

Diagnostiquer une protéine monoclonale

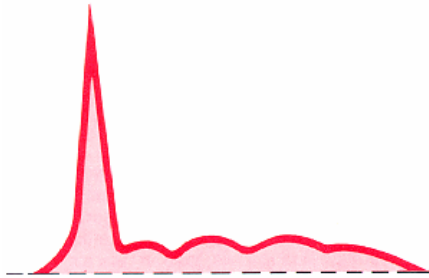
Le diagnostic et le traitement du myélome, de la maladie de Waldenstrom seront traités dans l'enseignement intégré d'hématologie

Le chapitre présenté ici concerne simplement le diagnostic d'une immunoglobuline monoclonale.

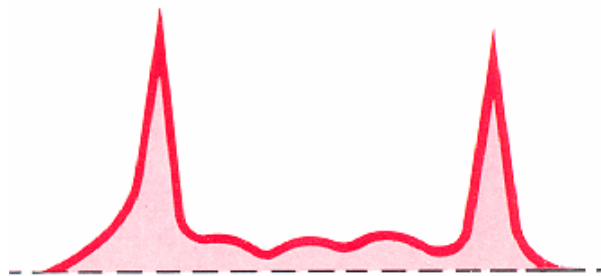
Rappel nosologique : le concept d'immunoglobuline monoclonale

Les immunoglobulines, réponse humorale de défense immunologique, sont par définition hétérogènes résultat sécrétoire de multiples clones plasmocytaires (avec plusieurs niveaux d'hétérogénéité : allotypique, isotypique, idiotypique). L'évaluation basale des immunoglobulines est permise par l'électrophorèse des protéines. L'électrophorèse des protéines est un examen de pratique courante, dont les résultats sont exprimés de trois façons : le gel de migration, le tracé produit à partir du gel et le dosage des diverses protéines.

Electrophorèse normale



Immunoglobuline monoclonale



A l'hétérogénéité des Immunoglobulines normales, " polyclonales ", s'oppose l'homogénéité des Immunoglobulines monoclonales, qui possèdent toutes la même chaîne lourde, la même chaîne légère, les mêmes déterminants idiotypiques, la même spécificité anticorps. Cette homogénéité structurale se traduit par une identité de charge électrique, responsable de l'apparition d'une bande étroite (pic) en électrophorèse. Ce pic, mesurable, permet d'apprécier la quantité d'Immunoglobuline monoclonale L'aspect qualitatif repose sur l'immuno-électrophorèse (ou immuno-fixation).

Une situation particulière correspond à la sécrétion exclusive de chaînes légères monoclonales (à la différence de la sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale complète) dont la détection peut échapper à l'examen électrophorétique.

Les immunoglobulines étant le fruit de l'activité plasmocytaire, la notion de protéine monoclonale évoque l'existence d'un clone plasmocytaire monoclonal. Cette notion n'est pas obligatoirement de caractère malin : à côté des immunoglobulines monoclonales témoins d'un myélome, d'une maladie de Waldenstrom existent des

immunoglobulines monoclonales d'accompagnement (cancer, maladie inflammatoire ou suppuration chroniques ...), des immunoglobulines monoclonales isolées (sujets âgés).

Circonstances de diagnostic = circonstances de demande de réalisation d'une électrophorèse des protéines

- Bilan d'un syndrome inflammatoire (voir cours spécifique)
 - ⇒ L'électrophorèse des protéines fait partie des moyen biologiques de caractérisation d'un état inflammatoire, quelque soit le motif clinique d'exploration (altération de l'état général, fièvre prolongée ...). A noter : l'électrophorèse des protéines est souvent demandée devant une accélération de la Vitesse de Sédimentation car permettant soit de confirmer la réalité d'un syndrome inflammatoire (hyper alpha2) soit de rattacher l'accélération de la Vitesse de Sédimentation à une hypergammaglobulinémie.
- Suspicion d'hémopathie
 - ⇒ L'électrophorèse des protéines est légitime lorsque un myélome (prolifération clonale maligne de plasmocytes), une hémopathie lymphoïde (leucémie lymphoïde, maladie de waldenstrom) sont suspectés. Les circonstances cliniques sont parfois évocatrices (douleurs osseues, hypercalcémie ... en particulier pour le myélome; adénopathies et splénomégalie pour les hémopathies lymphoïdes, cytopénie dans tous les cas)
- Suspicion de syndrome d'hyperviscosité
 - ⇒ L'électrophorèse des protéines est indiquée exceptionnellement devant des circonstances cliniques qui évoqueront un état d'hyper-viscosité : troubles neurologiques, hémorragie oculaire, insuffisance cardiaque), voire devant une hyperprotidémie (hors contexte de déshydratation).

La démarche diagnostique débute avec l'interprétation des résultats de l'électrophorèse avec trois alternatives anormales:

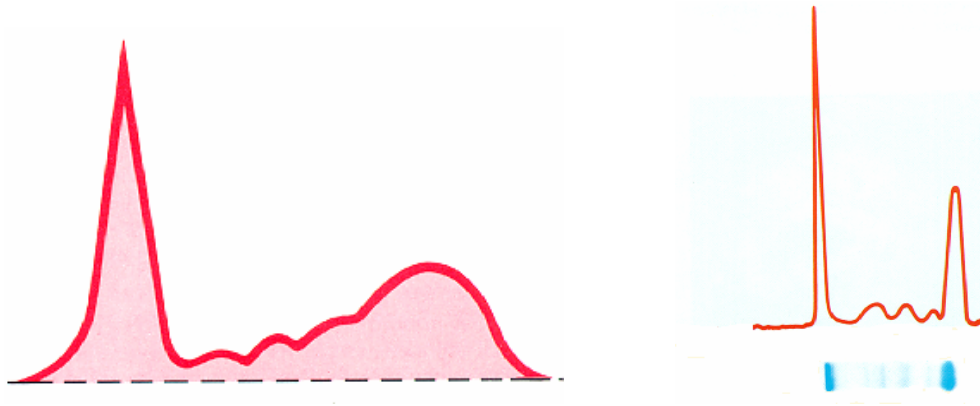
- * taux de gammaglobuline > 16 g/l = hypergammaglobulinémie
- * présence signalée d'emblée d'une immunoglobuline monoclonale
- * cas particulier de l'hypogammaglobulinémie

• L'hypergammaglobulinémie peut correspondre à deux situations :

- ⇒ l'hypergammaglobulinémie est en dôme sur le profil électrophorétique : c'est une anomalie polyclonale, c'est-à-dire que l'augmentation constatée est due à celles additionnées de nombreuses immunoglobulines différentes. Elle relève de causes très diverses : pathologie infectieuse aiguë ou chronique, pathologie parasitaire, pathologie des complexes immuns, cirrhose, etc.... A noter que l'immunoélectrophorèse est le plus souvent inutile devant un tel profil électrophorétique qu'elle ne ferait que confirmer.
- ⇒ l'hypergammaglobulinémie est en pic étroit sur l'électrophorèse : c'est probablement une anomalie monoclonale due à l'augmentation d'une seule immunoglobuline. Elle implique absolument la confirmation par l'immunoélectrophorèse et pose un problème hématologique important qui se résume ainsi : s'agit-il d'une hémopathie lymphoïde maligne, d'une immunoglobuline monoclonale d'accompagnement ou d'une immunoglobuline monoclonale isolée dite bénigne.

Hypergammaglobulinémie
polyclonale

Hypergammaglobulinémie
monoclonale



- la présence signalée d'une immunoglobuline monoclonale (qu'elle soit intégrée ou non à une hypergammaglobulinémie) rejoint la situation précédente).
- la constatation d'un hypogammaglobulinémie pose le problème de son étiologie. Cet état peut correspondre à l'existence d'un clone plasmocytaire sécrétant uniquement des chaînes légères monoclonales (clone dont le retentissement médullaire provoque l'hypogammaglobulinémie). Cet état correspondant toujours à une situation de malignité.

Diagnostic différentiel : tous les pics électrophorétiques ne sont pas des immunoglobulines monoclonales.

Toute augmentation du taux d'une globuline isolément des autres peut donner un pic électrophorétique à base étroite et donc être une cause d'erreur avec une immunoglobuline monoclonale.

Selon sa situation, le pic évoque :	
alpha 2 globuline	Fibrine / syndrome inflammatoire
béta globuline (béta 1)	Elévation de la sidérophiline (ne faire une immuno-électrophorèse que si le bilan martial est normal)
béta : gamma (béta 2)	Immunoglobuline monoclonale (faire une immuno-électrophorèse)

Pratique

- ◆ Immuno-électrophorèse : démonstration de la nature monoclonale et mise en évidence du type de l'immunoglobuline.

Il est inutile de la demander quand

- * l'électrophorèse est normale
- * il existe une hypergammaglobulinémie polyclonale

Nota : un pic monoclonal se surveille par l'électrophorèse standard (aspect quantitatif)

Indications de l'immuno-électrophorèse
pic étroit à l'électrophorèse standard
hypogammaglobulinémie
Absence d'indications de l'immuno-électrophorèse
électrophorèse normale
hyperagammaglobulinémie polyclonale
pic monoclonal connu

- ◆ Discussion : hémopathie maligne ou probabilité de bénignité
Un certain nombre d'arguments cliniques et para-clinique sont à relever pour orienter le diagnostic.

En faveur d'une hémopathie maligne
Lésions osseuses
Insuffisance rénale
Adénopathies / splénomégalie
Altération de l'état général
Hypercalcémie
Cytopénie
En faveur d'une immunoglobuline monoclonale bénigne
Modicité du taux (< 30 g / Ig G, < 20 g / Ig A ou Ig M
Non diminution des autres immunoglobulines
Absence de signes cliniques, biologiques, rdiologiques
Stabilité du pic