

Binding Site

Chaînes légères libres : intérêt pour le diagnostic et le suivi des gammopathies monoclonales



Dans le cadre du XXXIIIe Colloque national des biologistes des hôpitaux, deux médecins de Bordeaux, l'un biologiste, l'autre clinicien, ont apporté leur témoignage complémentaire sur l'intérêt de quantifier les chaînes légères libres dans le sérum pour le diagnostic et le suivi des myélomes. Les deux médecins étaient invités à l'initiative de la société The Binding Site productrice du test FREELITE™.

Rappel sur les Immunoglobulines et les Chaînes Légères Libres

Les immunoglobulines (Ig) sont des protéines glyquées, produites par les plasmocytes et sont composées de deux types de chaînes polypeptidiques : la chaîne lourde (H), qui définit la classe de l'Ig (a, d, e, g et m) et la chaîne légère (L) de type kappa ou lambda (k ou l). Les chaînes sont liées entre elles par des ponts di-sulfures.

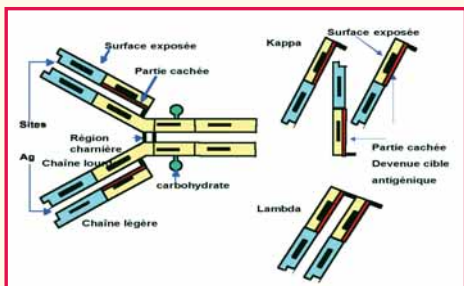


Figure 1 : Structure d'une immunoglobuline et des chaînes légères libres

Physiologiquement, les Ig existent à la fois sous une forme membranaire, constituant le récepteur à l'antigène des lymphocytes B et sous une forme sécrétée circulante. Les Ig sériques sont issues de multiples plasmocytes d'où leur grande diversité. La prolifération de ces différents clones est constamment régulée et tout dérèglement de cet

équilibre peut conduire à :

- une hypergammaglobulinémie polyclonale liée à la stimulation de la production de plusieurs clones,
- une oligoclonalité liée à la stimulation de la production de quelques clones,
- une gammopathie monoclonale liée à la production excessive d'un seul clone de lymphocytes B produisant une immunoglobuline complète monoclonale, une chaîne lourde isolée ou une chaîne légère libre (CLL) monoclonale isolée.

Les CLL ont une demi-vie très courte dans le sérum (quelques heures) et sont rapidement catabolisées au niveau des reins. La réabsorption tubulaire des CLL ne permet pas de mettre en évidence les Protéines de Bence Jones (PBJ) avant que le seuil de réabsorption ne soit dépassé. Ce phénomène est un frein au diagnostic précoce des myélomes à CLL si la recherche des CLL s'effectue uniquement dans les urines. Le graphe ci-dessous reflète bien le délai théorique d'apparition des PBJ dans les urines par rapport à l'apparition des CLL dans le sérum. La présence excessive de CLL a souvent des conséquences néfastes pour l'organisme telles que les dommages tubulaires liés à la toxicité lors de la réabsorption des CLL ou des dépôts (ce qui est plus rare) au cours des amyloses ou du syndrome de Randall, d'où la nécessité d'un dépistage précoce dans le sérum.

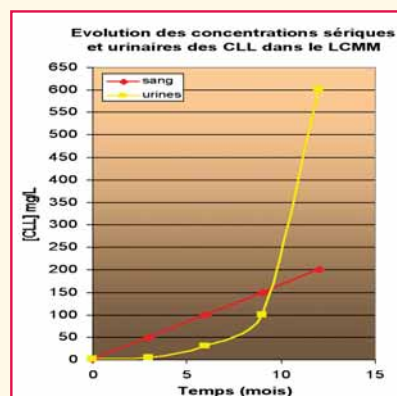
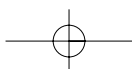
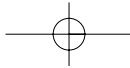


Figure 2 : Courbes théoriques d'apparition des CLL dans les urines et le sérum lors de myélomes multiples à CLL.

La mise en évidence des CLL n'est pas aisée par les techniques d'électrophorèse car la polymérisation des CLL ne conduit pas toujours à un pic bien individualisé. Le seuil de sensibilité des électrophorèses est d'environ 100 à 3000 mg/L et de 100 à 300 mg/L pour les immunofixations. La quantification des CLL par le test FREELITE™ dont le seuil de sensibilité est de 2 mg/L, permet de détecter les taux anormaux et d'identifier une prolifération monoclonale en calculant le ratio k/l. Le test FREELITE™ est maintenant un outil indispensable au diagnostic et au suivi des myélomes. Les réactifs jusque là disponibles ne permettaient pas de distinguer les chaînes légères liées des chaînes légères





libres ce qui a rendu pendant longtemps difficile leur quantification. Le nouveau test Freelite™ (de la société The Binding Site) utilise des anticorps polyclonaux, qui reconnaissent spécifiquement les chaînes légères libres kappa ou lambda permettant ainsi leur quantification par néphélométrie ou turbidimétrie. Les valeurs usuelles sont de 3,30 à 19,40 mg/L pour les chaînes kappa, de 5,71 à 26,30 mg/L pour les chaînes lambda, et le ratio k/l doit être compris entre 0,26 et 1,65.

L'utilisation du test FREELITE™ permet le dépistage de 85 % des myélomes non sécrétants (non détectés par les techniques classiques), de 98 % des amyloses AL (contre 79 % détectées par les techniques classiques) et de 100 % des myélomes à chaînes légères (contre 85 % détectés par les techniques classiques). Il permet également de suivre l'évolution de ces pa-

thologies et des myélomes à Ig entière accompagnée d'une CLL. La variation des taux des CLL renseigne rapidement le clinicien sur l'évolution favorable ou la rechute de la pathologie lui permettant d'adapter le traitement.

D'après l'intervention du Dr Annie Bérard, laboratoire de biochimie, hôpital Haut-Lévêque, CHU Bordeaux



Intérêt des chaînes légères libres dans la prise en charge des patients atteints de myélome

Le myélome multiple (MM) est une prolifération maligne de plasmocytes, qui est responsable de la sécrétion en grande quantité d'Ig monoclonale (Ig complète ou chaîne légère libre) souvent accompagnée d'une diminution de la synthèse des autres Ig. Le MM représente environ 10 % de l'ensemble des pathologies hématologiques et correspond à 2 % de mortalité par cancer. L'âge médian de survenue est de 63 ans et la survie médiane de 44 mois.

Pour établir le diagnostic de MM, trois critères sont nécessaires: 1. une plasmocytose médullaire supérieure à 10 % et/ou un plasmocytome histologiquement prouvé, 2. un composant monoclonal sérique et/ou urinaire élevé (IgG \geq 30 g/L, IgA \geq 20 g/L, protéinurie \geq 1 g/24h), 3. des anomalies liées au myélome (hypercalcémie, insuffisance rénale, anémie et/ou lésions osseuses).

Les éléments du diagnostic biologique des MM sont: 1. la recherche d'un composant monoclonal par électrophorèse des protéines sériques et urinaires, une immunofixation et un dosage sérique des chaînes légères libres, 2. une protéinurie des 24 h, la recherche d'une protéinurie de Bence Jones et une albuminurie.

Il n'existe pas à ce jour de standardisation évidente de ces pathologies malgré de multiples classifications proposées comme celle de Durie et Salmon "plus" proposant le stade MGUS et quatre autres stades ou l'index de pronostic international avec trois stades reposant sur des facteurs biologiques (B2-microglobuline, albumine, anomalies cytogénétiques).

Les myélomes à chaînes légères représentent 15 à 20 % de l'ensemble des myélomes. Lors de ces MM, seule une CLL est

sécrétée. D'autres hémopathies malignes peuvent entraîner une augmentation des chaînes légères libres comme les gammopathies de signification indéterminée (MGUS), le myélome indolent ou les amyloses. Le traitement du MM repose, dans la majorité des cas, sur une chimiothérapie de réduction tumorale suivie d'une intensification thérapeutique avec greffe de cellules souches hématopoïétiques (patients âgés de moins de 65 ans). La réponse au traitement est capitale à la fois pour la stratégie thérapeutique (simple versus double greffe) et pour le pronostic (meilleur chez les patients bon répondeurs). En règle générale, la réponse au traitement est appréciée sur

l'évolution de la masse tumorale corrélée le plus souvent au taux de composant monoclonal. Si cette évaluation est relativement simple dans les myélomes sécrétants, elle est plus difficile dans les autres situations et en particulier dans les myélomes à CLL. En effet, la détermination de la protéinurie des 24 heures et ou les Protéines de Bence-Jones par immunofixation ou immunoelectrophorèse reste en pratique aléatoire et parfois difficile d'interprétation (notamment en cas d'insuffisance rénale). En effet, bien que le rein métabolise des taux importants de chaînes légères libres, leurs concentrations urinaires peuvent ne pas refléter correctement leur synthèse cellulaire dans le cas d'insuffisance rénale. Or, celle-ci apparaît approximativement chez 25 % des patients ayant un myélome à Ig entière et jusqu'à 65 % des patients atteints de myélome à

chaînes légères libres. Le développement du test FREELITE™ permettant de mesurer le taux de chaînes légères libres dans le sérum est certainement à cet égard un progrès significatif. Cette technique est sensible, spécifique, reproductible et ne présente pas de réactions croisées avec les Ig totales. Le dosage des chaînes légères libres doit être effectué dans le sérum et il est recommandé de prendre en compte le rapport k/l. L'évolution du taux des chaînes légères libres est bien corrélée à l'évolution clinique. Cette observation a permis de juger de l'indication ou non d'une deuxième greffe chez certains patients.

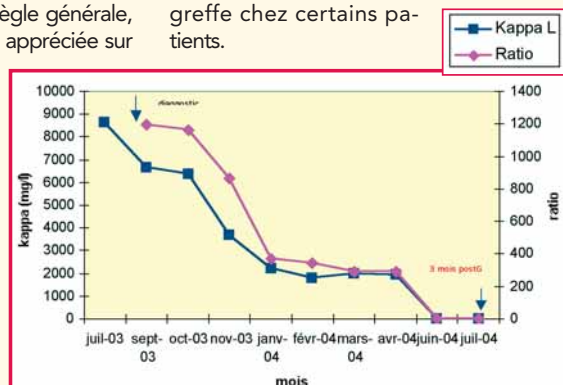


Figure 3 : Suivi du taux des CLL et du ratio parfaitement corrélé à l'évolution clinique du patient.

Ce nouvel outil a un réel intérêt dans les myélomes à CLL. Les résultats obtenus sont spécifiques, sensibles et reproductibles. Ils corréleront bien avec l'évolution clinique du patient permettant d'adapter au mieux le traitement.

N'y aurait-il pas un intérêt à introduire ce test dans les critères de classification des myélomes?

D'après l'intervention du Dr Krimo Bouabdallah, service d'hématologie, hôpital Haut-Lévêque, CHU Bordeaux

