

Chaînes légères

Les immunoglobulines (Ig) sont constituées de deux chaînes lourdes identiques, qui définissent la classe de l'Ig (γ , α , μ , δ , ϵ), et de deux chaînes légères identiques κ ou λ , synthétisées par les plasmocytes de la moelle osseuse et des ganglions.

Les plasmocytes producteurs de chaînes κ sont deux fois plus nombreux que ceux qui produisent les chaînes λ , c'est pourquoi deux tiers des immunoglobulines sont à chaîne κ et un tiers sont à chaîne λ . La production de chaînes légères libres (CLL) est d'environ 500 mg par jour.

À l'état physiologique, les CLL κ ou λ sont retrouvées en faible concentration dans le sérum, car elles sont pour la plupart reliées à une chaîne lourde.

Les chaînes κ libres sont présentes dans le sérum sous forme de monomère (25 kDa), et sont filtrées par le rein plus vite que les chaînes λ libres qui circulent sous forme de dimères ou tétramères. Ce métabolisme explique que la concentration sérique de chaînes λ libres soit supérieure à celle des κ , alors qu'à l'inverse, dans l'urine, le taux de κ libres est deux fois plus important que les taux de λ libres.

Les CLL ont une demi-vie courte dans le sérum (2 heures pour les chaînes κ et 5–6 heures pour les

chaînes λ). Elles sont filtrées au niveau du glomérule, réabsorbées et dégradées par le tubule proximal. Suite à une faible sécrétion par le tubule distal, 10 à 20 mg de CLL peuvent être retrouvés dans l'urine chez le sujet normal, et ne sont pas détectés par la recherche de protéinurie de Bence-Jones (PBJ). La protéinurie de Bence-Jones (chaînes κ ou λ libres monoclonales) n'apparaît que lorsque le seuil de réabsorption des protéines tubulaires est dépassé ($> 10\text{--}30$ g/j). Lorsque des CLL sont synthétisées en excès, elles s'accumulent au niveau sérique, et commencent à être éliminées dans l'urine lorsque ce seuil est dépassé. Les CLL étant néphrotoxiques, il apparaît progressivement une insuffisance rénale, complication fréquente du myélome. On observe alors une augmentation des concentrations sériques, tandis que les concentrations urinaires diminuent. Il a été montré que la masse tumorale est proportionnelle à la quantité de CLL sériques, et non à la quantité de CLL urinaires, qui est dépendante de la fonction rénale. Soulignons que la toxicité rénale des CLL n'est pas nécessairement corrélée à leur concentration, mais à leur nature : certaines CLL, de par leur structure, ont la propriété de se complexer à la protéine de Tamm-Horsfall, provoquant la formation de cylindres myélomateux qui précipitent dans les tubules.

Depuis quelques années, nous disposons d'une technique de dosage des CLL κ et λ par néphélométrie ou turbidimétrie, réalisée à l'aide d'antisérums dirigés

Tableau 14. Interprétation des concentrations de chaînes légères libres sériques

κ libre	λ libre	Rapport κ/λ libre	Interprétation	
Normal	Normal	Normal	Sérum normal	
Bas	Bas	Normal	Suppression MO sans gammopathie monoclonale	
		Haut	Gammopathie monoclonale	
		Bas		
	Normal	Normal	Sérum normal	
		Bas	Gammopathie monoclonale	
		Haut		
Normal	Bas	Haut	Sérum normal	
		Normal		
	Normal	Haut	Haut	Gammopathie monoclonale
			Bas	
		Haut	Normal	Ig polyclonales ou IR
			Bas	Gammopathie monoclonale
Haut	Bas	Haut	Gammopathie monoclonale	
	Normal	Haut	Gammopathie monoclonale	
		Normal	Ig polyclonales ou IR	
		Haut		
	Haut	Haut	Haut	Gammopathie monoclonale et IR
			Bas	

IR = insuffisance rénale ; MO = moelle osseuse.

D'après : The Binding Site. – Dosage des chaînes légères libres sériques. Interprétation des résultats. – Birmingham : The Binding Site, 2007.

contre des sites spécifiques des CLL, c'est-à-dire contre des sites masqués lorsque les chaînes légères sont liées à leur chaîne lourde, mais accessibles lorsque les chaînes légères sont libres.

Le dosage sérique des CLL (seuil de détection 0,5 mg/l) est bien plus sensible que la détection de CLL par électrophorèse ou par immunofixation (sensibilités respectives des CLL κ et λ de 1 000–3 000 mg/l et 50–100 mg/l). De plus, le rapport κ/λ permet de distinguer une augmentation monoclonale (rapport déséquilibré) d'une augmentation polyclonale des immunoglobulines ou d'une insuffisance rénale (rapport normal). Le dosage simultané des 2 chaînes libres est donc nécessaire pour le calcul du rapport κ libres/ λ libres, mais aussi pour le calcul de la différence entre la chaîne libre impliquée et la chaîne libre non impliquée, la diminution de cette différence étant un critère dans le suivi de la réponse thérapeutique (tableau 14).

On retrouve principalement une augmentation de CLL au cours des gammopathies monoclonales. Parmi les cas de myélome, 15 % sont à chaînes légères libres κ ou λ . Par ailleurs, une immunoglobuline monoclonale entière peut aussi être associée à un excès de CLL. Les CLL sont un élément aggravant le pronostic en raison de leurs potentielles complications rénales.

Les autres situations pathologiques à l'origine d'une synthèse accrue de CLL sont l'amylose AL et les hyperstimulations lymphocytaires B que l'on retrouve au cours des maladies autoimmunes (lupus, syndrome de Gougerot-Sjögren, polyarthrite rhumatoïde) ou inflammatoires chroniques (sarcoïdose, hépatites virales chroniques).

Enfin, notons que les concentrations de CLL sériques augmentent légèrement avec l'âge.

Le dosage urinaire des CLL est également réalisable sur le plan analytique. L'excrétion sur urines de 24 heures est corrélée aux concentrations sériques tant que la fonction rénale est normale. Cependant, l'excrétion urinaire dépend de plusieurs facteurs propres à chaque individu (état de la fonction rénale, polymérisation des chaînes réduisant la filtration glomérulaire). C'est pourquoi le dosage urinaire n'est pas un bon marqueur. Le dosage sérique est plus sensible et plus fiable et apporte un meilleur reflet de l'activité de la maladie.

Il ne faut pas méconnaître certaines difficultés liées au dosage et à l'interprétation des concentrations en CLL :

- l'effet de « zone », en cas d'excès de CLL, qui a été démontré dans de très rares cas de myélomes (< 1/1 000), liés à certains épitopes peu représentés parmi les anticorps de l'antisérum ;
- la surestimation de certains résultats, paraissant incohérents avec les autres techniques d'évaluation des

Tableau 15

Valeurs usuelles sériques	Totales (libres + liées)	Libres
κ	2, à 4, g/l	3,3–19,4 mg/l
λ	1,1 à 2,4 g/l	5,7–26,3 mg/l
Rapport κ/λ	NA	0,26 à 1,7

Valeurs usuelles urinaires	Totales (libres + liées)	Libres
κ	< 10 mg/l	1,3–24,2 mg/l
λ	< 5 mg/l	0,2–6,7 mg/l
Rapport κ/λ	NA	2–10,4

CLL (tracé d'électrophorèse) : les CLL peuvent circuler sous plusieurs états de polymérisation, et aussi se complexer à des protéines sériques (comme l' α 1-antitrypsine), conduisant à des résultats très élevés. Toutefois, pour un patient donné, au cours du temps, la quantité de CLL et le rapport κ/λ corréleront avec l'état clinique et la masse tumorale.

Le dosage des chaînes légères **libres** κ et λ ne doit pas être confondu avec le dosage des chaînes légères κ et λ « totales » ou « libres + liées », c'est-à-dire le dosage des chaînes légères libres et celui des chaînes liées à leur chaîne lourde (γ , α et μ). À l'état physiologique, les concentrations sont de l'ordre du g/l au niveau sérique, et elles sont presque indétectables dans les urines, puisque les IgG, IgA et IgM ne filtrent pas par le glomérule. Ces dosages de chaînes κ ou λ « libres + liées » reflètent donc davantage la concentration des immunoglobulines G, A et M entières que celle des chaînes libres. Une élévation sérique de chaîne κ ou λ « libre + liée » pourra évoquer la production d'une immunoglobuline G, A ou M monoclonale, ou une augmentation polyclonale, mais ce dosage n'est pas assez sensible pour détecter une augmentation de chaînes légères libres (tableau 15).

Ce dosage a peu d'intérêt, puisque pour quantifier une ou deux Ig monoclonales, il suffit d'intégrer le(s) pic(s) à l'électrophorèse, avec mesure densitométrique.

Le dosage des CLL sériques présente un intérêt dans les pathologies suivantes :

- amylose primitive AL : les CLL correspondent à la protéine qui est à l'origine du composant amyloïde en cause dans l'amylose AL. Leur dépôt dans les tissus (cœur, rein, peau, nerfs) est mis en évidence par anatomocytopathologie, seule méthode de diagnostic possible avant la disponibilité du dosage des CLL. Les chaînes libres, qui sont le plus souvent de type λ , ne dépassent 100 mg/l que dans la moitié des cas. Dans ce contexte, l'intérêt du dosage des CLL est majeur, tant pour le diagnostic que pour le suivi du traitement

de l'amylose AL, car les changements de concentrations en CLL reflètent la réponse au traitement (chimiothérapie, autogreffe de cellules souches) et la décroissance des CLL est prédictive du taux de survie ;

- maladie de Randall, ou maladie de dépôt de chaînes légères : dans cette maladie caractérisée par le dépôt de chaînes légères (en général de type κ) au niveau du rein, le dosage des CLL est un bon outil car celles-ci ne sont pas détectables par immunofixation. Le ratio κ/λ libres est important pour l'interprétation, car du fait de l'insuffisance rénale, les 2 chaînes légères sont augmentées ;
- gammopathies :
 - myélome à chaînes légères libres, myélome à chaîne légère pauci-sécrétant, myélome non sécrétant (myélome défini par un envahissement de plasmocytes exprimant une CL dans leur cytoplasme, sans l'excréter) : le dosage des CLL revêt aussi toute son importance, en diagnostic, pour préciser le taux initial avant traitement, et il représente le meilleur moyen de suivre la maladie (réponse au traitement et détection d'une rechute). Chez ces patients n'ayant pas de pic monoclonal sérique mesurable, une normalisation du ratio κ libres/ λ libres et une diminution de plus de 50 % de la différence entre chaîne libre impliquée et chaîne non impliquée représentent des nouveaux critères de suivi de réponse, approuvés de manière consensuelle. Au

cours du suivi, le dosage des CLL pourrait remplacer l'électrophorèse et la protéine de Bence-Jones sur urines de 24 heures, puisqu'il permet d'évaluer la masse tumorale, en particulier en cas d'insuffisance rénale ;

- myélome à immunoglobuline entière : la réponse au traitement est classiquement suivie de l'évaluation du pic monoclonal. Or, lorsque les anomalies deviennent indétectables par électrophorèse et immunofixation, le rapport κ/λ libre prend toute son importance, car il permet de confirmer la rémission (réponse complète stricte), et de prévoir une éventuelle rechute. La notion de « réponse complète stricte » est un nouveau critère de réponse défini par l'absence d'anomalie à l'électrophorèse et l'immunofixation, et la normalisation du rapport κ/λ libre s'il était anormal au moment du diagnostic de myélome à immunoglobuline entière (Leukemia 2006) ;
- MGUS ou GMSI (gammopathies monoclonales de signification indéterminée) : il n'a pas été montré de corrélation entre la concentration en CLL et celle du pic monoclonal ; seuls la nature de l'immunoglobuline monoclonale (isotype) et son taux (corrélé à la masse tumorale) sont utilisés en diagnostic et suivi. Cependant, depuis la disponibilité du dosage des CLL, dans le suivi des MGUS, le dosage des CLL et le ratio permettent de stratifier le risque d'évolution vers un myélome, donc ces critères sont

Tableau 16. Évaluation du risque de progression dans les MGUS OU GMSI

	Facteurs de risque	Nombre de patients	Risque absolu de progression sur 20 ans	Risque absolu de progression sur 20 ans*
Risque faible	Ratio CLL normal (0,26–1,7) Protéine monoclonale < 15 g/l Isotype IgG	449	5 %	2 %
Risque intermédiaire faible	1 facteur anormal	420	21 %	10 %
Risque intermédiaire élevé	2 des 3 facteurs anormaux	226	37 %	18 %
Risque élevé	Les 3 facteurs anormaux	53	58 %	27 %

* Le décès est considéré comme un risque compétitif.

D'après : Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, Melton III LJ, Bradwell AR, Clark RJ, Larson DR, Plevak MF, Dispenzieri A, Katzmann JA. – Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. – Blood 2005 ; 106/3 : p. 815.


Tableau 17


Pathologie	Myélome multiple à chaînes légères libres (MMCLL)	Myélome non sécrétant (MNS)	Myélome multiple à immunoglobuline intacte	Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI)	Amylose AL	Maladie de dépôt de chaînes légères
Diagnostic	+++	+++			+++	+++
Suivi	+++	+++	+++**	+++	+++	+++

** Si le dosage est également réalisé lors du diagnostic.

d'un apport essentiel en tant que facteur de risque de progression (tableau 16).

Les indications du dosage des CLL sériques en pratique clinique sont résumées dans le tableau 17.

 *Électrophorèse des protéines urinaires, Gammopathies monoclonales*

 Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, et al.
International uniform response criteria for multiple myeloma.
Leukemia 2006 ; 20/9 : 1467-1473.
Jaccard A.
Traitement de l'amylose AL, données actuelles.
Rev Méd Interne 2006 ; 27 : 809-812.

Katzmann JA, Dispenzieri A, Kyle RA, Snyder MR, Plevak MF, Larson DR, et al.

Elimination of the need for urine studies in the screening algorithm for Monoclonal Gammopathies by using serum immunofixation and free light chain assays.

Mayo Clin Proc 2006 ; 81/12 : 1575-1578.

Musset L, Choquet S.

Dosage sérique des chaînes légères libres (CLL) d'immunoglobulines : de la biologie à la clinique.

Immunoanal Biol Spéc 2006 ; 21 : 270-278.

Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, Melton III LJ, Bradwell AR, Clark RJ, Larson DR, Plevak MF, Dispenzieri A, Katzmann JA. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. Blood 2005 ; 106/3 : 812-817.