sup>1</sup>. Elle est caractérisée par la prolifération monoclonale des lymphocytes B qui produisent seulement

des chaînes légères libres (kappa ou lambda). Éliminées par le rein, ces dernières sont rarement détectées à l'électrophorèse des protéines sériques, mais une hypogammaglobulinémie peut être observée. Un dosage des chaînes légères sériques (s'il est offert) ou une recherche de chaînes légères dans les urines est indiqué pour confirmer ou infirmer le diagnostic de maladie des chaînes légères. Le médecin biochimiste pourrait ajouter ce commentaire à l'interprétation : « Profil normal à l'exception d'une hypogammaglobulinémie, suggérons recherche de chaînes légères dans les urines ».

## CAS N° 4 – PROFIL OLIGOCLONAL ET BANDES RESTRICTIVES, QUELLE EN EST LA SIGNIFICATION CLINIQUE ?

Vous revoyez M. Chicoine, 58 ans, fumeur invétéré de 35 paquets-année. Il présente des surinfections bronchiques à répétition et une fatigue depuis trois mois. Vous demandez un bilan infectieux et une électrophorèse des protéines sériques. Le rapport de l'électrophorèse est le suivant : « profil oligoclonal ».

**Quelle est votre conduite ?**

1. Orienter le patient vers un hématologue en vue d'une ponction-biopsie de moelle osseuse pour éliminer un myélome multiple.
2. Demander un dosage des immunoglobulines.
3. Faire un suivi de l'électrophorèse au bout de six à douze mois.
4. Demander un dosage des chaînes légères.

Réponse : 3

Un profil oligoclonal se caractérise par plus de deux pics monoclonaux dans la région gamma, qu'on appelle également bandes de restriction. Ces pics correspondent à la synthèse d'idiotypes d'immunoglobulines de classe différente par un petit nombre de plasmocytes dont le fonctionnement est perturbé. Un profil oligoclonal peut être présent chez les patients atteints de maladies infectieuses ou d'affections auto-immunes ou encore ayant subi une greffe. Bien qu'il s'agisse d'un problème habituellement bénin, la surveillance de ces pics est nécessaire pour détecter précocement l'évolution vers une maladie lymphoproliférative ou une turgescence d'un pic monoclonal. Il est donc recommandé de refaire une autre électrophorèse des protéines sériques au bout de six à douze mois.

*L'électrophorèse des protéines sériques demeure l'analyse de base pour l'évaluation et le suivi d'une paraprotéine tandis que l'immunofixation sérique est réalisée automatiquement au laboratoire pour confirmer la présence de la paraprotéine et en déterminer le type. Une immunoglobuline complète dans le sérum n'élimine pas la possibilité d'une production parallèle de chaînes légères. Cette dernière hypothèse doit faire l'objet d'une évaluation. À l'inverse, pour M<sup>me</sup> Thibault, bien qu'une maladie des chaînes légères soit soupçonnée, une électrophorèse des protéines doit être effectuée, car une immunoglobuline complète pourrait également être présente. De plus, si cette chaîne légère est produite en très grande quantité, l'électrophorèse des protéines sériques pourrait présenter un pic monoclonal. L'immunofixation sérique nous révélerait ensuite l'existence d'une chaîne légère. Comme M<sup>me</sup> Thibault a une protéinurie significative qui ne semble pas contenir d'albumine, la recherche de chaînes légères dans les urines sera privilégiée. Devant un bilan biologique moins perturbé, un dosage des chaînes légères sériques sera demandé en premier lieu, car il est plus sensible que la recherche des chaînes légères dans les urines. Dans le doute, n'hésitez pas à consulter le médecin biochimiste qui a interprété l'analyse. //*

Date de réception: le 1<sup>er</sup> juin 2014

Date d'acceptation: le 30 juin 2014

Les D<sup>rs</sup> François Corbin, Artuela Çaku et Fatima Zahra Bouchourab n'ont déclaré aucun intérêt conflictuel.

## SUMMARY

**Paraprotein Detection and Monitoring.** Many biochemical tools are available for serum paraprotein detection and monitoring. Some less sensitive tests, such as immunoelectrophoresis, were set aside when other more effective or sensitive ones, such as capillary electrophoresis and serum free light chain assays, appeared on the scene. Serum protein electrophoresis remains the tool of choice for paraprotein detection and monitoring. Immunofixation helps confirm and type the protein and is automatically performed when abnormalities appear on electrophoresis. For detecting light chain disorders, urine immunofixation (Bence Jones protein test) remains the method of choice because it is widely available. However, the serum free light chain assay is more sensitive than urine immunofixation and can detect monoclonal gammopathy earlier or reveal hyposecretory myeloma.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Kyle RA, Rajkuma SV. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol* 2006; 134 (6): 573-89.
2. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 2009; 23 (1): 3-9.
3. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. Dans: *Tietz textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. 5<sup>e</sup> éd. Saint-Louis: Elsevier, Saunders; 2012.
4. Dimopoulos M, Kyle R, Fermand JP et coll. Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. *Blood* 2011; 117 (18): 4701-5.
5. Gulta S, Comenzo RL, Hoffman B et coll. *National Academy of Clinical Biochemistry Guidelines for the use of Tumor Markers in Monoclonal Gammopathies*. Washington, DC: American Association for Clinical Chemistry; 2005.
6. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G et coll. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia* 2009; 23 (2): 215-24.
7. Keren DF. Procedures for the evaluation of monoclonal immunoglobulins. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 123 (2): 126-32.
8. Szymanowicz A, Cartier B, Couaillac JP et coll. Proposition de commentaires interprétatifs prêts à l'emploi pour l'électrophorèse des protéines sériques. *Ann Biol Clin* 2006; 64 (4): 367-80.
9. Boughrassa F, Framarin A. *Usage judicieux de 14 analyses biomédicales*. Montréal: INESSS; 2014. 33 p.
10. Pratt G. The evolving use of serum free light chain assays in haematology. *Br J Haematol* 2008; 141 (4): 413.
11. Lemieux-Blanchard E. Gammopathie monoclonale de signification indéterminée; un pic pas si insignifiant. *Le Médecin du Québec* 2014; 49 (3): 25-9.
12. Bianchi G, Kyle RA, Colby CL et coll. Impact of optimal follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined significance on early diagnosis and prevention of myeloma-related complications. *Blood* 2010; 116 (12): 2019.