

Immunoglobulines monoclonales

Quel raisonnement adopter ?

Bruno Varet*

UN PEU DE PHYSIOLOGIE ET DE TERMINOLOGIE

Une immunoglobuline monoclonale est constituée de deux chaînes lourdes et de deux chaînes légères. Les deux chaînes lourdes sont associées entre elles et une chaîne légère est associée à chaque chaîne lourde, l'ensemble pouvant être schématisé comme une fourche à 4 dents. Une immunoglobuline M (IgM) pentamérique est constituée de 5 fois ce même motif. Dans une molécule d'immunoglobuline les deux chaînes lourdes et les deux chaînes légères sont identiques donc appartenant pour la chaîne lourde à l'une des 5 catégories appelées γ , α , μ , δ , ϵ et pour la chaîne légère à l'un des deux types κ ou λ . Un lymphocyte ou un plasmocyte produit des molécules qui ont toutes la même chaîne légère, soit κ , soit λ . En fonction de sa différenciation, le même clone lympho-plasmocytaire peut produire des chaînes lourdes différentes μ et δ , puis éventuellement après une « commutation » γ ou α ou ϵ .



La diversité des immunoglobulines est nécessaire à la reconnaissance des molécules étrangères à l'organisme qu'elles ont pour but d'aider à éliminer. Pour parvenir à ce résultat avec le maximum d'économies, le système sélectionné consiste à induire des recombinaisons puis des mutations dans les gènes de la chaîne lourde et de la

chaîne légère, afin de générer des molécules qui vont, en fonction de leur forme dans l'espace, s'adapter plus ou moins aux molécules étrangères. Ces mutations acquises des gènes d'immunoglobuline vont constituer au niveau de l'ADN une « empreinte génétique » spécifique de chaque clone lymphocytaire B. Toute réponse immune spécifique B est donc clonale. Par voie de conséquence une « immunoglobuline monoclonale » n'a rien de pathologique en soi. Ce qui est pathologique c'est que la multiplication des cellules

produisant une immunoglobuline se poursuive, au lieu de revenir à l'état de base, permettant par exemple, après une vaccination, le maintien à long terme d'un taux d'anticorps protecteur. Ce caractère pathologique peut se tra-

* Service hématologie adultes, hôpital Necker-Enfants malades, 75743 Paris Cedex 15 ; Courriel : varet@necker.fr

duire par l'apparition d'un « pic » à l'électrophorèse des protéides. Cela signifie que la quantité d'anticorps produite par le clone est suffisamment importante pour devenir visible au sein de la « courbe de Gauss » de migration des autres immunoglobulines. Néanmoins une immunoglobuline monoclonale peut être présente en quantité excessive, sans pour autant être décelable à l'électrophorèse des protéides. Le prototype de cette situation est la maladie chronique des agglutinines froides où l'activité auto-anticorps de l'immunoglobuline confirme qu'il s'agit bien d'un anticorps actif (malheureusement contre un antigène du soi) (v. page 40).

COMMENT METTRE EN ÉVIDENCE LE CARACTÈRE « MONOCLONAL » ?

Le critère « clinique » de clonalité est la présence au niveau d'un « pic » identifié à l'électrophorèse d'un seul type de chaîne lourde et d'un seul type de chaîne légère. Cela peut être démontré à l'aide de l'immunofixation, technique facile à mettre en œuvre, mais relativement grossière, ou de l'immuno-électrophorèse ou de l'*immunoblot*, techniques plus performantes mais plus délicates.

SUR QUOI SUSPECTER UNE IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE ?

L'examen de base est l'électrophorèse des protéides sériques. Cet examen tend à devenir routinier et la technologie s'est beaucoup affinée. Par conséquent les laboratoires décèlent de plus en plus souvent de petits « pics » au niveau de la courbe de Gauss des γ -globulines où migre la majorité des anticorps. Comme la nomenclature de la Sécurité sociale autorise tout laboratoire qui met en évidence une telle anomalie à réaliser une immunofixation ou une immuno-électrophorèse, les découvertes d'immunoglobulines monoclonales se multiplient et sont sources de consultations spécialisées de plus en plus fréquentes.

À l'inverse, l'électrophorèse des protéides est plus difficile à interpréter dans les autres zones de migration où l'on peut rencontrer aussi des immunoglobulines, puisqu'elles peuvent migrer jusqu'aux α 2-, voire α 1-globulines. Deux écueils peuvent être rencontrés :

- prendre pour une immunoglobuline monoclonale une autre protéine homogène en excès ; ce peut être le cas au niveau des α 2-globulines de l'haptoglobine (augmentée en cas d'inflammation), au niveau des β 1-globulines de la sidérophiline (augmentée en cas de carence martiale) ;
- ne pas penser à une immunoglobuline monoclonale (plus souvent IgA ou IgM que IgG) devant une augmentation étroite des α 2-globulines ou des β -globulines.

La prescription de l'électrophorèse des protéides sériques devrait se limiter à des indications bien précises (accélération de la vitesse de sédimentation sans syndro-

me inflammatoire, anomalie de l'hémogramme à type d'insuffisance de production, circonstances cliniques suggérant l'existence d'un déficit immunitaire, bilan d'une pathologie lymphoïde ou auto-immune). En effet la découverte d'une immunoglobuline monoclonale chez une personne bien portante est régulièrement la source d'inquiétudes souvent inutiles.

IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE ET MALIGNITÉ

Comme on l'a vu, une immunoglobuline monoclonale n'est pas synonyme de malignité. On distingue schématiquement trois niveaux pathologiques d'immunoglobulines monoclonales (v. page 18).

1. Une immunoglobuline monoclonale clairement identifiable mais qui va disparaître spontanément. Elle peut résulter de l'expansion excessive mais toujours régulée d'un clone plasmocytaire. Cela s'observe au cours d'infections virales, notamment chez les patients immunodéprimés et lors de la reconstitution immunitaire après greffe de cellules lymphoïdes autologues ou allogéniques.

2. Une immunoglobuline monoclonale dont le taux reste stable sans critère de malignité lympho-plasmocytaire. C'est le cas des immunoglobulines monoclonales « bénignes » ou « isolées ». Ces adjectifs ont l'avantage d'être rassurants pour les patients. C'est là un point très important compte tenu de la fréquence de ce problème. Cette fréquence augmente avec l'âge, témoignant simplement du fait que la probabilité d'une erreur génétique acquise dans un clone lymphoïde augmente avec la durée de vie. Pour autant, cette population clonale est, d'un point de vue biologique fondamental, « maligne » puisque le clone lympho-plasmocytaire continue à se reproduire en l'absence de stimulus antigénique. Le suivi à long terme montre que plus le temps passe, plus la probabilité augmente qu'une immunoglobuline monoclonale isolée évolue vers une hémopathie maligne. Cela résulte de la probabilité qui croît avec le temps de la survenue d'une nouvelle mutation pathogène dans le clone lympho-plasmocytaire.

3. La maladie maligne avec immunoglobuline monoclonale. Qu'il s'agisse de myélome, de maladie de Waldenström, de lymphome, de leucémie lymphoïde chronique, la maladie est définie par des critères anatomocliniques, élaborés par consensus international. L'existence de symptômes cliniques ou biologiques, conséquences de l'expansion tumorale (anémie, tumeur perceptible, lyse osseuse, hypercalcémie) est facile à appréhender, mais il existe une zone d'incertitude lorsque la maladie est définie seulement par un chiffre biologique. Ainsi on parle, en suivant la définition internationale, de myélome stade I lorsque la plasmocytose médullaire est supérieure à 10 % et d'immunoglobuline monoclonale bénigne ou isolée

lorsqu'elle est inférieure à 10 %. Cela permet une homogénéisation des pratiques, mais ne conduit pas à des attitudes différentes puisque dans un cas, comme dans l'autre, la surveillance régulière est la seule sanction.

ET LES URINES ?

La célèbre « protéinurie de Bence-Jones » a la vie dure. Elle continue à être prescrite largement et à être utilisée dans les commentaires de certains laboratoires. Cette « protéinurie thermosoluble » a été très utile quand il n'y avait pas d'autre moyen de détecter la présence de chaînes légères en excès dans les urines. Actuellement plus personne ne devrait utiliser cette technique physico-chimique grossière qui passe à côté de protéinuries à chaîne légère peu abondantes, ou de protéinuries à chaîne légère non thermosolubles.

Le comble de la dérive terminologique est de parler de protéinémie de Bence-Jones devant une immunoglobuline monoclonale sérique !

Ce qu'il faut donc prescrire, c'est une électrophorèse des protéines urinaires et, si celle-ci montre un « pic », faire une immuno-électrophorèse ou une immunofixation pour préciser s'il s'agit d'une immunoglobuline monoclonale entière (prévisible lorsqu'il existe une protéinurie non sélective chez un patient ayant une immunoglobuline monoclonale dans le sérum) ou d'une chaîne légère libre, soit κ , soit λ . En effet, la présence de traces de chaînes légères libres κ et λ dans les urines n'est pas pathologique. Ce qui est pathologique, c'est la présence en excès d'une seule catégorie de chaîne légère.

SUR QUOI SURVEILLER UNE IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE ?

La surveillance doit se baser sur l'électrophorèse des protides (ou la protéinurie à chaîne légère). La fiabilité de la mesure du « pic » à l'électrophorèse des protides dépend des laboratoires, mais elle est relativement facile à contrôler à partir du profil d'intégration et de la connaissance du taux des protides totaux.

Il est malheureusement fréquent de voir les immunoglobulines monoclonales suivies à partir d'un « profil

EN PRATIQUE

Une immunoglobuline monoclonale se suit sur l'électrophorèse des protides et (ou) la mesure de la protéinurie à chaînes légères

protéique » ou un dosage dit spécifique des immunoglobulines G, A ou M. Ces techniques sont globalement moins adaptées car elles mesurent non seulement l'immunoglobuline monoclonale mais aussi les immunoglobulines polyclonales constituées de la même chaîne lourde. D'autre part, le dosage « spécifique » des immunoglobulines est essentiellement adapté pour les petites quantités, et il est source d'erreur lorsque le taux de l'immunoglobuline monoclonale est important. Quant à l'immunofixation et à l'immuno-électrophorèse, elles n'ont aucune valeur quantitative et n'ont donc pas à être répétées si la nature de l'immunoglobuline monoclonale est bien identifiée.

FAUT-IL FAIRE UN MYÉLOGRAMME CHEZ TOUT PATIENT AYANT UNE IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE ?

En théorie, c'est indispensable pour distinguer l'immunoglobuline monoclonale bénigne ou isolée du myélome ou de la maladie de Waldenström. Cela conduirait toutefois à faire cet examen chez 10 % des personnes de plus de 80 ans... En pratique, il est donc raisonnable de moduler les indications devant une immunoglobuline monoclonale cliniquement, biologiquement et radiologiquement isolée.

Chez un sujet de moins de 70 ans, l'indication du myélogramme est indiscutable, sauf s'il s'agit d'une minuscule immunoglobuline monoclonale totalement isolée et sans diminution des immunoglobulines polyclonales.

Chez un sujet de plus de 70 ans et surtout au-delà de 80 ans, on peut être plus économe de ce geste, se limiter dans un premier temps à une surveillance de l'électrophorèse des protides et des autres données biologiques de base (hémogramme, créatinine, calcémie), et n'envisager le myélogramme que si le taux de l'immunoglobuline s'élève de façon significative (+ 50 %) ou que d'autres anomalies biologiques apparaissent.

LES PROGRÈS

Ils sont détaillés dans les différents articles de cette monographie et portent, comme pour beaucoup d'hémopathies malignes actuellement (v. page 31) :

- sur la meilleure identification des facteurs de pronostic; ainsi, dans le myélome une nouvelle classification internationale à visée pronostique a été élaborée qui va probablement progressivement remplacer la classification traditionnelle dite de Durie et Salmon;
- sur l'apparition de nouvelles molécules, dont l'action est découverte soit par hasard (thalidomide), soit grâce à la recherche de modes d'actions « ciblés » (Velcade [bortezomib] ou le Revlimid [lénalidomide]). ■