

Diagnostic et suivi biologiques des immunoglobulines monoclonales

P.-Y. Lovey, E. Dayer, R. Zenhäusern et M. Stalder, Consilia, Sion

La présence d'une immunoglobuline (Ig) monoclonale dans le sérum est le témoin d'un clone de lymphocytes B, dont l'évolution est très variable. Dans une grande série américaine, les gammopathies monoclonales de signification indéterminée (MGUS) représentaient 56%, les myélomes 18%, les lymphomes 5%, les myélomes 'smoldering' 4%, les plasmocytomes 3%, les leucémies chroniques et les Waldenström chacun 3%.

La synthèse d'Ig par un lymphocyte B donné, entraîne une prolifération excessive d'une Ig d'aspect monoclonal que l'on peut distinguer des autres Ig polyclonales. En pratique, la monoclonalité, est démontrée par la restriction de charge et d'isotypie (type de chaîne légère et lourde).

ELECTROPHORÈSE DES PROTÉINES SÉRIQUES (SPE)

La SPE sépare les différents composants du sérum selon leur charge et leur taille sur un support d'agarose. Une Ig monoclonale focalise une bande étroite généralement dans les γ -globulines, rarement les α_2 - ou β -. Cependant, la sensibilité de la SPE est insuffisante et une bande focalisée ne définit pas nécessairement une Ig monoclonale (pièges d'interprétation). Ainsi, dans la pratique, la SPE est souvent remplacée par l'immunofixation qui a une meilleure valeur prédictive négative.

DOSAGE DES IG PAR NÉPHÉLOMÉTRIE (N)

La N permet une mesure quantitative de l'Ig concernée. Les résultats obtenus par cette méthode sont dépendants de l'antisérum utilisé ainsi que du type d'appareil (suivi à réaliser par le même laboratoire).

IMMUNOFIXATION (IFE)

L'IFE comprend une étape de séparation électrophorétique suivie d'une incubation avec des antiséras anti-Ig humains, spécifiques de chaîne lourde ou légère. Une bande dense, focalisée, se distinguant de la précipitation des Ig polyclonales, est caractéristique d'une Ig monoclonale.

ANALYSE QUANTITATIVE DES CHAÎNES LÉGÈRES (CL) LIBRES SÉRIQUES PAR IMMUNOASSAY (FREELITE™)

Cette analyse utilise des anticorps dirigés contre des épitopes des CL, cachés dans les Ig intactes et quantifie les CL kappa et lambda libres (CL non liées aux Ig intactes). Sa limite de détection est à 0,5-1 mg/L. Un rapport kappa libres/lambda libres s'écartant des intervalles de référence (IR) (0,3-1,2) et des valeurs de kappa libres (3,3-19,4 mg/L) ou de lambda libres (5,7-26,3 mg/L) excédant les IR, caractérisent une monoclonalité. Les concentrations de CL libres polyclonales sont élevées dans certaines maladies autoimmunes (lupus) et dans des maladies inflammatoires chroniques (sarcoïdose, tuberculose). Dans ces cas, les CL libres (CLL) sont élevées mais le rapport kappa/lambda reste normal.

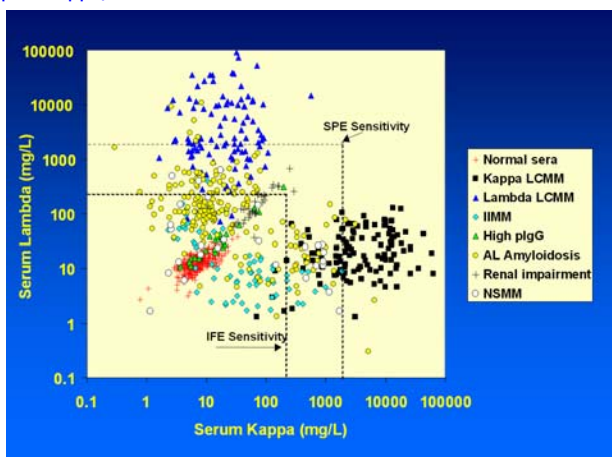


Figure 1: Sensibilité de détection des Ig par les différentes méthodes

UTILITÉ CLINIQUE DU DOSAGE DES CLL, FREELITE™

Le dosage des CLL est utile pour le diagnostic des Ig monoclonales, en particulier des formes non détectées à l'IFE, ainsi que pour le monitoring de la maladie résiduelle. Il a une valeur pronostique dans le MGUS.

MGUS: Un rapport kappa libres/lambda libres anormal est un facteur pronostique de progression, indépendant des autres facteurs. La combinaison de ce rapport avec le taux et le type d'Ig monoclonale, permet une stratification du risque de progression [2]. Le groupe à faible risque (Ig monoclonale < 15 g/L, sous-type IgG et rapport kappa libres/lambda libres dans les IR) a seulement 5 % de risque de progression à 20 ans, versus 58 % pour le groupe à haut risque (Ig monoclonale > 15g/L, sous-type non IgG et rapport kappa libres/lambda libres anormal).

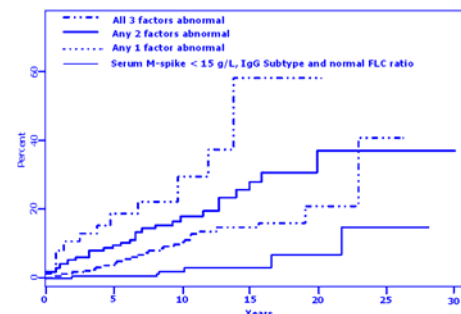


Figure 2: Risque de progression en myélome des MGUS selon un modèle de stratification du risque incluant le rapport kappa libres/lambda libres

Amyloïdose AL: L'Ig monoclonale n'est pas détectable dans environ 20 % des cas. Le dosage des CLL est élevé dans 95 % des cas. Il permet aussi une évaluation plus précise de la réponse au traitement.

Myélome à chaînes légères: La valeur diagnostique des CLL est aussi bonne que l'IFE urinaire. Le diagnostic et la détection de la récurrence peuvent être plus précoces et le monitoring de la réponse plus précis, le seuil de détection étant inférieur au seuil rénal.

Myélome non-sécrétant (1-5 % des myélomes): L'Ig monoclonale n'est pas détectable dans le sérum et les urines avec les méthodes usuelles. Le diagnostic repose jusqu'ici sur les critères cliniques et la biopsie ostéoméduillaire. Le dosage sérique des CLL est anormal dans environ 75 % des cas et permet le diagnostic [1].

Myélome à chaînes lourdes: Bien que 83 % des patients avec myélome multiple produisent une Ig monoclonale complète, la plupart (95 %) ont aussi des taux anormaux de CL libres. La réponse au traitement peut être mieux évaluée car le taux de CL libres diminue plus rapidement que celui de l'Ig monoclonale du fait de leur courte demi-vie. De plus, le dosage permet un meilleur monitoring de la maladie résiduelle chez les patients dont l'IFE s'est normalisée. Un rapport kappa libres/lambda libres anormal est prédictif d'une récurrence précoce et d'une moins bonne survie.

MATÉRIEL ET TARIF DE L'ANALYSE FREELITE™

7,5 mL de sang natif ou sérum (Monovette® brune):
Tarif LA: 8323.00, 8323.01: CHF 50.00 pour chacun.

RÉFÉRENCES

- [1] M Drayson et al. Serum free light-chain measurements for identifying and monitoring patients with nonsecretory multiple myeloma. Blood 2001;97:2900-2902
- [2] SV Rajkumar et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. Blood 2005;106:812-817.

PERSONNES DE CONTACT

Dr Pierre-Yves Lovey pyves.lovey@consilia-sa.ch
Dr Eric Dayer eric.dayer@consilia-sa.ch
Dr Reinhard Zenhäusern reinhard.zenhaeusern@consilia-sa.ch
Dr Michèle Stalder michele.stalder@consilia-sa.ch

DEMANDE D'ANALYSES ET TRANSPORT

CONSILIA Laboratoires et Conseils Médicaux SA

Tél.: 0848 603 603