



Eric Dayer¹, Lionel Arlettaz¹

Des lettres de noblesse pour le dosage sérique des chaînes légères libres (CLL)

Le dosage sérique des chaînes légères libres (CLL) a gagné ses lettres de noblesse comme marqueur diagnostique du myélome et de l'amyloïdose AL. Ce dosage a trouvé sa place dans les nouveaux critères diagnostiques. En particulier, le dosage des CLL est essentiel pour le diagnostic du myélome sans immunoglobuline monoclonale intacte. L'inclusion du rapport de κ/λ normal dans les critères de rémission clinique du myélome et de l'amyloïdose AL met en valeur son importance dans les décisions cliniques.

Introduction

La détection de la monoclonalité des immunoglobulines (Ig) entières IgA, IgG, IgM ou des chaînes légères libres (CLL) dans le sérum est nécessaire pour le diagnostic du myélome et intégrée aux critères diagnostiques. Pendant plus d'un siècle, la recherche des protéines de Bence-Jones (BJ) dans l'urine a été considérée comme la méthode de référence pour évaluer la présence de chaînes légères libres dans les urines. Au vu des problèmes techniques, de la capacité élevée de résorption des tubes rénaux proximaux ou encore d'une insuffisance rénale, tous les patients ne sont pas forcément détectés par l'analyse de l'urine (faux négatifs). Cette technique est progressivement abandonnée au profit du dosage sérique des CLL [1].

La combinaison d'une électrophorèse des protéines sériques (EPS), d'une immunofixation (IFE) et la mesure densitométrique du pic monoclonal permet la distinction, la caractérisation et la quantification de l'Ig monoclonale. De plus, le seuil de détection des gammopathies est amélioré en y couplant le dosage sérique des CLL.

Techniques et méthodes

La mesure sérique des concentrations des CLL (κ et λ) a été rendue possible grâce à des anticorps polyclonaux reconnaissant les épitopes «cachés» de la chaîne légère libre, masqués dans la configuration de l'immunoglobuline intacte.

Un immunoassay ne détectant que les chaînes légères libres en circulation a été mis au point par Bradwell [2] et

adapté sur les néphélomètres pour une diffusion à la plupart des laboratoires. Le seuil de détection des CLL est très bas, de l'ordre de 1,5 et 3 mg/L pour les κ et λ respectivement.

Plusieurs imprécisions dans les dosages peuvent être évitées par une expertise spécifique, sachant aussi que les résultats entre les différents fournisseurs ne sont pas comparables. Il est d'usage de répéter les analyses à plusieurs dilutions pour assurer une concentration exacte.

Deux fois de plus de κ que λ sont produites par jour, cependant la clairance rénale des chaînes dimériques λ est plus lente et explique le rapport moyen de κ/λ de 0,58 (IR: 0,26–1,65) [3]. En cas d'infection ou de maladie inflammatoire chronique, la production de CLL polyclonales est augmentée et dépasse l'excrétion rénale dans la même proportion pour κ et λ , le rapport κ/λ reste donc inchangé. En cas de dysfonction rénale, les CLL s'accumulent dans le sérum et sont éliminées par pinocytose dans le système réticulo-endothélial. Du fait que la chaîne κ est produite en plus grande quantité que λ pour une dégradation comparable, le ratio κ/λ chez les insuffisants rénaux est modifié avec une valeur médiane à 1,19 (IR: 0,39–3,1).

Dans les maladies malignes hématologiques et les syndromes associés, des CLL monoclonales κ ou λ sont souvent produites en grande quantité, et il en résulte un rapport κ/λ hors norme.

L'altération de ce rapport a pris une importance considérable pour le diagnostic, le pronostic et le monitoring de ces maladies.

En cas de suspicion clinique de myélome, les patients doivent être testés par une EPS et un dosage des CLL sériques, association qui a une valeur

prédictive négative élevée. Une EPS et une IFE normales n'excluent pas une gammopathie monoclonale à chaîne légère libre, qui peut n'être détectable que par le dosage sérique des CLL. Le dosage concomitant des IgA, IgG, IgM présente plusieurs avantages et leurs concentrations sont partie intégrante des critères du myélome.

Aspects cliniques

Le désordre fondamental commun aux différentes formes de MM est un défaut de régulation des plasmocytes. Celui-ci s'exprime cependant en plusieurs phénotypes cliniques; principalement le myélome non sécrétant, la gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) et le myélome multiple. Pour ce dernier, de nouveaux critères ont été définis. (Figure 1).

Le **myélome non sécrétant** représente 3% des myélomes. Il est défini par l'absence d'Ig intacte monoclonale détectable dans le sérum et l'urine. Par contre, la majorité de ceux-ci produisent une quantité de CLL élevée, 68% ont un rapport κ/λ anormal [4].

Environ le 15% de tous les MM ne produisent que des CLL monoclonales (**Myélome à chaîne légère libre**). Chez ces patients, plusieurs études ont montré que le dosage des CLL dans le sérum est plus sensible que la collection des urines de 24 heures pour la détection des CLL par protéine de BJ ou IFE, en particulier dans le contexte d'une maladie récidivante [5].

Plus de 80% des MM produisent au moins une Ig intacte monoclonale. En plus des techniques traditionnelles, le dosage sérique des CLL constitue un marqueur pronostic indépendant. Les taux sériques élevés sont associés à un mauvais pronostic s'ils chutent rapi-

¹ Dr Eric Dayer PD et Dr Lionel Arlettaz, Service d'Immunologie et Allergologie, ICH, Hôpital du Valais, Sion

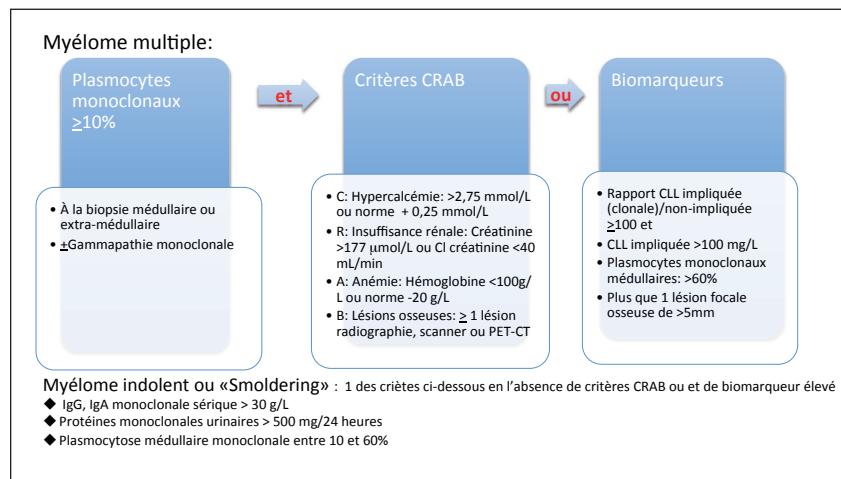


Figure 1: Nouveaux critères diagnostiques du myélome multiple et indolent

dement après le traitement [6, 7]. Les CLL sont aussi utilisées pour monitorer la réponse au traitement, et les taux sériques sont corrélés à l'infiltration médullaire des plasmocytes [8]. Finalement, chez les patients atteints de MM avec Ig monoclonale indétectable après traitement, la survie globale est meilleure si le rapport κ/λ est aussi normalisé [9]. Le rapport κ/λ normal a été inclus dans la définition des critères de rémission complète [10–12]. Le maintien d'un rapport κ/λ comme témoin d'une rémission complète stricte est associé à une meilleure survie [13]. Les CLL sont aussi prédictives de la progression des MGUS, des plasmocytomes isolés ou des myélomes indolents. Un tiers des MGUS ont un rapport κ/λ anormal et ceux-ci ont trois fois plus de risque de progresser [14]. Globalement, le phénomène d'«échappement des chaînes légères» est aussi devenu plus facile à identifier.

Dans l'amyloïdose AL, le dosage sérique des CLL a amélioré l'efficacité du diagnostic noninvasif et le monitoring. En plus du 50% des patients avec amyloïdose AL qui présente une gammopathie monoclonale, le dosage sérique des CLL permet la détection simple de la quasi-totalité des amyloïdoses AL. Le taux des CLL au moment du diagnostic corrèle avec la charge globale

d'amyloïde. La modification ou la normalisation du rapport κ/λ corrèle avec la survie. C'est ainsi que le dosage du rapport κ/λ fait maintenant partie des directives pour la prise en charge de l'amyloïdose AL [15,16].

Le dosage sérique des CLL présente aussi un intérêt dans les maladies de dépôts d'immunoglobulines et les maladies malignes hématologiques autres que le MM. Un rapport κ/λ élevé dans la macroglobulinémie de Waldenström confère un mauvais pronostic. Une partie des lymphomes non-Hodgkiniens ont des taux augmentés de CLL monoclonales. L'usage de ces informations pour les décisions cliniques reste pour l'instant sujet à investigations.

Conclusions

Le dosage sérique des chaînes légères libres est devenu essentiel pour le diagnostic, le pronostic et le suivi du myélome et de l'amyloïdose AL. Les CLL confirment le myélome à chaîne légère libre. L'inclusion du rapport normal de κ/λ dans les critères de rémission clinique du myélome et de l'amyloïdose AL met en valeur son importance dans les décisions cliniques chez ces patients.

Correspondance:
Eric.Dayer@hopitalvs.ch

Wachsende Bedeutung der Serumbestimmung der freien Leichtketten (FLC)

Die Bestimmung der Serumkonzentration der freien Leichtketten hat einen hohen Stellenwert als wichtiger Marker zur Diagnose, Prognose und Verlaufsbeurteilung des Myeloms, der AL-Amyloidose und ähnlicher Syndrome erlangt.

Bei Myelomen und monoklonalen Gammopathien unklarer Signifikanz (MGUS) zählen diese Analysen nunmehr zu den neuen Diagnosekriterien. Sie sind von besonderer Bedeutung zur Diagnose von Myelomen, bei denen keine intakten monoklonalen Immunglobuline nachweisbar sind. Im Rahmen der Leichtkettenmyelome ermöglicht der Serumtest den Verzicht auf die 24-Stunden-Urinsammlung. Zudem wird durch die Einbeziehung des normalen κ/λ -Verhältnisses in die Kriterien der klinischen Remission des Myeloms und der AL-Amyloidose die Wichtigkeit der Serumbestimmung für klinische Entscheidungen betont.

Références

Vous trouverez la liste complète des références sur le site: www.sulm.ch/f/pipette/numero-actuel (n° 1-2016). Dessous les références les plus importantes:

- 7 Binder M, Rajkumar V, Gertz M, Lacy M, Dispenzieri A et al. Predictors of early response to initial therapy in patients with newly diagnosed symptomatic multiple myeloma. *Am J Hematol.* 2015;10:888–891.
- 11 Rajkumar et al. International Myeloma working group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncology* 2014;15:e538–548.
- 12 Rajkumar V. Multiple myeloma: 2014 update on diagnosis, risk stratification and management *Am J Hematol* 2014;89:999–1009.
- 13 Kapoor P, et al. Importance of achieving stringent complete response after autologous stem-cell transplantation in multiple myeloma *J Clin Oncol* 2013;31:4529–4535.
- 16 Kaufmann G, Dispenzieri A, Gertz M et al. Kinetics of organ response and survival following normalization of the serum free light chain ratio in AL amyloidosis. *Am J Hematol* 2015;90:181–186.