

# Chaînes légères libres d'immunoglobulines et gammopathies

## Utilité du dosage dans le sérum

Denis Rivier

Médecin-consultant, Laboratoire Meditest SA, Vevey; anciennement maître d'enseignement et de recherches au département de biochimie de la faculté de biologie et médecine de l'Université de Lausanne

### Quintessence

- Pour le suivi des gammopathies monoclonales, la recherche de chaînes légères libres d'immunoglobulines dans les urines (anciennement protéine de Bence-Jones) a été remplacée par leur dosage dans le sérum.
- La mise au point d'un dosage sensible des chaînes légères libres d'immunoglobulines (CLL) kappa ( $\kappa$ ) et lambda ( $\lambda$ ) dans le sérum a permis de montrer que, dans les conditions physiologiques, les lymphocytes de la lignée B produisent des traces de CLL qui sont filtrées à travers le glomérule rénal puis réabsorbées par le tubule proximal.
- Le rapport  $\kappa/\lambda$  des CLL est altéré dans les gammopathies monoclonales malignes (myélome, Waldenström notamment), normal dans les gammopathies monoclonales de signification indéterminée (MGUS). Vu la demi-vie de vie courte (quelques heures) des CLL dans le sérum, leur dosage permet d'apprécier rapidement l'effet d'un traitement et de dépister une rechute.
- Lors de stimulation généralisée des lymphocytes B (maladies autoimmunes, infectieuses), les CLL sont augmentées mais le rapport  $\kappa/\lambda$  reste normal (gammopathies polyclonales). Le dosage des CLL est indiqué pour le suivi de certaines affections (lupus érythémateux). Une altération du rapport  $\kappa/\lambda$  permet de détecter une évolution monoclonale de la gammopathie.

### Introduction

Les connaissances actuelles sur les immunoglobulines, leur structure (chaînes lourdes plus chaînes légères réunies par des ponts S-S) et leur comportement dans les conditions physiologiques et pathologiques, ont été établies en analysant l'urine et le sérum de patients souffrant de myélome multiple ou de la maladie de Waldenström par des méthodes immunologiques, électrophorétiques et immunoélectrophorétiques (immunofixation). La découverte que les chaînes légères des immunoglobulines pouvaient être trouvées à l'état libre dans l'urine (protéine de Bence-Jones) et dans le sérum a été possible grâce à ces techniques. La mise au point du dosage par immunonéphélométrie des chaînes légères libres (CLL) dans le sérum a permis de montrer que dans l'évolution des maladies prolifératives des lymphocytes de la lignée B, un excès kappa ( $\kappa$ ) ou lambda ( $\lambda$ ) (rapport  $\kappa/\lambda$  altéré) était de mauvais pronostic et permettait de différencier les gammopathies monoclonales malignes (myélome, Waldenström) des gammopathies de signification indéterminée (MGUS).

Dans les gammopathies polyclonales (maladies autoimmunes, infectieuses), un excès des CLL  $\kappa$  et  $\lambda$  (rapport  $\kappa/\lambda$

conservé) est observé qui jouerait un rôle dans le processus inflammatoire. L'intérêt de les doser est discuté. Les chaînes légères libres peuvent être toxiques. En fonction de leur concentration et de leur structure, cette toxicité est limitée au rein ou systémique (amyloïdose).

### Méthodologie

Dans le myélome multiple, autrefois appelé *mollietes ossium* [1, 2], le test thermique (tab. 1) a permis vers 1850 de mettre en évidence dans l'urine les protéines de Bence-Jones qui se sont révélées plus tard être des chaînes légères libres d'immunoglobulines (CLL).

Le test thermique, peu fiable, est actuellement remplacé (150 ans plus tard!) par un dosage immunochimique. Celui-ci a le grand avantage de pouvoir se pratiquer aussi dans le sérum grâce au développement par Bradwell et coll. [3] d'antisérums contenant des anticorps dirigés uniquement contre des déterminants cachés des chaînes légères (fig. 1). Ceux-ci sont accessibles seulement lorsque les chaînes légères sont à l'état libre (c'est-à-dire non liées aux chaînes lourdes comme dans l'immunoglobuline intacte). Cette technique sensible (de l'ordre de grandeur du mg/l) permet l'étude de la production et de la clairance rénale des CLL dans les conditions physiologiques et pathologiques.

La séparation sur gel d'agar dans un tampon alcalin des protéines sériques soumises à un champ électrique (électrophorèse) en albumine et globulines alpha, bêta, gamma est suivie d'une analyse densitométrique des différentes fractions formant un profil. Celle-ci permet de quantifier une production monoclonale d'immunoglobulines (gammopathie monoclonale), lorsque celle-ci se présente sous forme d'un pic à base étroite qui déforme le profil habituel des globulines (fig. 2).

Les combinaisons des techniques d'électrophorèse et d'immunoprécipitation, mises au point par Grabar en 1953 (immunoélectrophorèse) et Wilson en 1964 (immunofixation), ont été appliquées à l'étude de l'urine et du sérum de patients souffrant de gammopathies. Dans les

Tableau 1

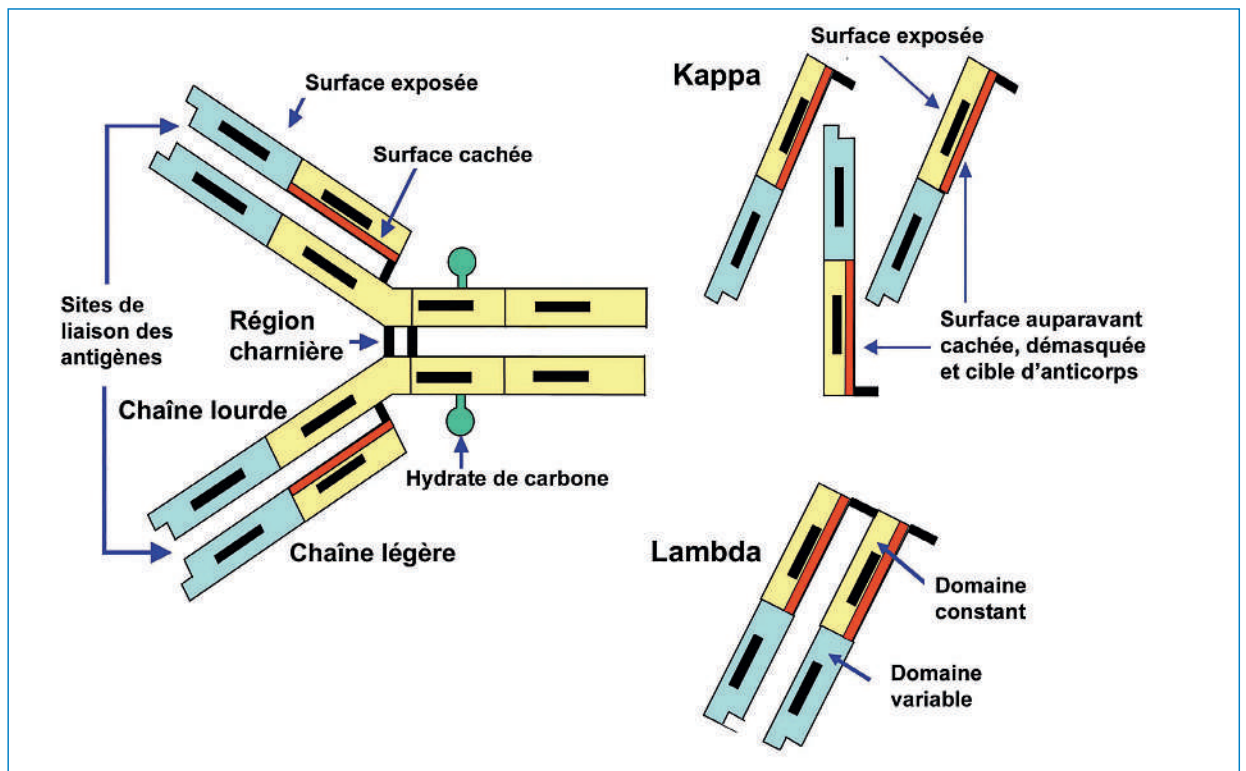
Propriétés thermiques de la protéine de Bence-Jones.

Constituant urinaire	Traitement thermique des urines	
	40 à 60 °C	Ebullition
Albumine	Soluble	Précipite
Protéine anormale (Bence-Jones)	Précipite	Soluble



Denis Rivier

L'auteur ne déclare aucun soutien financier ni d'autre conflit d'intérêt en relation avec cet article.

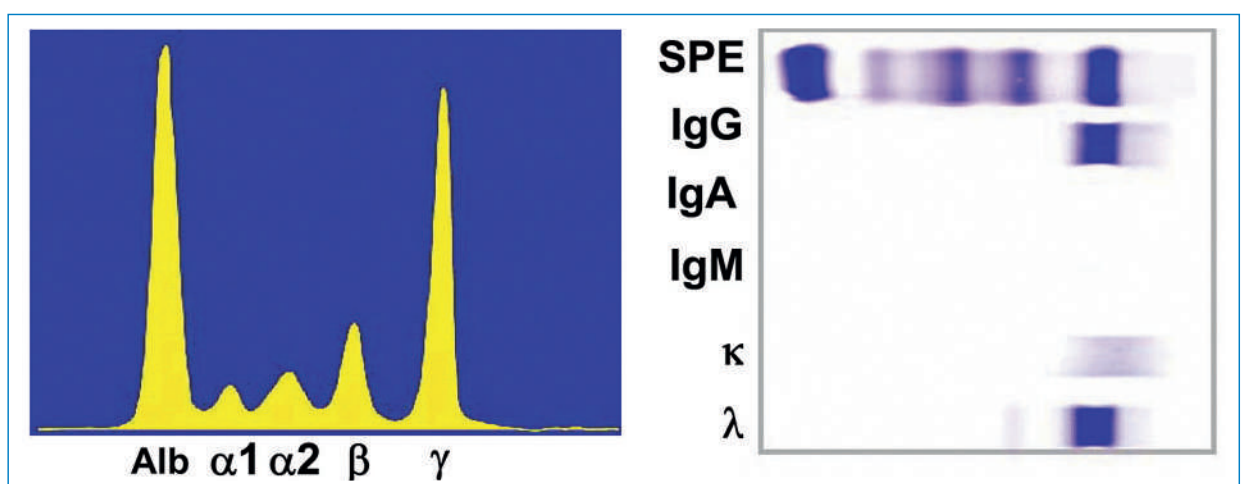


**Figure 1**

Structure moléculaire d'une immunoglobuline.

Structure d'une molécule d'immunoglobuline montrant notamment ses chaînes lourdes et légères.

De la structure des chaînes légères ( $\kappa$ ,  $\lambda$ ) sont représentés notamment les déterminants antigéniques exposés à la surface (surface exposée), communs à la molécule complète et aux chaînes légères libres (CLL), ainsi que les déterminants cachés dans la molécule complète, mais exposés et cibles d'anticorps dans les CLL (surface auparavant cachée, démasquée et cible d'anticorps). Document mis à disposition par A.R. Bradwell, reproduit avec l'autorisation de A.R. Bradwell [4].



**Figure 2**

Electrophorèse et immunofixation d'une protéine monoclonale sérique IgG  $\lambda$ .

A gauche, l'image d'un profil électrophorétique des fractions protéiques sériques albumine (*Alb*) et globulines ( $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ ); un pic à base étroite déforme le tracé des gammaglobulines ( $\gamma$ ).

A droite, l'image d'un gel coloré, support d'une électrophorèse seule (SPE) ou d'une électrophorèse suivie d'immunofixations avec des anticorps anti-chaînes lourdes gamma (*IgG*), alpha (*IgA*), mu (*IgM*), ainsi qu'avec des anticorps anti-chaînes légères kappa ( $\kappa$ ) et lambda ( $\lambda$ ). Une bande monoclonale IgG lambda (correspondant à l'anomalie électrophorétique) est accompagnée d'une trace monoclonale lambda (chaînes légères libres) ainsi que d'une petite quantité d'IgG polyclonales reconnues par les anticorps anti-chaînes légères ( $\kappa$ ,  $\lambda$ ); les IgA et les IgM ne sont pas détectées. Document mis à disposition de A.R. Bradwell par R.A. Kyle and J.A. Katzmann, reproduit avec l'autorisation de A. R. Bradwell [4].

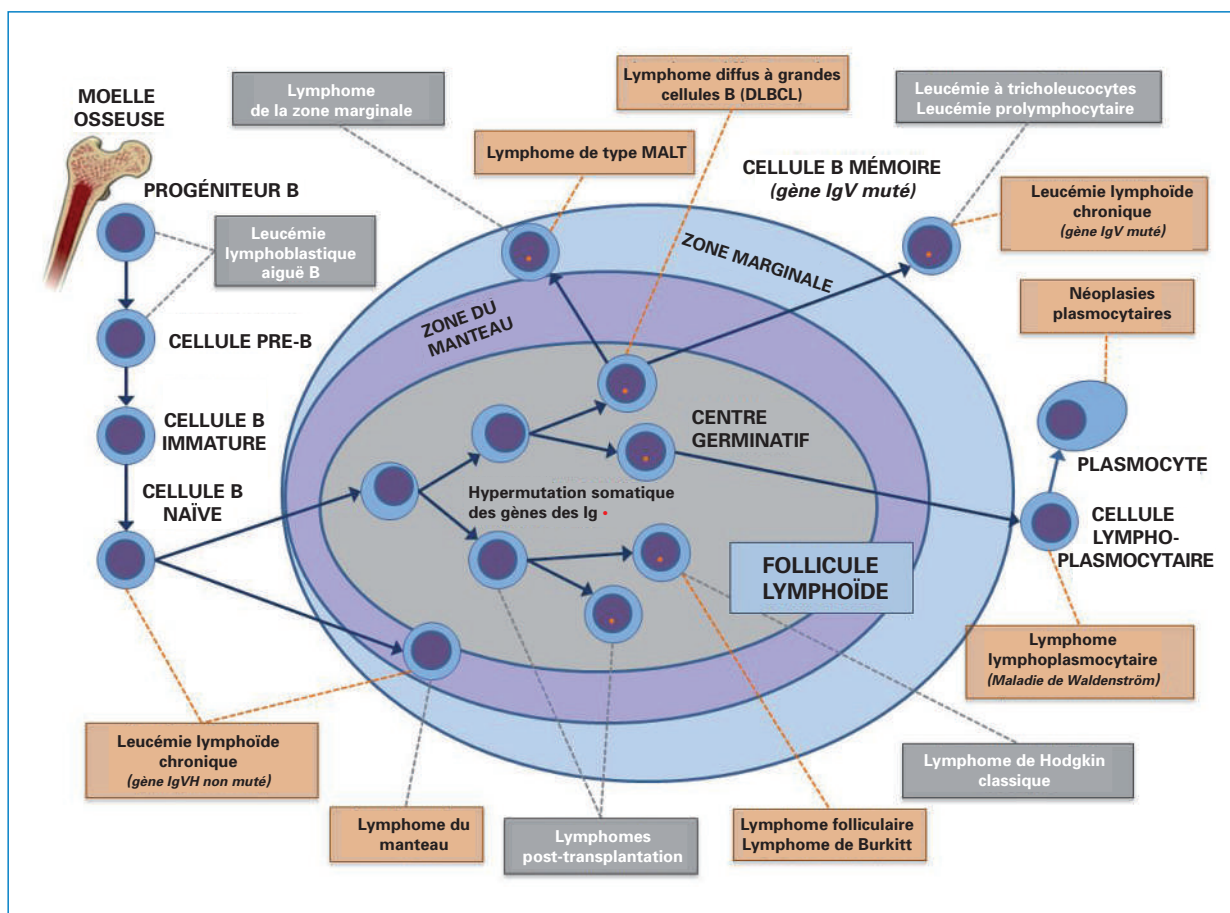


Figure 3

Développement de la lignée lymphocytaire B et origine présumée des néoplasies B.

En rouge, types de néoplasies dans lesquels une production de chaînes légères libres monoclonales a pu être mise en évidence [4].

Ig: immunoglobuline, MALT: mucosa-associated lymphoid tissue, DLBCL: diffuse large B-cell lymphoma. Schéma d'après Schmidt PM, Cornu P, Angelillo-Scherrer A. Bases physiopathologiques en Hématologie générale, 2011, www.2bib.ch/hemato, reproduit avec l'autorisation des auteurs.

cas de gammopathies monoclonales (fig. 2), l'anomalie réagit avec les anticorps anti-kappa ou anti-lambda.

### Métabolisme normal et pathologique des chaînes légères libres d'immunoglobulines

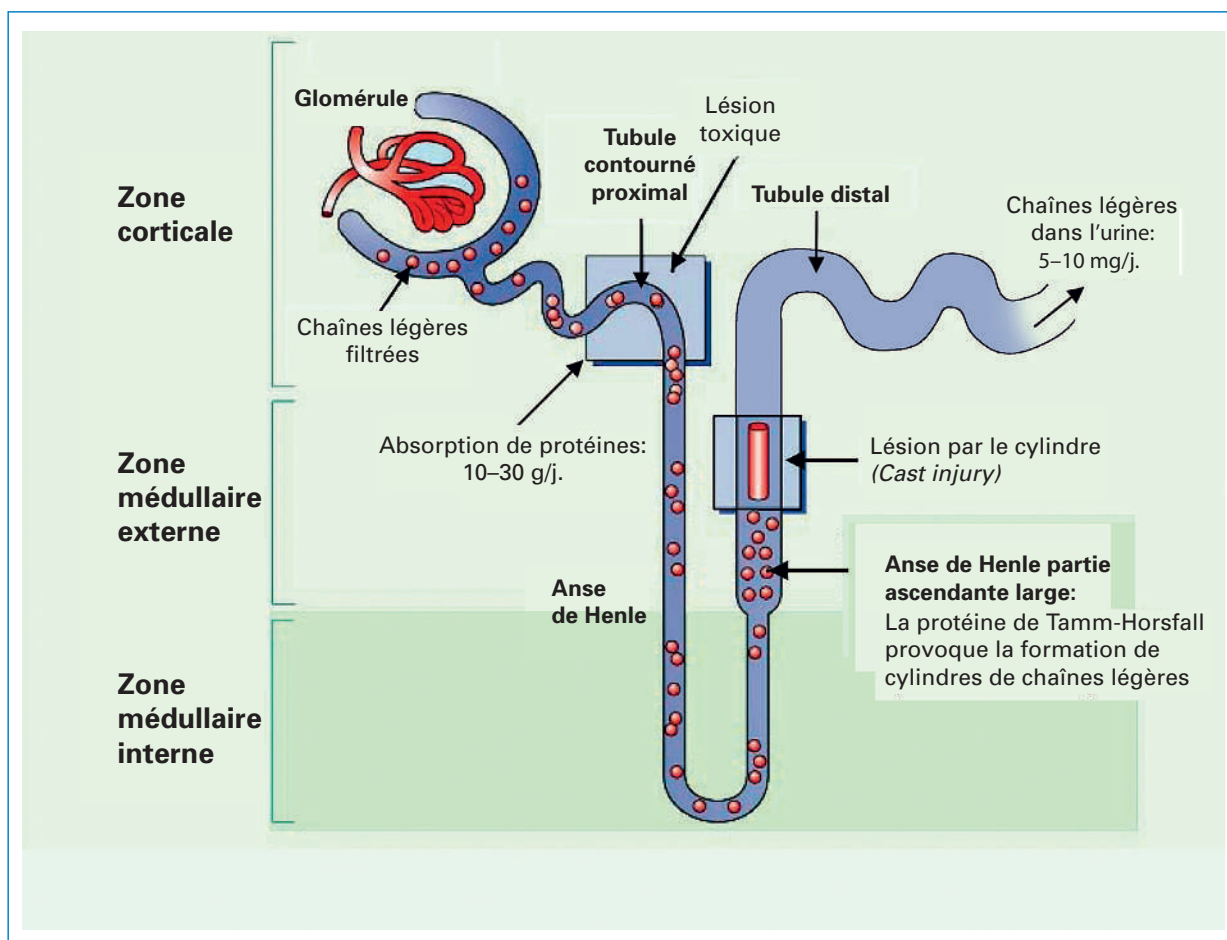
Il a été établi que les CLL étaient principalement sécrétées par le plasmocyte normal mais aussi par d'autres cellules de la lignée B (*cellules lymphoplasmocytaires*, lymphocytes naïfs, activés et mémoire). Ces cellules (fig. 3) synthétisent un excès de chaînes légères par rapport aux chaînes lourdes; elles expriment à leur surface ou sécrètent des immunoglobulines complètes (chaînes légères plus lourdes liées par des ponts S-S) et sécrètent des petites quantités de CLL [4].

Les CLL, de PM 25 ou 50 kDa selon qu'elles sont monomériques (généralement kappa) ou dimériques (généralement lambda), sont filtrées à travers le glomérule en même temps que l'albumine et des protéines de faible poids moléculaire. Dans le tubule proximal, ces protéines sont reconnues par le couple mégaline-cubuline (récepteurs de surface des cellules épithéliales), internalisées puis dégradées (fig. 4). De ce mécanisme de clairance rénale résulte une demi-vie sérique des chaînes légères libres très courte (entre 2 et 6 heures) qui contraste avec

la demi-vie sérique de 5 à 6 jours des IgM, IgA et IgG3 (éliminées par pinocytose dans toutes les cellules nucléées) ou même de 20 à 21 jours des IgG1, IgG2 et IgG4 (partiellement recyclées après internalisation du récepteur de Brambell dans les cellules endothéliales). La présence de traces de chaînes légères dans les urines normales résulte non pas de la filtration glomérulaire mais probablement d'une sécrétion tubulaire distale, et éventuellement uréthrale [4].

### Pourquoi doser les chaînes légères libres dans le sérum plutôt que dans l'urine?

Comme on l'a vu précédemment, les CLL ont été découvertes dans les urines de patients myélomateux sous forme de protéines de Bence-Jones. Leur recherche systématique dans les urines a été conseillée pour apprécier la gravité du myélome multiple. Leur concentration était évaluée par l'importance du pic monoclonal sur le tracé électrophorétique des protéines urinaires. Actuellement, un dosage immunonéphélométrique dans les urines est aussi possible. Cependant pour des raisons d'interprétation des résultats, le dosage sérique remplace avantageusement le dosage urinaire dans le bilan d'une gammopathie monoclonale. En effet, a) lors d'une lésion sélective du tubule proximal rénal chez un individu qui synthétise des quantités normales de CLL, celles-ci peu-



**Figure 4**

Néphron montrant la filtration, le métabolisme et l'excrétion des chaînes légères libres (CLL).

En même temps que les protéines de faible poids moléculaire, les chaînes légères sont filtrées par le glomérule, totalement réabsorbées et métabolisées par le tubule contourné proximal qui absorbe chaque jour 10 à 30 g de protéines de faible poids moléculaire. Les chaînes légères dans les urines, dont la quantité excrétée est de 5 à 10 mg par jour, proviennent probablement d'une sécrétion dans le tubule distal ou l'urèthre. Une lésion toxique du tubule proximal inhibe l'absorption et le métabolisme des CLL. Une production excessive de CLL peut conduire à la formation, dans la branche ascendante large de l'anse de Henle, de complexes avec la protéine de Tamm-Horsfall (cylindre) qui entraînent une lésion du néphron (lésion par le cylindre).

Ce document a été mis à disposition de A. R. Bradwell par R. Johnson and J. Feehally eds. *Comprehensive clinical nephrology*, Mosby: Page 238, Figure 17a © Elsevier [2003], et reproduit avec l'autorisation de AR Bradwell [4]; les légendes ont été adaptées en français.

vent être augmentées dans les urines (par défaut de dégradation) et normales dans le sérum; b) lors d'une stimulation modérée de la production avec une fonction rénale intacte, la concentration des CLL peut être normale dans les urines et augmentée dans le sérum; c) lorsque la synthèse augmente fortement (par exemple, myélome se péjorant) et la filtration glomérulaire rénale diminue, l'augmentation des CLL s'accroît dans le sérum mais pas dans les urines.

La concentration des CLL dans le sérum est le reflet direct de la production pour autant que la clairance rénale soit normale. *Seul le dosage dans le sérum est recommandé actuellement* pour la mise en évidence d'une stimulation des lymphocytes de la lignée B, apprécier le degré de gravité d'une gammopathie monoclonale et suivre, sous traitement, l'évolution de la maladie proliférative.

#### Hyperproduction des CLL

L'hyperproduction des CLL est le résultat d'une stimulation des lymphocytes de la lignée B. Une stimulation

*polyclonale (rapport kappa/lambda conservé)* des plasmocytes (IgG et IgA) ou des cellules lymphoplasmocytaires (IgM) se voit dans les maladies autoimmunes (lupus érythémateux, syndrome de Sjögren, arthrite rhumatoïde) ou infectieuses (pneumonie, hépatite C chronique). Une *stimulation monoclonale (rapport kappa/lambda altéré)* s'observe dans les proliférations tumorales de lymphocytes de la lignée B (fig. 3) telles que les plasmocytes (myélome multiple ou solitaire, leucémie à plasmocytes) et les cellules lymphoplasmocytaires (maladie de Waldenström), voire des lymphocytes B à un stade moins avancé de différenciation (lymphome du manteau ou folliculaire, leucémie lymphatique chronique, lymphome de Burkitt). Certaines gammopathies monoclonales avec production excessive de chaînes légères sont cause d'amyloïdose systémique, ou associées au *syndrome POEMS (Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal gammopathy, Skin changes)*. Dans ces différentes situations, une augmentation de la concentration de CLL peut être observée dans le sérum.

### Toxicité des CLL

Une concentration sérique suffisamment augmentée de CLL (par exemple dans le myélome), quelles que soient leurs structures, a pour conséquence une *altération de la fonction rénale*: les CLL filtrées en grande quantité saturant le système mégaline-cubuline de l'épithélium tubulaire proximal; les CLL non absorbées se retrouvent alors en partie dans les urines et en partie dans le tubule distal sous forme de cylindres (complexes avec la protéine de Tamm-Horsfall) qui causent la mort du néphron. Les néphrons restants, dans lesquels il y a hyperfiltration des chaînes légères libres en excès dans le sang, sont à leur tour lésés. Il en résulte une insuffisance rénale progressive avec accumulation dans le sang et diminution dans les urines des CLL (fig. 4).

Dans certaines gammopathies monoclonales, la toxicité est systémique car les CLL impliquées ont une configuration moléculaire particulière qui leur confère la propriété de s'autoagréger pour former des fibres (composées de 3 à 6 fibrilles) et constituer ce qu'on appelle l'amyloïde; ces fibres se déposent avec d'autres constituants à l'extérieur des cellules, causent la destruction des tissus et forment une barrière qui empêche les échanges métaboliques entre les secteurs extra- et intracellulaires. Le diagnostic se fait, dans un fragment de biopsie rectale, par coloration au Rouge Congo des dépôts amyloïdes, et par dosage des CLL dans le sérum. Dans cette affection, appelée *amyloïdose AL*, la toxicité de ces chaînes légères libres est *systémique*, altérant la fonction en premier lieu du cœur et des reins mais les dépôts amyloïdes se retrouvent aussi dans les intestins, la peau, les nerfs, etc... Seule une faible proportion de chaînes légères libres (2 à 10%) avec prédominance des fragments variables  $\lambda$  (85% des cas) sont amyloïdogéniques [5, 6].


### Utilité clinique du dosage des chaînes légères libres

Depuis la mise au point du dosage des CLL dans le sérum, le nombre d'études cliniques évaluant ce nouveau paramètre a augmenté de façon exponentielle. Dans les gammopathies monoclonales (myélome plasmocytaire, maladie de Waldenström, amyloïdose), la mesure des CLL et du rapport  $\kappa/\lambda$  fait partie intégrante du bilan initial (*re-*


*cherche de prolifération clonale ainsi que des facteurs de risque d'agressivité clinique*) et du suivi sous ou après thérapie. Pour l'interprétation des résultats, il est important de tenir compte de la fonction rénale (voir plus haut).

Dans certaines gammopathies polyclonales (maladies autoimmunes et infectieuses), les données du dosage des CLL se révèlent intéressantes pour le suivi et le dépistage de complications monoclonales.

### Gammopathies monoclonales à IgG ou IgA

En plus de l'évaluation clinique et biologique (calcémie, créatininémie, hémoglobine, recherche de lésions lytiques des os, examen de la moelle hématopoïétique, quantification de la production monoclonale par intégration du pic électrophorétique), le dosage sérique des CLL est un élément important du bilan initial de ces différentes formes de gammopathies (tab. 2 ) ainsi que du suivi sous traitement (*monitoring*) puis du dépistage de récurrences éventuelles.

Les MGUS (*Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance*) sont associés à une plasmocytose médullaire faible et peu évolutive dont l'incidence augmente avec l'âge (3 à 5% de la population de plus de 70 ans); une évolution vers un myélome est possible; la classe de l'immunoglobuline monoclonale (IgA plus agressif qu'IgG), la quantité d'immunoglobuline monoclonale produite (30 g/l représente une valeur-seuil au-delà de laquelle le risque augmente) et enfin de la concentration de la CLL en sont des facteurs de risque. Lorsque celle-ci augmente suffisamment pour altérer le rapport  $\kappa/\lambda$  (tab. 2), le risque augmente et les contrôles cliniques et biologiques doivent être intensifiés. Si, par contre, le rapport  $\kappa/\lambda$  reste dans les normes, le pronostic est bon et les contrôles (électrophorèse et dosage des CLL) peuvent être espacés.

Dans le *myélome indolent*, caractérisé par une plasmocytose médullaire et une production monoclonale plus importantes que dans le MGUS, sans signe d'atteinte organique, la péjoration du rapport  $\kappa/\lambda$  (le plus souvent déjà pathologique au moment du diagnostic) permet de détecter de façon précoce l'évolution vers un myélome symptomatique. Lorsque, chez un patient qui présente un myélome indolent, le rapport  $\kappa/\lambda$  des CLL sériques descend en-dessous de 0,06 ou s'élève au-dessus de 6,6, le risque d'évolution agressive augmente nettement. Dans le *myélome symptomatique*, 95% des cas produisent une CLL monoclonale, le plus souvent accompagnant une immunoglobuline monoclonale intacte. Le dosage sérique des CLL représente un facteur indépendant de pronostic [7]. En suivant le score pronostic *ISS* ([8] et tab. 3 ) l'évolution (définie par le taux de survie à 1 ou 5 ans) est moins bon pour un rapport  $\kappa/\lambda$  altéré profondément (<0,03 / >32) que modérément (0,03–0,06; 1,65–6,6).

**En résumé, dans les gammopathies monoclonales à IgG et IgA, la détermination du rapport  $\kappa/\lambda$  des CLL permet d'évaluer l'agressivité clinique de la gammopathie monoclonale et fait partie du bilan initial qui détermine la décision thérapeutique.**

**Tableau 2**

Utilité du dosage des chaînes légères libres sériques dans le bilan initial d'une gammopathie monoclonale à IgG ou IgA.

Pathologie	Plasmocytose médullaire	Signes cliniques	Production monoclonale maximale (g/l)	Chaînes légères libres sériques	
				$\kappa$ ou $\lambda$ (mg/l)	Rapport $\kappa/\lambda$
MGUS (IgG, IgA)	<10%	Ø	30	<30	Normal (0,2–1,65) ou légèrement altéré (0,13–0,26; 1,65–3)
Myélome indolent	≥10%	Ø	≥30	>30	0,06–0,26; 1,65–6,6
Myélome symptomatique	>10%	+ à +++ (os, reins, Hb, etc.)	>30	>30	<0,06; >6,6

**Tableau 3**

Taux de survie dans le myélome symptomatique en fonction de la combinaison du score ISS et du rapport  $\kappa/\lambda$  des CLL sériques.

International Staging System (ISS)	$\beta_2$ -micro-globuline sérique (mg/l)	Albumine sérique (g/l)	CLL			
			Rapport $\kappa/\lambda$ 0,03–0,06 ou 1,65–6,6		Rapport $\kappa/\lambda$ <0,03 – >32	
Stade			Survie à 1 an (%)	Survie à 5 ans (%)	Survie à 1 an (%)	Survie à 5 ans (%)
I	<3,5	$\geq 35$	87,6	41,5	88,9	29,8
II	3,5–5,0	$\geq 35$	83,2	35,2	77,5	20,5
III	>5,0	<35	67,6	24,4	62,5	15,3

Le suivi des myélomes sous traitement est facilité par le dosage des CLL dans le sérum. Vu leur courte demi-vie d'élimination (2 à 6 heures), une diminution des CLL sériques pourra être détectée dans les jours qui suivent l'instauration du traitement. Inversement, si les CLL ne diminuent pas, une modification rapide du traitement pourra être envisagée. Cela est un avantage certain par rapport à la quantification du pic électrophorétique qui représente une mesure approximative de la concentration d'une IgA ou IgG monoclonale dont les demi-durées de vie sont comprises entre 5 et 21 jours.

La normalisation du rapport  $\kappa/\lambda$  sous traitement permet de définir la notion de rémission complète «stricte» représentant un état de l'affection encore amélioré par rapport à la rémission complète habituelle, basée sur la disparition de l'immunoglobuline monoclonale (paraprotéine) et de l'infiltration plasmocytaire médullaire [9]. En cas de rémission, des contrôles réguliers du taux de CLL et du rapport  $\kappa/\lambda$  permettent de *dépister précocément une récurrence* et d'envisager la reprise d'un traitement.

### Gammopathies monoclonales à chaînes légères

Ces affections ne produisent que des chaînes légères libres (monoclonales). L'existence de MGUS à chaînes légères a été bien documentée par Dispenzieri et al. [10] dans une population américaine caucasienne de 50 ans et plus. Cette nouvelle entité clinique dont la prévalence est d'un peu moins de 1% se définit par a) une augmentation de la concentration de CLL ( $\lambda$  ou  $\kappa$ ), b) un rapport  $\kappa/\lambda$  perturbé c) une absence d'expression de chaîne lourde monoclonale, d) une absence de signes cliniques de myélome. Il faut noter qu'environ 20% des MGUS à chaînes légères provoquent une atteinte rénale. Le risque d'évolution vers le myélome (0,3% par année) est encore plus rare que pour les MGUS à IgG ou IgA. Néanmoins, si d'autres signes, tels qu'anémie, hypercalcémie ou insuffisance rénale sont associés, il est recommandé d'effectuer des investigations complémentaires pour exclure un myélome ou une amyloïdose. Le dosage des CLL est particulièrement approprié au diagnostic et au suivi sous traitement des patients présentant un *myélome à chaînes légères*.

Une production de chaînes légères libres monoclonales est mise en évidence dans la majorité des cas de *myé-*

*lomes dits «non sécrétants»* chez lesquels aucune production monoclonale d'immunoglobuline intacte n'est mise en évidence [11]. Le dosage des CLL permet de suivre l'évolution de la tumeur.

La concentration sérique de CLL responsables d'*amyloïdose* dépend de a) de la quantité produite par le clone plasmocytaire, b) de la fonction rénale, c) de l'affinité tissulaire de la chaîne légère amyloïdogène. Dans 95 à 97% des cas, les CLL sont augmentées dans le sérum (entre 30 et 500 mg/l). Une recherche de CLL dans les urines (par immunofixation) ne se justifie que si une amyloïdose est cliniquement suspectée et que la concentration sérique est normale (Bradwell, communication personnelle). Dans le cadre de cette affection, le dosage des CLL se justifie et la diminution des valeurs ou le retour à la normale est un des éléments essentiels du suivi sous traitement [4].

### Autres gammopathies monoclonales

Dans les gammopathies monoclonales à IgM, une hyperproduction de CLL kappa ou lambda peut être mise en évidence dans le sérum. La concentration de la CLL tumorale est corrélée au degré d'agressivité de la gammopathie. Ainsi, Leu et al. [12] ont déterminé une valeur-limite de 60 mg/l correspondant à 95% des MGUS à IgM. Chez les patients atteints de maladie de Waldenström, le groupe produisant peu de CLL monoclonale (<60 mg/l) présentait en moyenne un tableau clinique et biologique moins altéré que le groupe sécrétant beaucoup de CLL (>60 mg/l). Ces résultats montrent que le dosage des CLL est un élément utile dans le bilan initial des gammopathies monoclonales à IgM. De plus, le récent travail de Leu et al. (2011) montre que le dosage des CLL est intéressant pour une évaluation précoce de l'effet d'un traitement chez des patients atteints de maladie de Waldenström [13].

Dans la forme particulière de myélome dit ostéosclérotique du *syndrome POEMS*, une étude chez 50 patients a montré que les CLL lambda étaient augmentées dans 90% des cas mais que le rapport  $\kappa/\lambda$  était rarement altéré, malgré le caractère monoclonal lambda de l'immunoglobuline intacte à l'immunofixation du sérum [14].

Les *maladies des chaînes lourdes*, affections très rares, ne produisent par définition qu'une chaîne lourde monoclonale et pas de chaîne légère monoclonale, à moins qu'il y ait coexistence de deux gammopathies comme décrit dans un cas qui présentait une maladie à chaîne lourde (IgG3) et une production abondante de CLL monoclonales [15].

Dans 10 à 20% des *lymphomes B non hodgkiniens*, une anomalie des chaînes légères libres avec valeur prédictive a été mise en évidence [16]. Des observations analogues ont été faites dans les *leucémies lymphatiques chroniques B* [17].

Le rapport  $\kappa/\lambda$  des chaînes légères libres a été trouvé altéré dans la forme d'*hépatite C* associée à une cryoglobulinémie de type II et à une vasculite (42/59 cas), évoluant parfois vers un lymphome non-hodgkinien à cellules B. Un dosage des CLL est recommandé dans tous les cas d'hépatite C pour détecter une telle éventualité [18].

## Gammopathies polyclonales

La concentration des CLL dans les gammopathies polyclonales monte rarement au-dessus de 100 mg/l (rapport  $\kappa/\lambda$  normal). Cette élévation résulte d'une stimulation généralisée de lymphocytes de la lignée B, telle qu'on l'observe dans les maladies rhumatismales d'origine auto-immune et lors de certaines infections. Alors qu'aucune fonction n'est décrite pour les CLL sécrétées dans les conditions physiologiques, différents effets des CLL polyclonales en concentration élevée ont été signalés dans la littérature [19]:

- libération de médiateurs par les mastocytes;
- interactions avec les cellules tubulaires rénales, les cellules mésangiales, les lymphocytes B;
- genèse de l'inflammation lors d'insuffisance rénale;
- activité anti-angiogénique, protéolytique (prothrombinase, activation du complément);
- liaison à des facteurs chimiotactiques, opioïdes;
- médiation de l'inflammation.

La variété de ces effets trouve son explication la plus plausible dans la diversité des régions variables des CLL qui, *a priori*, peuvent imiter les sites actifs de nombreuses molécules biologiquement actives. Dans cette perspective, on envisage la recherche de peptides bloquant l'activité biologique de CLL dans des cas de maladies inflammatoires [19].

### Maladies rhumatismales auto-immunes

Dans le *lupus érythémateux*, l'augmentation de production de chaînes légères libres d'immunoglobulines a été observée (dans les urines) depuis déjà longtemps [20]. Cela a été confirmé par des mesures dans le sérum et il a été montré, dans un collectif de 75 patients atteints de lupus, une excellente corrélation entre le taux de CLL et l'activité de la maladie, faisant de ce dosage un paramètre de choix dans le suivi de cette affection [21].

Dans le *syndrome de Sjögren primaire*, l'élévation des CLL corrèle bien avec celle des IgG, de la bêta-2 microglobuline et du BAF (*B-cell activating factor*). Le dosage des CLL conserve un intérêt dans la mesure où il permet de dépister des cas de monoclonalité, avec risque de développement d'un lymphome [22].

Dans une étude de 50 cas d'*arthrite rhumatoïde*, Gottenberg et al. [23] montrent que l'élévation des CLL corrèle avec celle de la CRP et l'activité de la maladie (déterminée par les critères du score DAS28).

### Maladies infectieuses

Parmi les causes de maladies infectieuses entraînant une gammopathie polyclonale avec élévation des CLL, une attention particulière a été portée au virus de l'*hépatite C* qui, en plus de l'atteinte hépatique, cause une stimulation des lymphocytes B (voir plus haut). Le dosage des CLL dans cette affection est utile pour le bilan post-traitement [18].

## Discussion et conclusion

Dans les conditions physiologiques, les lymphocytes de la lignée B produisent dans le sérum un léger excès de

chaînes légères libres polyclonales. Il semble qu'il s'agisse simplement d'un défaut de liaison avec les chaînes lourdes mais, alors que les chaînes lourdes libres sont dégradées par le plasmocyte, les chaînes légères libres sont préservées et sécrétées. La fonction éventuelle des CLL physiologiques n'est pas connue.

Dans certaines gammopathies polyclonales, la production des CLL est augmentée, sans perturbation du rapport  $\kappa/\lambda$ . Par contre, dans les gammopathies monoclonales, ce rapport est modifié, indiquant une production monoclonale de chaînes légères libres, associée ou non à celle d'une immunoglobuline monoclonale intacte. Plus le rapport  $\kappa/\lambda$  est altéré, moins bon sera le pronostic. En accord avec cette observation, Ayliffe et al. [24] ont montré dans la moelle osseuse par immunofluorescence que la proportion de plasmocytes ne produisant que des chaînes légères (et pas de chaînes lourdes) augmente avec la gravité du myélome. Ainsi, selon ces auteurs, la synthèse exclusive de chaînes légères par un plasmocyte représenterait le stade ultime de son évolution maligne. Des progrès récents dans l'analyse cytogénétique des lymphocytes de la lignée B dans la moelle et la détection de malformations permettent d'apprécier la gravité d'une gammopathie monoclonale [25]. Cependant, ces analyses, lourdes et onéreuses, donnent moins d'information que l'analyse des CLL.

Il est actuellement admis que la recherche de CLL monoclonales doit se faire en priorité *dans le sérum* par dosage (accessoirement par immunofixation). L'utilité clinique de l'analyse des CLL *dans les urines* est un sujet encore controversé.

En effet, comme il a été discuté plus haut, le résultat du dosage urinaire des CLL peut être altéré par une déficience tubulaire rénale dans des situations n'impliquant pas de gammopathie monoclonale. Inversement, une augmentation modérée des CLL dans le sérum avec un rapport  $\kappa/\lambda$  proche de la norme doit toujours être apprécié en fonction de la clairance rénale. Le dosage des CLL dans les urines n'a de sens que pour clarifier une immunofixation urinaire douteuse.

La question de l'utilité de l'immunofixation dans les urines pour la détection de gammopathies monoclonales qui échapperaient à l'investigation dans le sérum a été soigneusement investiguée. En 2006, Katzmann et al. [26] ont étudié 428 patients souffrant de gammopathies monoclonales associées à une variété de dyscrasies prolifératives B et dont les urines révélaient la présence d'une protéine monoclonale. Dans le sérum de seulement deux patients, les résultats obtenus par la combinaison de l'électrophorèse, de l'immunofixation et du dosage des CLL étaient normaux. L'un de ces patients présentait un MGUS (protéinurie de Bence-Jones idiopathique), l'autre une IgA monoclonale non confirmée lors de contrôles urinaires subséquents. Dans le cas de cette étude, il paraît évident qu'il n'est pas nécessaire de recourir à une immunofixation dans les urines pour dépister les gammopathies monoclonales.

En 2009, le même laboratoire [27] a inclus dans son étude 1877 patients: la composition de ce nouveau collectif diffère du précédent: la proportion de myélomes multiples diminue de 35 à 25%, celle des MGUS augmente de 16 à 28%, alors que la proportion des amy-

loïdoses primaires (29/31%) et des myélomes indolents (14/10%) est sensiblement conservée. Dans le nouveau collectif, les résultats des trois test sériques se sont révélés normaux chez 49 patients (2,6% de tous les cas), parmi lesquels se trouvaient 15 MGUS (tous détectés par une immunofixation urinaire) et 17 cas d'amyloïdose dont 6 seulement ont été détectés par immunofixation urinaire. Dans cette étude de la Mayo Clinic, qui a l'avantage de réunir dans le même collectif des patients de pratique générale et spécialisée («primary practice» et «referral practice»), les MGUS non diagnostiqués par les tests sériques appartenaient à un groupe à faible risque (seulement 2% d'évolution vers le myélome en 20 ans). Pour les autres cas non diagnostiqués par aucun des tests sériques et urinaires, il faut citer 11 plasmocytomes dont 8 extra-médullaires, et 3 maladies par dépôts de chaînes légères. L'immunofixation urinaire est toujours un examen secondaire qui ne doit être demandé qu'exceptionnellement chez les rares patients dont les tests sériques sont négatifs alors qu'ils présentent des signes cliniques d'une pathologie associée à une gammopathie monoclonale.

La quantification des isotypes des immunoglobulines ou celle des immunoglobulines kappa et lambda intactes, pratiquée autrefois dans le bilan et le suivi des gammopathies monoclonales, est en général inutile parce que

d'une part le dosage des CLL, l'électrophorèse et l'immunofixation, dans la majorité des cas, permettent d'établir une immunodéficience humorale, et que, d'autre part, la densitométrie du pic électrophorétique est l'examen le plus simple et efficace pour estimer la production monoclonale.

En conclusion, tout en présentant un intérêt dans le suivi de certaines gammopathies polyclonales, l'indication principale de la quantification des CLL, récemment mise au point dans une simple prise de sang, est dans le bilan initial des gammopathies monoclonales, leur suivi thérapeutique et la détection de récives.

---

**Remerciements**

L'auteur remercie le Dr Pierre Cornu pour son travail de relecture attentive.

---

**Correspondance:**

Dr Denis Rivier  
Médecin-consultant  
Laboratoire Meditest SA  
Av. Général-Guisan 30B  
CH-1800 Vevey  
[denis.rivier\[at\]gmail.com](mailto:denis.rivier[at]gmail.com)

---

**Références**

Vous trouverez la liste complète et numérotée des références dans la version en ligne de cet article sous [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch).