

PLACE DU DOSAGE DES CHAINES LEGERES LIBRES D'IMMUNOGLOBULINES DANS L'EVALUATION ET LE SUIVI DE LA MACROGLOBULINEMIE DE WALDENSTRÖM



Guis L. ⁽¹⁾, Bouyon A. ⁽²⁾, Diemert MC. ⁽¹⁾, Choquet S. ⁽²⁾, Leblond V. ⁽²⁾, Musset L. ⁽¹⁾

(1) Laboratoire d'Immunochimie (2) Service d'Hématologie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47 – 83 Bd de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13.

But du Travail

La macroglobulinémie de Waldenström est une hémopathie maligne caractérisée par une lymphoplasmocytose médullaire et par la sécrétion d'une immunoglobuline M monoclonale (IgM mc). Si le diagnostic de la maladie est facilement établi, en revanche, l'évaluation de la masse tumorale reste plus délicate et pose le problème de la nécessité ou non de traiter. Les récents consensus recommandent de ne pas se baser sur le taux d' IgM mc, mais sur l'apparition de signes cliniques (adénopathies, perte

de poids, asthénie, splénomégalie) et biologiques (anémie et/ou thrombopénie) afin de décider d'instaurer ou non un traitement. Le dosage des chaînes légères libres (CLL) d'immunoglobulines au cours de la maladie pourrait se révéler un marqueur pertinent et spécifique de la masse tumorale et se montrer intéressant notamment dans le suivi de la maladie. Le but de notre étude est donc d'apprécier la place du dosage des CLL dans l'évaluation et le suivi de la macroglobulinémie de Waldenström.

Matériels et Méthodes

Patients

Nous avons étudié les sérums de 55 patients (32 Hommes, 23 Femmes), suivis dans le service d'Hématologie du Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière dans le cadre d'un diagnostic ou d'un suivi de macroglobulinémie de Waldenström. La moyenne d'âge des patients était de 64,7 ans (intervalle : 38 – 88 ans). Parmi les 55 patients, 48 patients avaient une IgM Kappa monoclonale et 7 patients une IgM Lambda monoclonale. Au total, 126 sérums ont été analysés.

Pour le suivi des patients, nous prendrons 3 exemples de patients, dont les dosages ont pu être réalisés sur une période de 6 mois à 1 an.

Méthodes

✓ Les examens suivants ont été réalisés : électrophorèse des protéines sériques (EPS) avec évaluation du pic d'IgM mc (g/L) lorsque celui-ci était intégrable et identification de l'IgM mc par immunofixation (HYDRASYS®, Sébia), numération formule sanguine (NFS), dosage de beta-2 microglobuline (beta-2 M en mg/L) corrigé en fonction de la créatinine, et dosage de CLL par néphélométrie (FREELIGHT®, The Binding Site). Les valeurs usuelles pour les CLL sont : CLL Kappa (K) = 3,3 – 19,4 mg/L, CLL Lambda (λ) = 5,7 – 26,3 mg/L, K/ λ Ratio = 0,26 – 1,65.

✓ Les critères biologiques retenus pour définir une masse tumorale importante sont ceux déterminés par les derniers consensus : beta-2 M > 2,5 mg/L, Hémoglobine (Hb) < 12 ⁽¹⁾ ou 10 ⁽²⁾ g/dL, ou Plaquettes (Plq) < 150 ⁽¹⁾ ou 100 ⁽²⁾ G/L.

Résultats

Répartition des taux de CLL pour les 126 sérums (55 patients)

* Quarante-vingt un sérums sur 126 (64,3%), correspondant à 36 patients (65%), avaient des taux de CLL augmentés (CLL kappa > 19,4 mg/L ou CLL lambda > 26,3 mg/L). Fig.1.

L'isotype de la CLL augmentée correspondait dans 100% des cas à l'isotype de la chaîne légère de l'IgM mc, 6 sérums avaient une augmentation des 2 isotypes de CLL, avec un ratio K/ λ déséquilibré.

* Les moyennes et écarts-types des valeurs de CLL élevées étaient de 103 ± 69 mg/L pour les CLL kappa et 82 ± 46 mg/L pour les CLL lambda.

Trois sérums, appartenant à un même patient, avaient des taux très élevés de CLL λ (19400, 4290 et 4660 mg/L). Ces valeurs étaient surestimées, reflétant les limites analytiques ponctuelles, chez certains patients, de ce dosage.

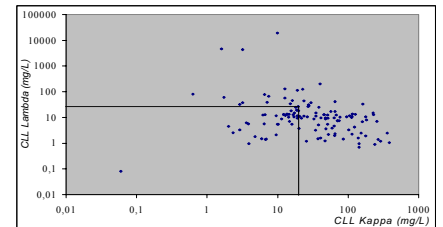


Figure n°1 : Répartition des taux de CLL pour les 126 sérums.

CLL et évaluation de la masse tumorale

CLL et beta-2 M (n = 100 sérums)

Beta-2 M	CLL	
	CLL ∇ CLL K > 19,4 mg/L CLL λ > 26,3 mg/L	CLL Normales CLL K < 19,4 mg/L CLL λ < 26,3 mg/L
> 2,5 mg/L	49	18
< 2,5 mg/L	14	19

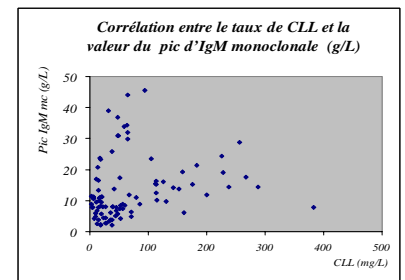
On observait une corrélation entre le taux de CLL et le taux de beta-2 M ($p < 0,01$, test du Chi-carré).

CLL et degré de cytopénie (n = 120 sérums)

Cytopénie	CLL	
	CLL ∇ CLL K > 19,4 mg/L CLL λ > 26,3 mg/L	CLL Normales CLL K < 19,4 mg/L CLL λ < 26,3 mg/L
Hb < 12 g/dL et/ou Plq < 150 G/L	54	19
Hb > 12 g/dL et Plq > 150 G/L	25	22

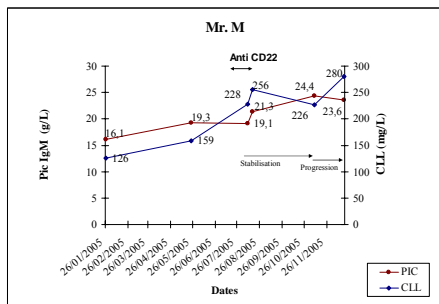
On observait une corrélation entre le taux de CLL et le degré de cytopénie ($p < 0,01$ en prenant 12 g/dL et 150 G/L comme valeurs d'Hb et de Plq ; $p < 0,04$ en prenant 10 g/dL et 100 G/L comme valeurs d'Hb et de Plq ; test du chi-carré)

CLL et pic (n = 98 sérums)



Il n'existe pas de corrélation entre le taux de CLL et la valeur du pic de l'IgM monoclonale.

CLL, suivi de la maladie et réponse thérapeutique : exemples de 3 patients



Mr M., 56 ans

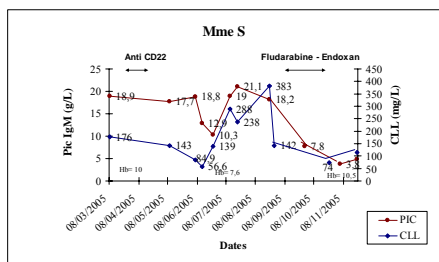
1997 : IgM Kappa monoclonale découverte à l'occasion d'un syndrome néphrotique,

- Signes cliniques : adénopathies, pas d'infiltration médullaire.
- Traitement : Chloraminophène et corticoïdes jusqu'en janvier 1999
- Évolution : régression du syndrome néphrotique, diminution des adénopathies.

2001 : Réapparition du syndrome tumoral

- Traitement: Anticorps monoclonal anti-CD20 ☞ contrôle du syndrome lymphoprolifératif.

2005 : Nouvelle progression. Traitement par anticorps monoclonal anti-CD22 en août 2005 : stabilisation de l'état clinique pendant 2 mois, puis progression tumorale certaine à partir de novembre 2005.



Mme S., 67 ans

1991 : Découverte d'une IgM Kappa monoclonale, pas de cytopénie, pas de syndrome tumoral.

2003 : Apparition d'une anémie

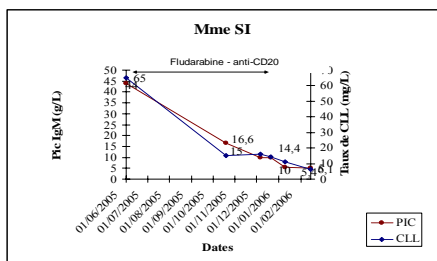
- Traitement : Fludarabine.

2005 : réapparition d'une anémie et augmentation du pic.

- Signes cliniques : infiltration lymphoplasmocytaire diffuse, pas de syndrome tumoral, asthénie et syndrome inflammatoire.
- Traitement : anticorps monoclonal anti-CD22 ☞ échec 3 mois après l'arrêt du traitement.

Septembre 2005 : persistance d'une anémie, élévation du pic monoclonal, et syndrome inflammatoire

- Traitement : Fludarabine – Endoxan. ☞ Bonne évolution.



Mme SI., 54 ans

Avril 2005 : Découverte d'une IgM Kappa monoclonale évaluée à 40g/L,

- Signes cliniques : infiltration médullaire lymphoplasmocytaire massive, atteinte osseuse diffuse, absence d'adénopathies.

Juin 2005 : Fracture de la colonne vertébrale au niveau L3 avec syndrome de la queue de cheval.

- Traitement : Fludarabine - Anticorps monoclonal anti-CD20 ☞ Bonne évolution .

☞ Pour ces trois patients, l'évolution des CLL (analysée sur une période de 6 mois à 1 an) était parallèle à celle du pic d' IgM mc et semblait être corrélée avec l'état clinique du patient.

Conclusion

Dans cette étude, 65% des patients atteints de macroglobulinémie de Waldenström ont un taux modérément élevé de CLL. Il semble que l'augmentation des CLL soit corrélée avec la masse tumorale. Ces premiers résultats montrent que le dosage des CLL a sa place dans l'exploration de la macroglobulinémie de Waldenström. Il pourrait ainsi s'avérer être un outil pertinent et spécifique dans l'évaluation de la masse tumorale.

Dans le suivi du patient, ce dosage pourrait se révéler judicieux notamment lorsque le pic monoclonal est difficilement intégrable. Une étude prospective incluant un plus grand nombre de patients est toutefois nécessaire pour confirmer ces résultats préliminaires.

Références

- (1) Morel P. et al. Prognostic factors in Waldenström macroglobulinemia : A report on 232 patients with the description of a new scoring system and its validation on 253 other patients. Blood 2000; 96: 852 – 858.
- (2) Gertz M. et al. Treatment Recommendations in Waldenström's Macroglobulinemia : Consensus Panel Recommendations From the Second International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. Seminars in Oncology 2003; 30 (2): 121 – 126.