



tribune

## The Binding Site

Dans le cadre du XXXIV<sup>e</sup> Colloque national des Biologistes des Hôpitaux à Perpignan, le Docteur Annie Bérard, MCU-PH dans le service de biochimie du Groupe hospitalier au CHU de Bordeaux, a démontré l'intérêt du screening par électrophorèse des protéines sériques et l'apport du dosage des chaînes légères libres pour la mise en évidence une gammopathie monoclonale. Nous rapportons ci-après les temps forts de cet atelier organisé par la société The Binding Site.

### Quelques notions de rappel sur le myélome

Le myélome est une prolifération maligne de plasmocytes tumoraux, à l'origine de la synthèse et de sécrétion en grande quantité d'une immunoglobuline (Ig) monoclonale. Cette Ig peut être complète ou simplement une chaîne légère libre, ou plus rarement une chaîne lourde, associée ou non à une diminution de la synthèse des autres Ig. Cette hémopathie monoclonale est à l'origine de 2 % des cas de mortalité par cancer, et l'âge moyen de survenue est de 63 ans.

De nouveaux critères ont été définis en 2003 par la Fondation Internationale du Myélome :

- une plasmocytose médullaire  $\geq 10\%$ ,
- un composant monoclonal sérique et/ou urinaire élevé : IgG  $\geq 30$  g/L, IgA  $\geq$

20 g/L, protéinurie  $\geq 1$  g/24h

- des anomalies liées au myélome : une hypercalcémie, une insuffisance rénale, une anémie et des lésions osseuses.

Ces trois critères sont nécessaires pour définir un myélome multiple (MM).

Les myélomes de signification indéterminée (MGUS) sont définis par 3 critères :

- une plasmocytose médullaire  $< 10\%$
- un composant monoclonal sérique et/ou urinaire bas : IgG  $< 30$  g/L, IgA  $< 20$  g/L, protéinurie  $< 1$  g/24h
- une calcémie, une créatinémie et une hémoglobine normales, une absence de lésions osseuses, d'amylose et de dépôts de chaînes légères.

L'évolution des MGUS en MM malin est d'environ 1 % par an.

Une autre classification selon les critères de Durie et Salmon est présentée dans le tableau ci-dessous.

Le diagnostic biochimique et immunologique comporte la mise en évidence du composant monoclonal sérique par électrophorèse des protéines sériques, dosage des Ig (néphélométrie ou turbidimétrie) et/ou immunofixation (IF). Le composant monoclonal urinaire est souvent recherché avec mesure de la protéinurie des 24 h, recherche d'une protéine de Bence Jones (par électrophorèse et IF) et d'une albuminurie. Les taux sériques de

Classification	IRM et/ou PETscan
MGUS	Négatif
Stade IA	1 localisation (plasmocytome)
Stade IB	$< 5$ lésions ou atteinte diffuse limitée
Stade IIA/B	5-20 lésions focales ou atteinte diffuse modérée
Stade III A/B	$> 20$ lésions focales ou atteinte diffuse sévère



THE  
BINDING  
SITE



Le Docteur Annie Bérard, du CHU de Bordeaux-Pessac (33) lors de la présentation de ses travaux sur le screening des chaînes légères libres.

PUBLI-REPORTAGE BINDING SITE



calcium, créatinine et hémoglobine sont également mesurés.

### Place du dosage des chaînes légères libres

La synthèse des Ig s'accompagne généralement d'une production anormale de

La mise en évidence des CLL se fait :

- soit par immunofixation (IF), méthode non quantitative, avec un seuil de sensibilité de 100 à 300 mg/L. La présence d'une bande permet de signer la monoclonalité,
- soit par dosage néphélogométrique. Cette technique est 50 fois plus sensible que l'IF, spécifique des CLL, quantitative, automatisable et permet de calculer le ratio  $\kappa/1$  pour identifier une expansion monoclonale.

CLL car leur demi-vie est très courte (2 à 3 heures pour les chaînes  $\kappa$  et 4 à 6 h pour les  $\lambda$ ) par rapport à la demi-vie des Ig de 20 à 25 j. Par ailleurs, la variation importante des taux de CLL est bien corrélée avec le taux de  $\beta_2$ -microglobuline et l'activité de la tumeur. Un article récent établit le ratio  $\kappa/1$  comme un facteur de risque indépendant de progression des MGUS vers un MM.

Le service de biochimie a mis en place un arbre décisionnel pour toute demande d'électrophorèse et d'IF, avec suspicion d'une gammapathie monoclonale, pour toute anomalie présente à l'électrophorèse (hypoglobulinémie, des  $\beta_2 > \beta_1 \dots$ ), ou pour toute demande d'électrophorèse émanant du service de dermatologie, de cardiologie, de rhumatologie ou de néphrologie. Il est fait systématiquement une immunofixation, les dosages des Ig A, G et M, et le dosage des CLL.

Pour le suivi de tout myélome à CLL, amylose ou myélome non sécrétant, un dosage systématique de CLL est réalisé ainsi qu'en suivi thérapeutique à la demande des cliniciens.

### Résultats préliminaires de l'étude au CHU Haut l'Évêque de Bordeaux

Depuis la mise en place de l'arbre décisionnel, et sur une durée de 18 mois, 1 040 patients ont été inclus dans cette étude, issus de tous les services du CHU et

Le dosage des CLL dans le diagnostic du myélome à CL a une très bonne sensibilité et permet d'identifier 100 % des myélomes en utilisant le ratio  $\kappa/1$

La figure 1 illustre le suivi d'un myélome à CLL  $\kappa$ , en utilisant le taux de la CLL corrélé à la masse tumorale permettant ainsi au clinicien d'adapter le traitement.

Dans les autres pathologies comme l'amylose ou les myélomes non sécrétants (1 à 5 % des myélomes totaux), le dosage des CLL est également plus sensible que les techniques classiques : 98 % de dépistage versus 79 % pour l'IF dans les cas d'amylose et 85 % versus 50 % de myélomes détectés comme oligosécréteurs.

En ce qui concerne les MM autres que ceux dus à une CLL, 90 % des cas présentent une production anormale de CLL. Néanmoins, il semble intéressant de suivre la réponse thérapeutique de ces patients par dosage des

chaînes légères libres (CLL) qui passent rapidement dans la circulation sanguine sous forme monomérique pour les  $\kappa$  (< 20 mg/L), et le plus souvent dimérique pour les  $\lambda$  (< 27 mg/L) avec un rapport  $\kappa/1$  compris entre 0,26 et 1,65. Le passage sanguin rapide est suivi par un catabolisme rénal par filtration glomérulaire passive, réabsorption tubulaire proximale et dégradation lysosomiale. Ainsi, les quantités retrouvées dans les urines sont minimales :  $\kappa < 25$  mg/L et  $\lambda < 7$  mg/L.

65 % des myélomes multiples à CLL ont une atteinte rénale notamment glomérulaire liée à la toxicité des CLL.

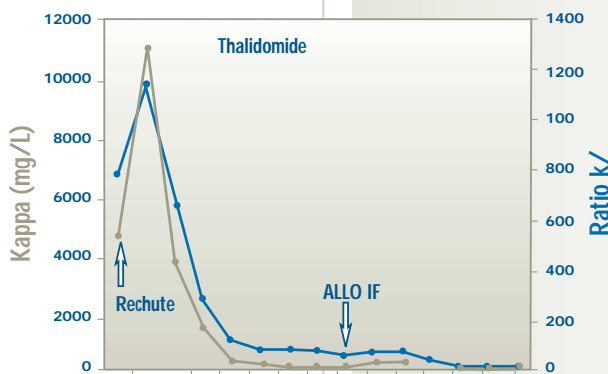


Figure 1 : Suivi du traitement d'un myélome à CLL chez une patiente « bonne répondeuse » au traitement par thalidomide.

PUBLI-REPORTAGE BINDING SITE



tribune



pour lesquels une demande d'électrophorèse avec ou sans IF était prescrite. Ont été réalisés pour tous les patients une électrophorèse, une IF, des dosages d'Ig G,A,M et un dosage des CLL.

Les résultats sont présentés dans le tableau suivant :

Résultats	%
IF normale	56,25
Restriction d'hétérogénéité	7,12
Pic monoclonal	30,48
Profil biclonal	1,92
Profil oligoclonal	4,23

Dans le groupe IF normale (n = 449), 21 patients ont, soit une CL  $\kappa$  élevée avec un ratio  $\kappa/1$  élevé (n = 13), soit CL  $\lambda$  élevée avec un ratio  $\kappa/1$  bas (n = 8). Sur ces 21 patients, 4 avaient un myélome à CLL non identifiable par IF. Dans le groupe « pic monoclonal », sur 317 patients, 77 ont, soit une CL  $\kappa$  élevée avec un ratio  $\kappa/1$  élevé (n = 52), soit CL  $\lambda$  élevée avec un ratio  $\kappa/1$  bas (n = 25). Parmi ces 77 patients il y a des MM à IgG (dont 81 % ont un ratio  $\kappa/1$  anormal) ou à IgA (dont 100 % ont un ratio  $\kappa/1$

anormal), des MGUS et des myélomes indolents. Ainsi, ces résultats confirment en termes de proportions des pathologies ceux de la littérature. Les résultats de cette étude encouragent à continuer l'application de l'arbre décisionnel choisi au préalable avec IF, dosage IgG, A, M et des CLL.

sont nécessaires pour confirmer l'intérêt de ce dosage pour le suivi thérapeutique des MM à Ig entières et dans l'évolution des MGUS.

D'après l'intervention du Dr Annie Bérard

Le dosage de CLL a donc un intérêt réel dans le diagnostic des myélomes à CLL, des amyloses et des myélomes non sécrétants. Ce dosage en suivi thérapeutique est très bien corrélé avec l'évolution clinique de ces 3 pathologies. Le dosage des CLL nécessiterait d'être intégré dans les critères de classification des myélomes.

Malgré les résultats très prometteurs obtenus par l'équipe de Bordeaux, des études complémentaires

### Tests FREELITE™

Les tests FREELITE™ sont des coffrets pour le dosage sérique des chaînes légères d'Ig de type  $\kappa$  ou  $\lambda$  par néphélométrie ou turbidimétrie. L'utilisation de ce test apporte une aide dans le diagnostic et dans le suivi thérapeutique des MM à CLL, des amyloses, des myélomes non sécrétants, des plasmocytomes... La majorité des cas de ces pathologies a un ratio  $\kappa/1$  anormal. En revanche, ce ratio  $\kappa/1$  reste normal, malgré des taux augmentés des chaînes  $\kappa$  et  $\lambda$ , dans toutes les pathologies auto-immunes, les élévations polyclonales ou lors d'insuffisance rénale.

La sensibilité du test (environ 2 mg/L) permet un diagnostic et un suivi aisé des amyloses et des myélomes pauci-sécrétants, ce qui est très difficile, voire impossible avec les techniques électrophorétiques classiques d'investigation des gammopathies. Les applications cliniques du test sont nombreuses : mise en évidence de CLL sériques, précocité du diagnostic des MM à CLL, suivi thérapeutique des gammopathies, arrêt de la chimiothérapie lors d'amylose si le rapport  $\kappa/1$  se normalise, une estimation du risque de progression des gammopathies monoclonales à signification indéterminée...

Contact :

Annie Pietrantuono

The Binding Site

14, rue des Glairaux

BP 226

38522 Saint-Egreve cedex

Tél. : 04 38 02 19 19

Fax: 04 38 02 189 20

Site : [www.binding-site.co.uk](http://www.binding-site.co.uk)

Email : [binding.dir@wanadoo.fr](mailto:binding.dir@wanadoo.fr)

« Le dosage des CLL dans le diagnostic du myélome à CL a une très bonne sensibilité et permet d'identifier 100 % des myélomes en utilisant le ratio  $\kappa/1$  »

PUBLI-REPORTAGE BINDING SITE