

## Biomarqueurs et insuffisance rénale chronique : place de la $\beta 2$ microglobuline

FZ. JABRANE\*, H. EL OURY

### Résumé

La  $\beta 2$  microglobuline a un intérêt clinique intéressant. Elle a une valeur pronostique et de suivi thérapeutique dans les hémopathies lymphoprolifératives de la lignée B, dans la surveillance thérapeutique de maladies infectieuses, y compris le virus de l'immunodéficience humaine, et peut être utilisée dans le suivi de maladies inflammatoires chroniques à composante auto-immune. Son dosage est aussi indiqué dans l'exploration et le suivi de la fonction rénale chez les patients hémodialysés ou ayant bénéficié d'une transplantation rénale. Cet article met le point sur la  $\beta 2$  microglobuline comme biomarqueur de l'insuffisance rénale chronique.

Mots clés :  $\beta 2M$  ; dialyse ; transplantation rénale

## Biomarkers and chronic renal failure: place of $\beta 2$ microglobulin

### Abstract

The  $\beta 2$  microglobulin has an interesting clinical interest. It has prognostic value and therapeutic follow-up in lymphoproliferative haemopathies of lineage B, in the therapeutic surveillance of infectious diseases, including the human immunodeficiency, and can be used in the monitoring of human immunodeficiency diseases chronic inflammatory diseases with an autoimmune component. Its dosage is also indicated in the exploration and monitoring of renal function in patients hemodialysis or kidney transplant recipients. This article focuses on  $\beta 2$  microglobulin as a biomarker of chronic kidney disease.

Key words :  $\beta 2M$ ; dialysis; kidney transplant.

Service d'Hémodialyse. CHU Cheikh Khalifa Ibn Zayd. Faculté de Médecine de l'Université Mohamed VI des Sciences de la Santé. Casablanca. Maroc

\* @ : fatimzahrajabrane@gmail.com

## Introduction

La  $\beta 2$  microglobuline ( $\beta 2M$ ) est un polypeptide de faible masse moléculaire (11800 Da) existant sous forme libre et sous forme liée aux membranes cellulaires. Elle est synthétisée dans toutes les cellules de l'organisme (surtout les lymphocytes), avec un taux de synthèse qui varie de 2 à 4 mg/kg/j et une demi-vie de 2 à 5 heures. Elle est librement filtrée par le glomérule et réabsorbée à 99,9 % au niveau de la partie proximale du tubule. Elle joue un rôle important dans les phénomènes d'immunité cellulaire (infections bactériennes et virales, prévention contre l'apparition des cellules tumorales et dans les phénomènes de rejet de greffe). Cet article se focalisera sur la place de la  $\beta 2M$  en hémodialyse chronique.

## Place de la $\beta 2$ microglobuline en pathologie

L'élévation des taux sériques de la  $\beta 2M$  s'explique par une augmentation de sa synthèse et/ou une baisse de son élimination rénale.

- En cancérologie : la  $\beta 2M$  est un marqueur pronostic et de suivi thérapeutique des hémopathies lymphoprolifératives de la lignée B (myélome multiple, LLC, lymphome B).
- En virologie : la  $\beta 2M$  est indiquée pour la surveillance thérapeutique et est un marqueur de l'activité de l'infection rétro-virale VIH.
- En néphrologie : sa concentration étant indépendante de la masse musculaire et du sexe, elle est utile à l'exploration de la fonction rénale :
  - Contrôle de l'efficacité de la dialyse ;
  - Marqueurs de toxicité en cas de prise médicamenteuse à toxicité tubulaire connue ;
  - Suivi des patients transplantés rénaux.
- Autres pathologies : suivi des maladies inflammatoires chroniques à composante auto-immune.

## Valeurs de référence de la $\beta 2$ microglobuline

La mesure est réalisée par immunonéphélométrie. Pour un adulte :

- Dans le sang, son taux est  $< 2,5$  mg/l ;
- Dans les urines, son taux est  $< 0,37$  mg/24h ou  $< 0,28$  mg/g de créatininémie ;
- Dans le liquide céphalo-rachidien, son taux est  $< 2,3$  mg/l, avec un rapport  $\beta 2M$  LCR/sérique  $0,6 \pm 0,19$ .

Ses taux sont par ailleurs physiologiquement élevés chez le nouveau-né, la femme enceinte jusqu'à 25 semaines de grossesse et en cas d'exercice physique intense.

## Place de la $\beta 2$ microglobuline en hémodialyse chronique

### Amylose à $\beta 2M$

Identifiée depuis 1985 par Gejyo, l'amylose à  $\beta 2M$  était une complication fréquente chez les patients hémodialysés au long cours. Elle est responsable de syndrome du canal carpien /SCC), d'arthropathies érosives voire de ruptures tendineuses chez les patients hémodialysés chroniques, intéressant plus de 80 % des hémodialysés chroniques de plus de 10 ans.

Une longue durée en dialyse, l'utilisation de membrane à bas flux et la bio-incompatibilité restent les principaux facteurs d'accumulation de la  $\beta 2M$ .

Le SCC est caractérisé par des dépôts de  $\beta 2M$  au niveau des tendons fléchisseurs au canal carpien. En cas de suspicion de SCC, on recherchera des paresthésies ou de douleur dans le trajet du nerf médian à l'interrogatoire.

Cliniquement, les tests de Tinel et de Phalen sont le plus souvent positifs (sensations de décharges

électriques provoquées par un coup sur le pouce dans le trajet du nerf médian ou après contact prolongé dos à dos des deux mains avec poignet en flexion). L'électromyogramme est le Gold Standard pour le diagnostic du SCC et révèle un allongement des latences distales motrices du nerf médian, une diminution de l'amplitude de la réponse sensitive du nerf médian et la diminution de la conduction sensitive de celui-ci.

Les dépôts amyloïdes sont quant à eux confirmés histologiquement après cure chirurgicale du SCC.

D'autres manifestations articulaires sont décrites notamment des rhumatismes abarticulaires, des arthropathies chroniques et des spondyloarthropathies destructives chez les patients hémodialysés au long cours (plus de vingt ans).

L'arthropathie amyloïde touche le squelette axial et périphérique, avec des arthralgies d'horaire inflammatoire à recrudescence au cours des séances d'hémodialyse.

Grace à l'obtention d'une meilleure bio-compatibilité en hémodialyse (eau de dialyse ultrapure, membrane synthétique et à haute perméabilité) et l'avènement de méthodes de dialyses convectives, un net recul des manifestations articulaires de l'accumulation de la  $\beta$ 2M a été observé..

## Complications cardiovasculaires

Les taux de  $\beta$ 2M augmentent progressivement avec l'insuffisance rénale chronique avec des taux plus élevés chez les hémodialysés, ceci étant expliqué d'une part par la baisse de l'élimination rénale et également par l'état inflammatoire chronique qui accroît la production de  $\beta$ 2M.

Bien qu'il n'est pas encore prouvé que la  $\beta$ 2M n'agit "que" comme une toxine urémique ou est un acteur direct de lésion vasculaire, plusieurs études plaident en faveur d'un rôle actif. En effet, des taux sériques élevés de la  $\beta$ 2M sont corrélés à une sévérité des lésions artérielles périphériques ainsi qu'à plus d'événements cardiovasculaires chez les patients porteurs d'athéroscléroses carotidiennes asymptomatiques.

Ainsi, l'élévation des  $\beta$ 2M est corrélée à plus d'événements cardiovasculaires et à une plus grande mortalité tant chez les patients hémodialysés que chez les patients en pré-dialyse.

L'élévation des  $\beta$ 2M est également corrélée à l'inflammation chronique et la malnutrition chez les patients en hémodialyse chronique.

## Qualité de la dialyse

La  $\beta$ 2M est également utilisée en hémodialyse comme reflet de l'élimination des toxines urémiques de poids moléculaire moyen. Son taux sérique pré-dialytique est prédictif de mortalité : celle-ci augmentant de 11 % pour chaque élévation de 10 mg/l de taux sérique de  $\beta$ 2M.

Outre le KT/V, reflet de la clairance des toxines urémiques de petits poids moléculaires, la clairance de la  $\beta$ 2M est un enjeu capital de la prise en charge des patients dialysés chroniques, notamment depuis la généralisation de l'utilisation d'eau de dialyse ultrapure et de membranes de dialyses synthétiques.

Il est recommandé de faire un contrôle semestriel des taux sériques de  $\beta$ 2M pré-dialytiques, de préférence lors de la deuxième séance d'hémodialyse de la semaine, avec comme objectif l'obtention d'un taux sérique inférieur à 25 mg/l.

## En transplantation rénale

La transplantation rénale permet la diminution des taux sériques de  $\beta$ 2M, elle est donc considérée comme un traitement curatif de celle-ci.

Plusieurs études mettent en évidence l'association d'une réascension des taux sériques de  $\beta$ 2M aux événements cardiovasculaires, à l'augmentation de la mortalité et de la perte du greffon chez les patients transplantés rénaux..

## Conclusion

Bien que l'association de la  $\beta$ 2M à une augmentation de la mortalité des patients hémodialysés ainsi qu'à

des complications cardiovasculaires et osseuses ne sont plus à démontrer, il existe très peu de recommandations des sociétés savantes quant aux objectifs sériques de  $\beta$ 2M à atteindre, ce qui rend son utilisation en pratique moins généralisée. Un suivi régulier de la  $\beta$ 2M sérique pourrait permettre une meilleure surveillance des patients hémodialysés et par là même une prescription de dialyse plus adaptée avec comme corolaire une meilleure survie de nos patients chez qui les chances de transplantations sont malheureusement limitées.

### Conflit d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt.

### Références

- Amighi J et al. Beta 2 microglobulin and the risk for cardiovascular events in patients with asymptomatic carotid atherosclerosis. *Stroke*. 2011;42(7):1826-33.
- Cheung AK et al. Serum beta2 microglobulin levels predict mortality in dialysis patients: results of the HEMO study. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(2):546-55.
- Foster MC et al. Filtration markers, cardiovascular disease, mortality and kidney outcomes in stable kidney transplant recipient : The FAVORIT Trial. *Am J Transplant*. 2017;17(9):2390-9.
- Liabeuf et al. Plasma beta2 microglobulin is associated with cardiovascular disease in uremic patients. *Kidney international*. 2012;82(12):1297-303.
- Trailin AV et al. High serum level of B2-Microglobulin in Late Posttransplant period predicts decline in kidney allograft function. *Dis Markers*. 2015;2015:562580.

## Points essentiels

- La  $\beta$ 2M est un marqueur des hémopathies lympho-prolifératives de la ligné B, des infections à VIH, de la fonction rénale et des maladies inflammatoires chroniques.
- L'amylose à  $\beta$ 2M est une complication fréquente chez les patients hémodialysés au long cours.
- Le taux de  $\beta$ 2M s'élève avec l'insuffisance rénale chronique, avec des taux très élevés chez les hémodialysés et diminue en cas de transplantation rénale.
- La clairance de la  $\beta$ 2M est un enjeu capital de la prise en charge des patients dialysés chroniques.
- L'élévation des  $\beta$ 2M est également corrélée à l'inflammation chronique, à plus d'événements cardiovasculaires et à une plus grande mortalité tant chez les patients hémodialysés que chez les patients en pré-dialyse.