

Importance clinique des chaînes légères et expérience de suivi des patients

B. Pégourié (Hématologue)

B. Lardy (Biologiste)



16 Octobre 2018

Dosage des chaînes légères libres sériques

gammopathie monoclonale

Intérêts diagnostique/ pronostique / suivi

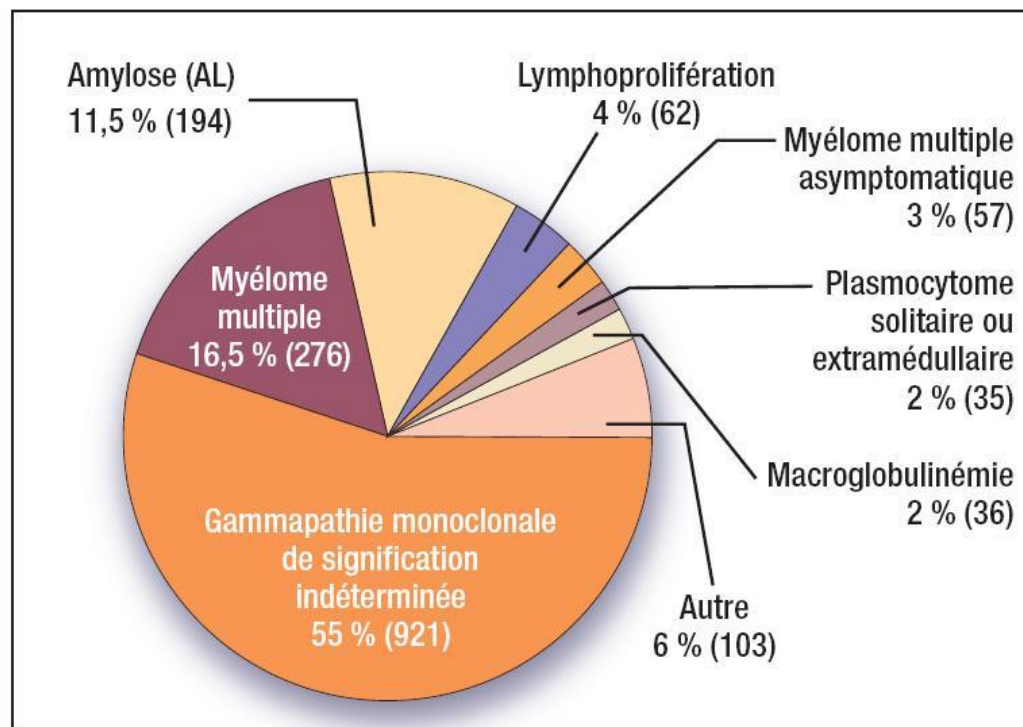
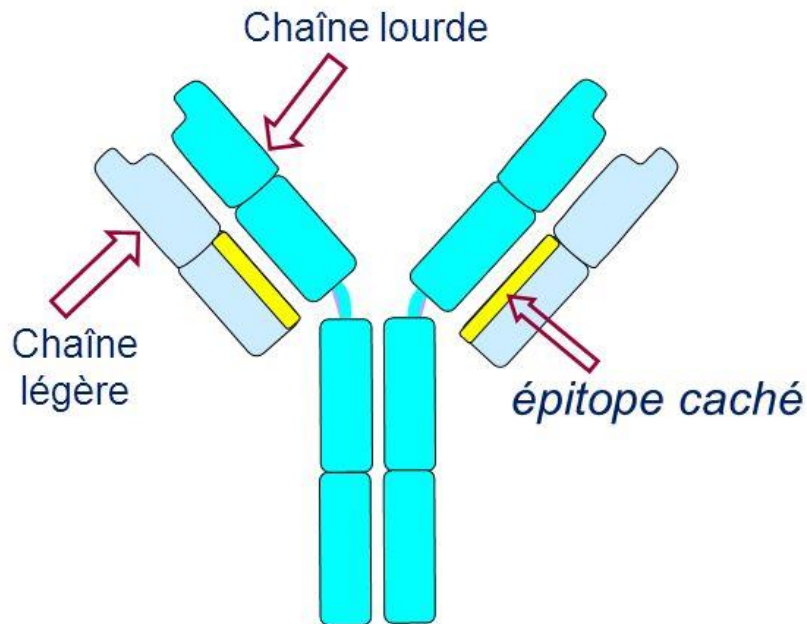


FIGURE 3 Gammopathies monoclonales. Répartition des causes.

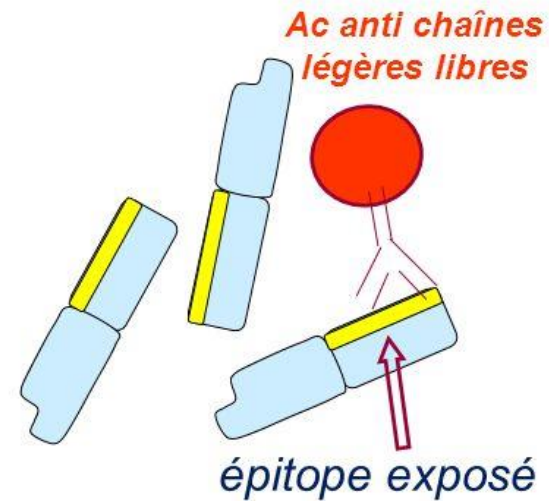
D'après la *Mayo Clinic Br J Haematol* 2006;134:573-89

Dosage des chaînes légères libres sériques

Immunoglobulines entières



Chaînes légères libres



Les chaînes légères libres sériques

- Production de + 40% de chaînes légères par les plasmocytes
- Production 2 Kappa pour 1 Lambda
- Elimination rénale K plus rapide que λ

Kappa (K)

- ✓ Monomérique
- ✓ T1/2 : 2 à 4h

Lambda (λ)

- ✓ Mono + Dimérique
- ✓ T1/2 : 3 à 6h

Concentrations sériques $\lambda > K$

Kappa 3,3- 19,4 mg/L

Lambda 5,7- 26,3 mg/L

Les différentes techniques



95%



5%

< 1%



Le dosage au CHU de Grenoble



Technique Freelite

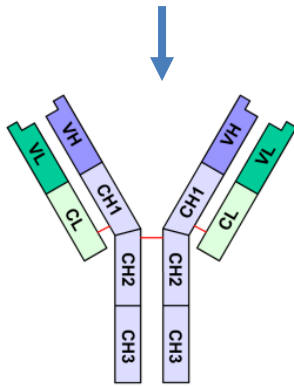
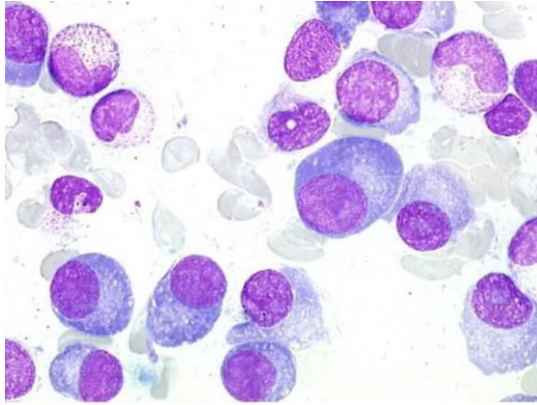
2400 demandes K+ λ /an

Cotation K+ λ 150+150 RIHN



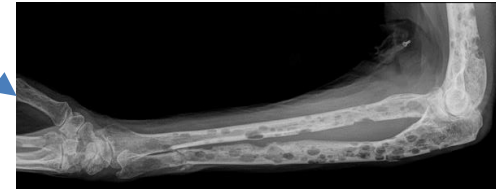
Optilite

Intérêt des chaînes légères libres sériques dans les dyscrasies plasmocytaires



Anémie

Hypercalcémie



Néphropathie rénale

Gammopathie monoclonale
de signification indéterminée
MGUS

Myélome indolent

Myélome



Intérêt du dosage des chaînes légères libres sériques à la phase diagnostique

Anciens critères diagnostiques MGUS/SMM/Myélome

	MGUS	Myélome indolent	Myélome
Taux du composant monoclonal sérique	< 30g/l	≥ 30g/l*	Pas de valeur seuil
Plasmocytose médullaire	< 10%	10%*	10%
Atteinte organique**	Non	Non	Oui

* Au moins un de ces 2 critères doit être présents

**Atteinte organique

C	Hypercalcémie
R	Insuffisance rénale
A	Anémie
B	Lésions osseuses (Bone)

Nouveaux critères diagnostiques du myélome

IMWG : Rajkumar, Lancet Oncol, 2014

- **Plasmocytes médullaires clonaux (par CMF, Immunohisto ou IF) \geq 10% ou plasmocytome extra médullaire**
- **ET au moins un des critères suivants :**

Le composant monoclonal sérique ou urinaire n'est plus un critère diagnostique

Importance du dosage des chaînes légères libres sériques

Critères diagnostiques de Myélome indolent

Rajkumar Lancet Oncol, 2014

- **Composant monoclonal sérique (Ig G ou A) ≥ 30 g/l OU composant monoclonal urinaire ≥ 500 mg/24H**
Et/ou **Plasmocytes médullaires clonaux entre 10 et 59%**
- Et absence d'évènements définissant le myélome ou l'amylose

Critères diagnostiques de MGUS

Rajkumar Lancet Oncol, 2014

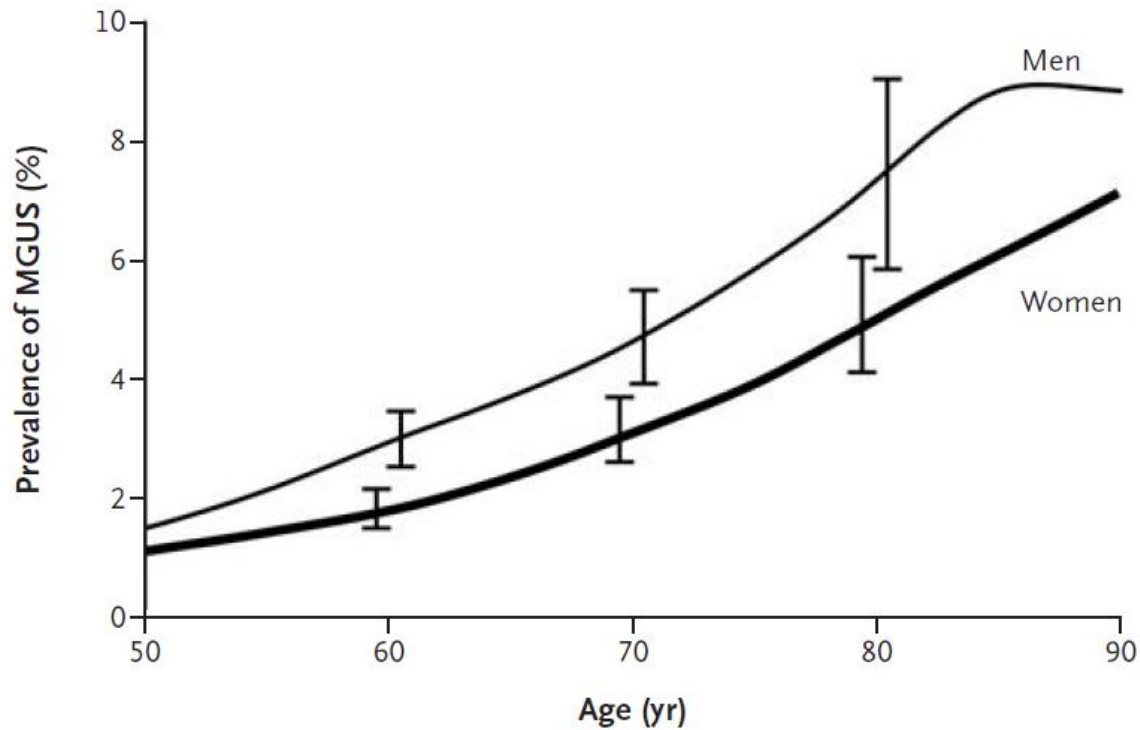
- Plasmocytes médullaires clonaux $< 10\%$
- **ET composant monoclonal sérique (Ig G ou A) < 30 g/l**
- Et absence d'atteinte organique pouvant être attribuée à la prolifération plasmocytaire (critères CRAB)

Intérêt du dosage des chaînes légères libres sériques pour apprécier le risque évolutif d'une gammopathie

MGUS : Prévalence

3.2% après 50 ans

8.9% après 85 ans



Kyle et al, N Engl J Med, 2006, 354:1362-9

Risque de transformation des MGUS

Kyle, Leukemia, 2010, 24, 1121–1127

- **Risque de progression : 1% /an**
- Facteurs prédictifs
 - Type de la protéine monoclonale (G / M ou A)
 - Taux d'immunoglobuline (< ou \geq 15g/l)
 - Chaines légères libres sériques (K/L normal ou non)

Risque	Risque de progression à 20 ans (%)*
Risque faible : Ig < 15g/l, de type Ig G, K/L normal	5
Risque intermédiaire faible : 1 facteur anormal	21
Risque intermédiaire élevé : 2 facteurs anormaux	37
Risque élevé : 3 facteurs anormaux	58

*risque de progression en supposant que les patients ne meurent pas d'autres cause

Risque de transformation des Myélomes indolents

- Risque de progression :
 - **10 % par an pendant les 5 premières années**
 - 5% par an pendant les 5 années suivantes
 - 1 à 2% par année par la suite
- Facteurs prédictifs :
 - Taux d'immunoglobuline (< ou \geq 30 g/l) *
 - % de plasmocytes médullaires (< ou \geq 10%) *
 - Immunoparésie (baisse des Ig non monoclonales) **
 - % de plasmocytes médullaires clonaux/plasmocytes totaux **

 - Chaines légères libres sériques : K/L normal ou non ***
 - IRM anormale ****

* Kyle (*Leukemia* 2010; 24, 1121–1127) ** Perez-Persona (*Blood* 2007; 110:2586–2592)
*** Dispenzieri (*Blood* 2008; 111: 785–789)**** Dimopoulos (*Blood* 2000; 96, 2037-2044)
Wang (*Blood* 2003; 102, 687a)



Place du dosage des chaînes légères libres sériques dans l'évaluation de la réponse au traitement

Les outils de la réponse

- Évaluation du composant monoclonal sur l'EPS sérique et/ou urinaire
- Immunofixation sérique et urinaire
- Ratio Kappa/Lambda
- DFLC : différence entre chaîne légère impliquée et non impliquée
- Critères CRAB (NFS, Calcémie, Créatinine, suivi osseux)
- Prolifération plasmocytaire (myélogramme, suivi de plasmocytome)

International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma

Kumar, Lancet Oncol., 2016, 17, 328-346

<p>Réponse complète stringeante (sCR)</p>	<p>Réponse complète et Ratio FLC sérique normal Absence de cellules plasmocytaires clonales en immuno histo chimie</p>
<p>Réponse complète (CR)</p>	<p>Immunofixation sérique et urinaire négative et Disparition de tout plasmocytome et <5% de plasmocytes dans la moelle</p> <p>Si myélome à CLL, Ratio FLC sérique normal</p>
<p>Très bonne réponse partielle (VGPR)</p>	<p>Immunofixation sérique ou urinaire positive mais EPS normale ou Diminution \geq 90% du pic sérique et composant monoclonal urinaire < 100 mg/24h</p> <p>Si myélome à CLL, diminution de la DFCL > 90%</p>

Réponse partielle (PR)	<p>Diminution $\geq 50\%$ du pic sérique et composant monoclonal urinaire < 200 mg/24h ou réduction de l'excrétion urinaire du composant $\geq 90\%$</p> <p>Si myélome à CLL, diminution de la DFLC $> 50\%$</p>
Maladie stable (SD)	Absence de critères de type CR, VGPR, MR, PR, ou PD
Maladie progressive (PD)	<p>Augmentation du composant monoclonal sérique de 25% par rapport à la valeur la plus basse, avec une augmentation en valeur absolue $\geq 0,5$g/dl et/ou du composant monoclonal urinaire de 25%, avec une augmentation en valeur absolue ≥ 200 mg/24h</p> <p>Si myélome à CLL, augmentation de la DFLC > 100 mg/l</p>
Rechute clinique	<p>Apparition de critères CRAB</p> <p>Apparition de plasmocytomes</p>
Réponse mineure (MR)	<p>Réduction $\geq 25\%$ mais $\leq 49\%$ du composant monoclonal sérique</p> <p>Et réduction du composant monoclonal urinaire entre 50 et 89%</p>

Induction IFM

	VAD* 4 cycles	VD* 4 cycles	VD** 4 cycles	vTD** 4 cycles	VTD° 4 cycles	VCD° 4 cycles	VRD°° 3 cycles	VRD°°° 3 cycles
	IFM2005	IFM2005	IFM2007	IFM2007	IFM2013	IFM2013	IFM2008	IFM2009
	N = 218	N = 223	N = 99	N = 100	N = 169	N = 169	N = 31	N = 700
≥ CR	2%	6%	12.0%	13.0%	13.0%	8.9%	23.0%	
≥ VGPR	15%	37%	36%	49%	66.3%	56.2%	62%	48%
≥ PR	63%	79%	81%	88%	92.3%	83.4%	94%	

* Harousseau et al. JCO 2010

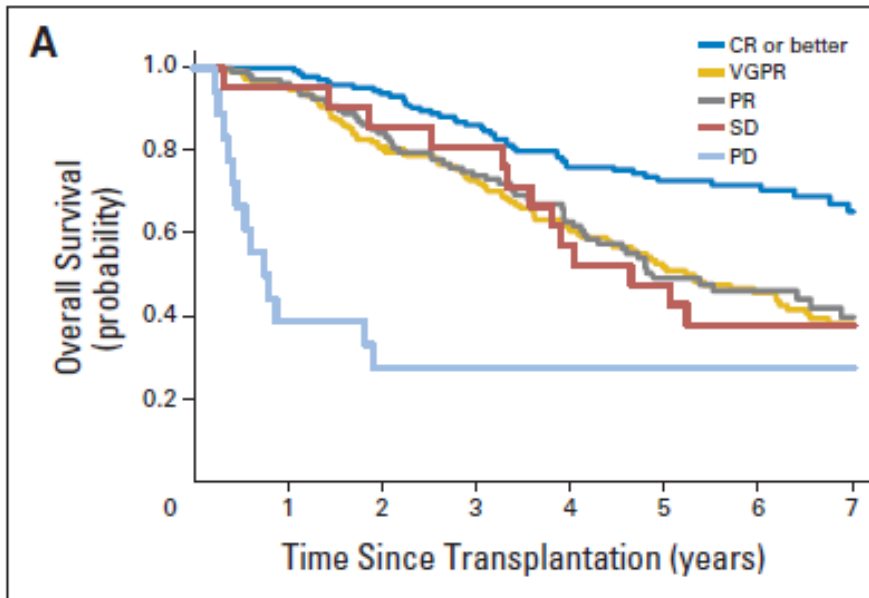
** Moreau et al. Blood 2011

° Moreau et al. Blood 2016

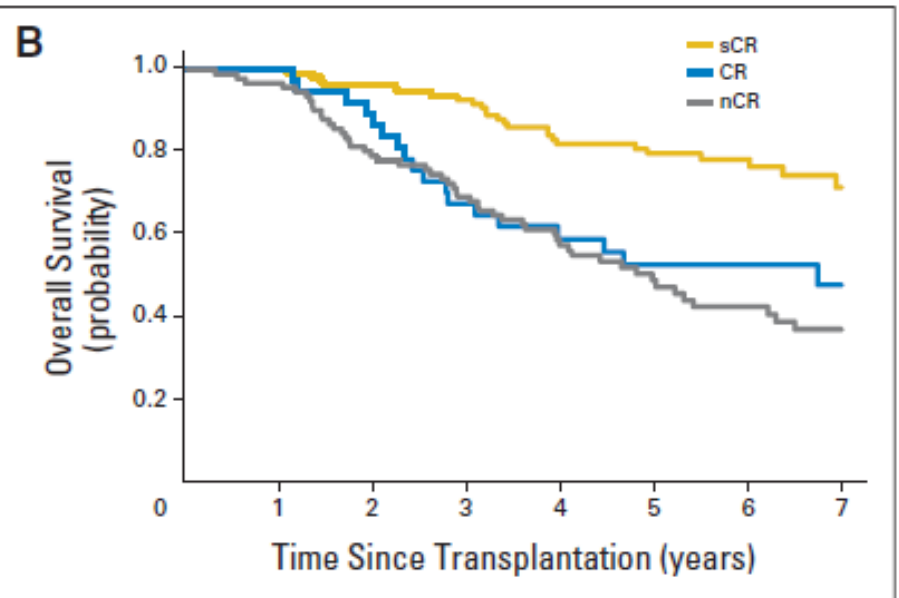
°° Roussel et al. JCO 2014

°°° Attal et al. ASH2015

CR or better associated with OS benefit



sCR associated with OS benefit



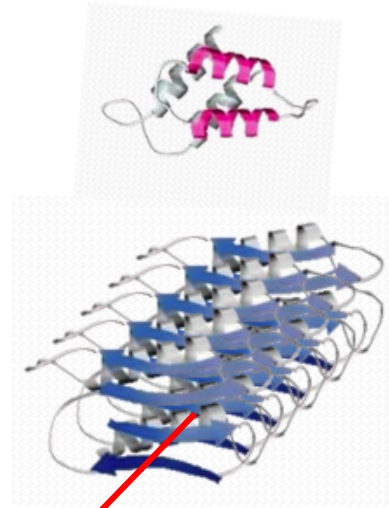
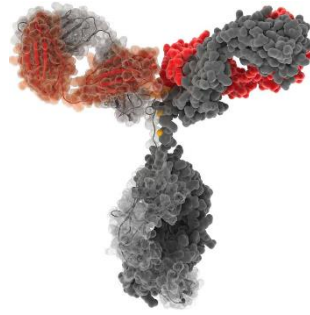
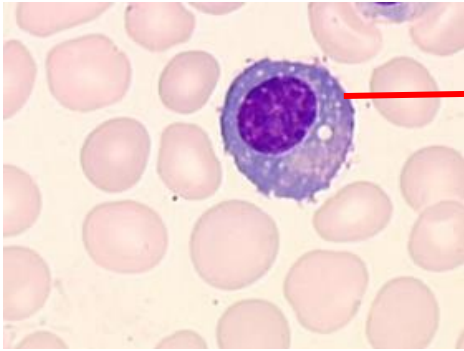
Importance of achieving stringent complete response after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma
Kumar et al, JCO 2013, 31, 4529-4535

En conclusion

- Le dosage des CLL sériques au cours de la pathologie plasmocytaire a son intérêt
 - dans l'évaluation pronostique d'une gammapathie monoclonale bénigne ou d'un myélome indolent
 - lors du diagnostic d'un myélome, à Ig complète ou à chaîne légère
 - dans l'évaluation de la réponse au traitement

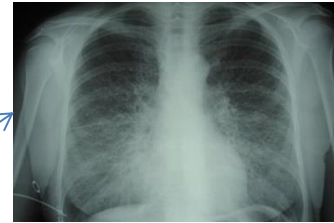
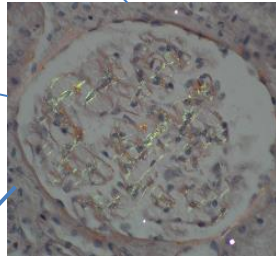


Intérêt du dosage des CLL sériques dans l'amylose



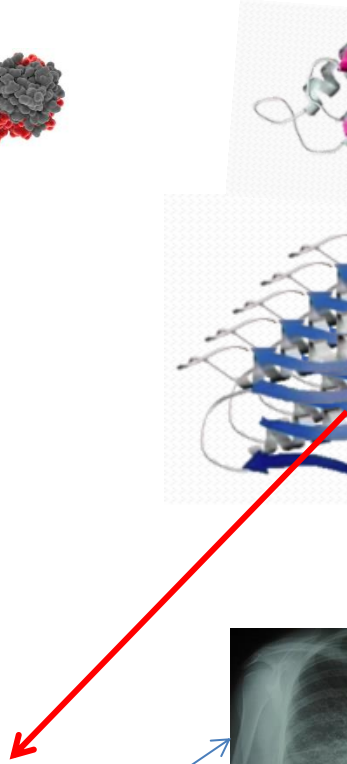
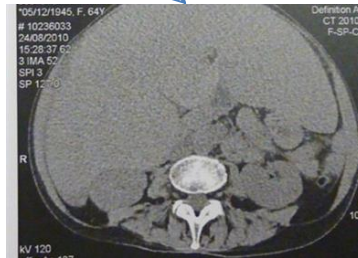
Amylose AL

Organes Digestifs



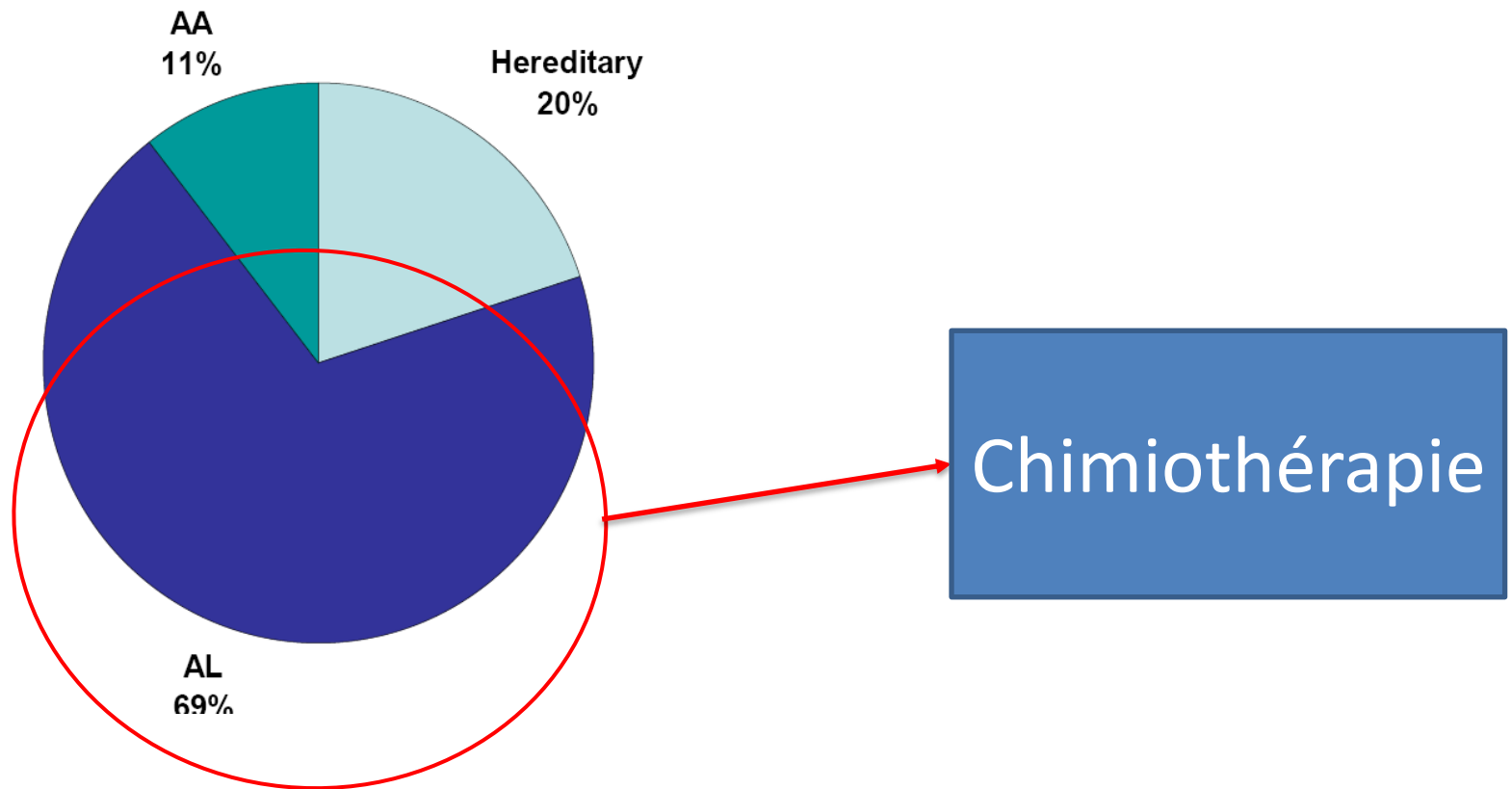
Rein

Nerfs



Contexte

Distribution of 1528 Amyloid Patients at the Pavia Amyloid Center



Outils diagnostiques d'une amylose AL

- EPS
 - **Dosage des chaînes légères sériques, DFCLC**
 - Biopsie tissulaire
-
- Difficulté : diagnostic différentiel entre une amylose cardiaque sénile ou de type AL

Critères de réponse au traitement

G Palladini, JCO 2012 (Freelite/Binding site)

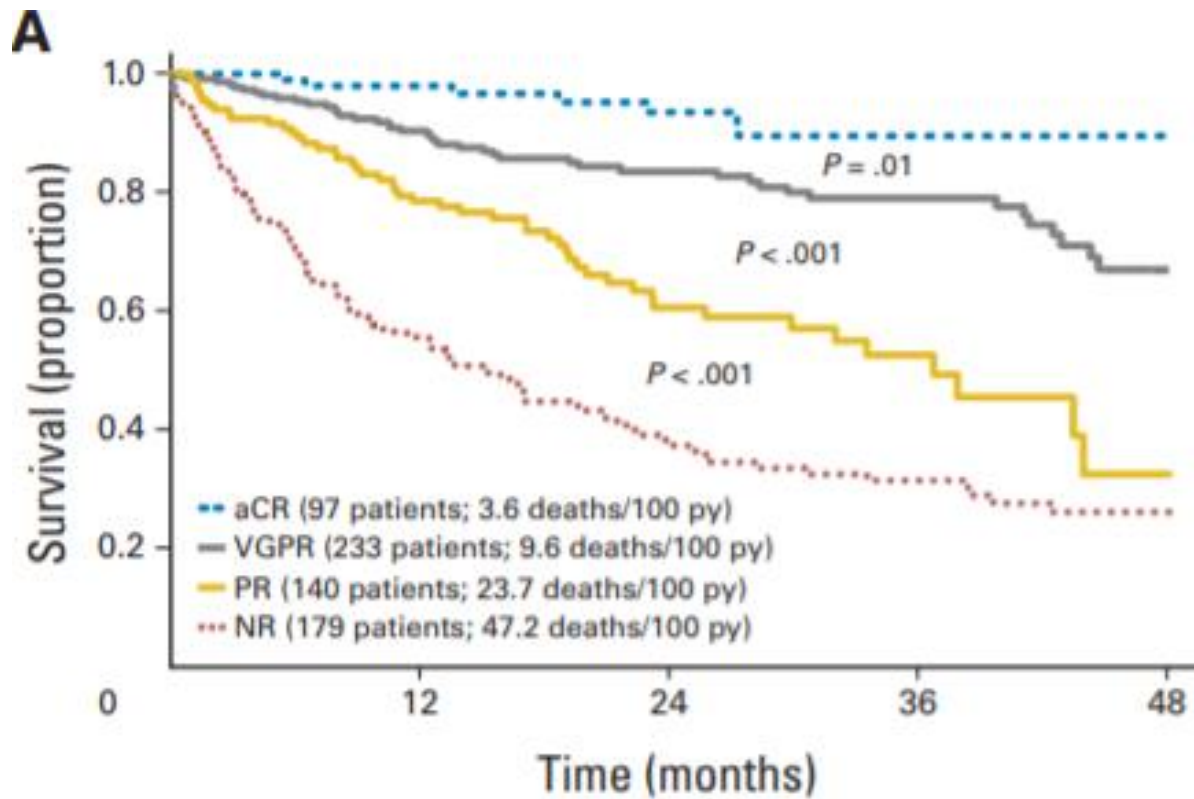
Réponse complète (RC)	IF sérique et urinaire négative K/L normal
Très bonne réponse partielle (TBRP)	dFLC <40 mg/l
Réponse partielle (RP)	Diminution du dFLC >50%
Progression (PD)	Augmentation du composant monoclonal de 50%, et d'au moins 5g/l Augmentation du composant monoclonal urinaire de 50% et d'au moins 200 mg/24h Augmentation de la CLL de 50% et d'au moins 100mg/l Augmentation de la DFLC >25%

Réponse clinique

Diminution > 30% NTproBNP

Diminution > 50% protéinurie des 24h

Réponse au traitement et pronostic



G Palladini, JCO 2012

Conclusions

- Le dosage des CLL sériques au cours de l'amylose a son intérêt
 - lors du diagnostic
 - dans l'évaluation de la réponse au traitement et le pronostic

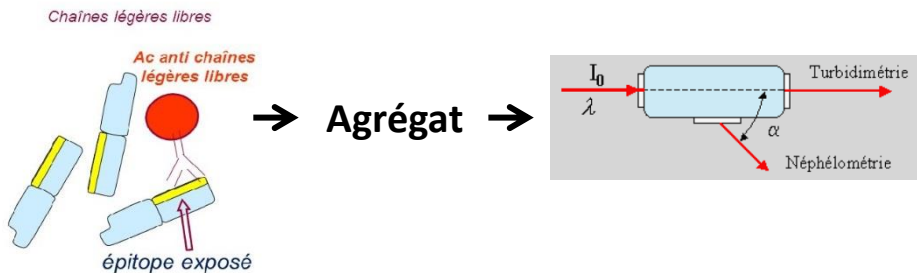
Expérience de suivi des patients : résultats biologiques

Etude sur 79 patients
524 dosages



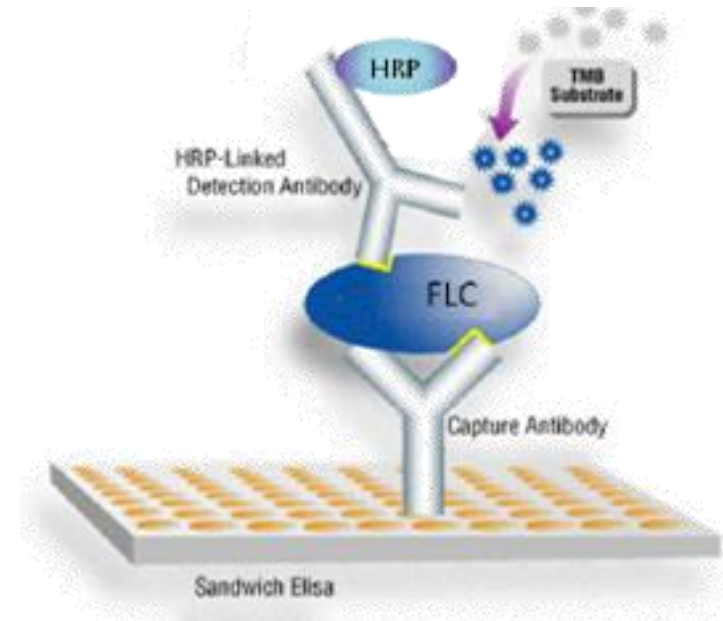
Deux techniques différentes

TBS : Turbidimétrie



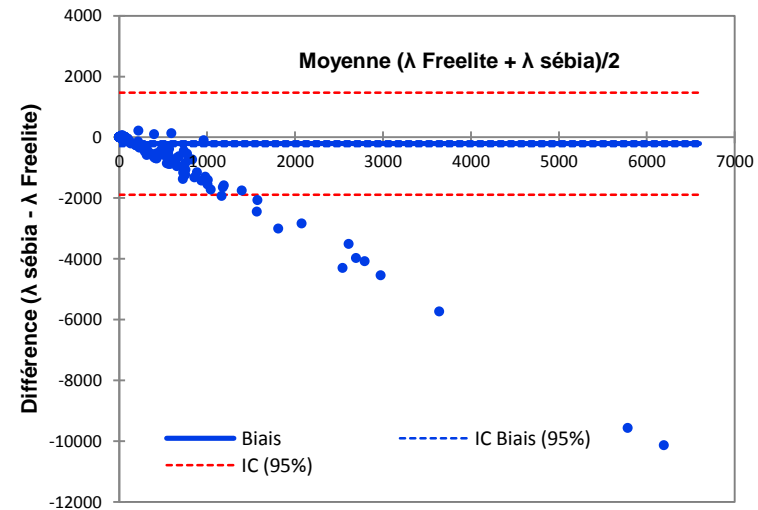
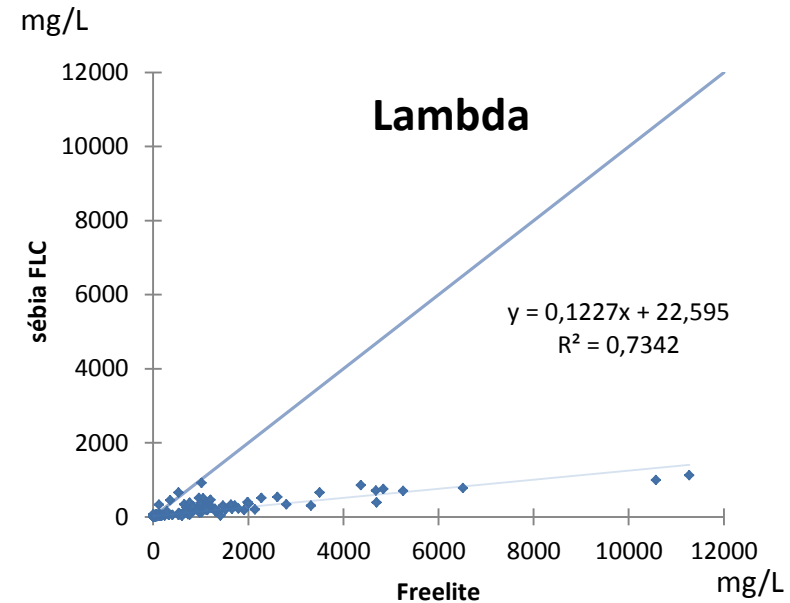
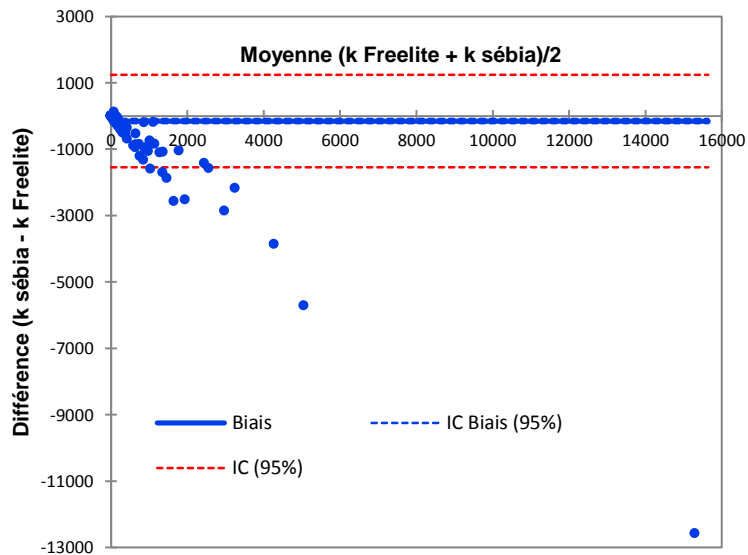
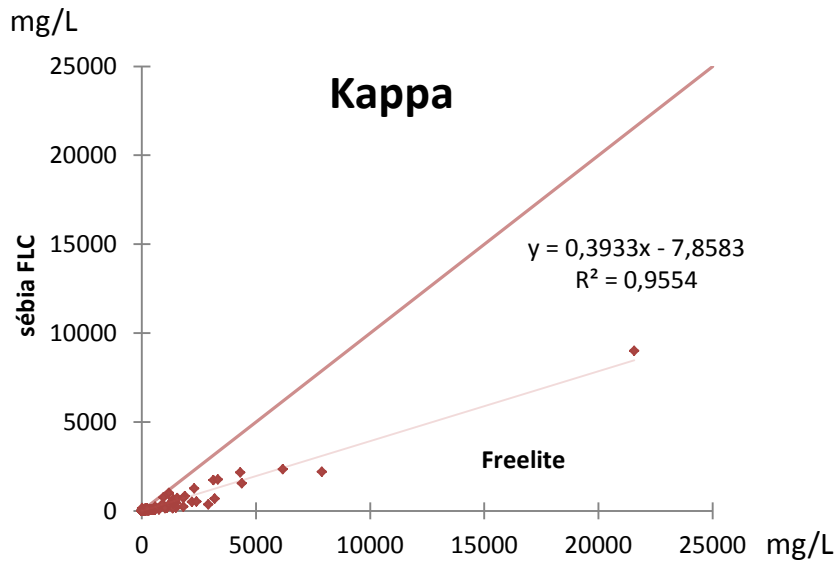
	K (mg/l)	Λ (mg/L)	κ/λ
Valeurs normales	3.3 – 19.4	5.71 – 26.3	0.26 – 1.65
Valeurs IR			0.37 – 3.1

SEBIA : Colorimétrie

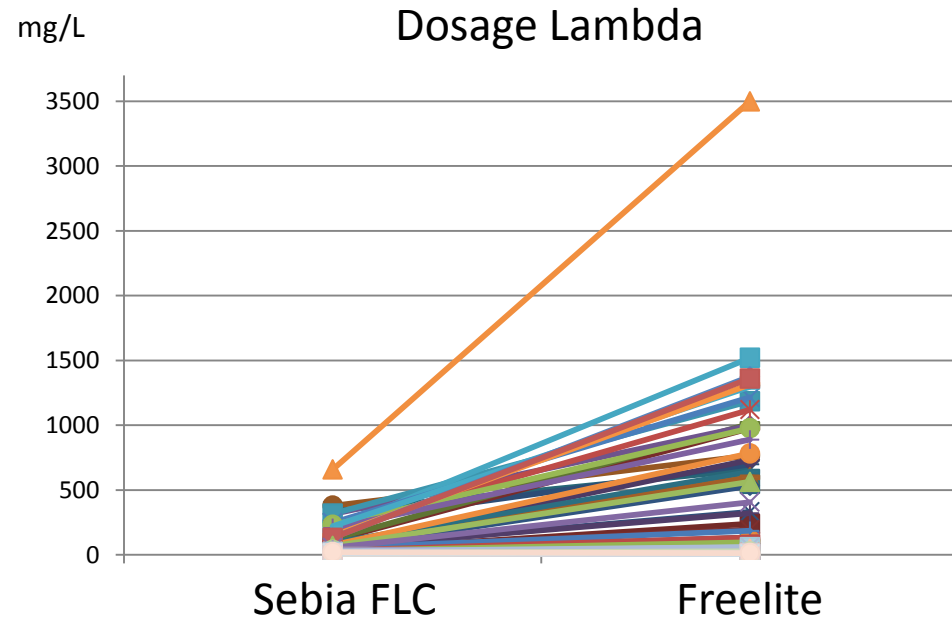
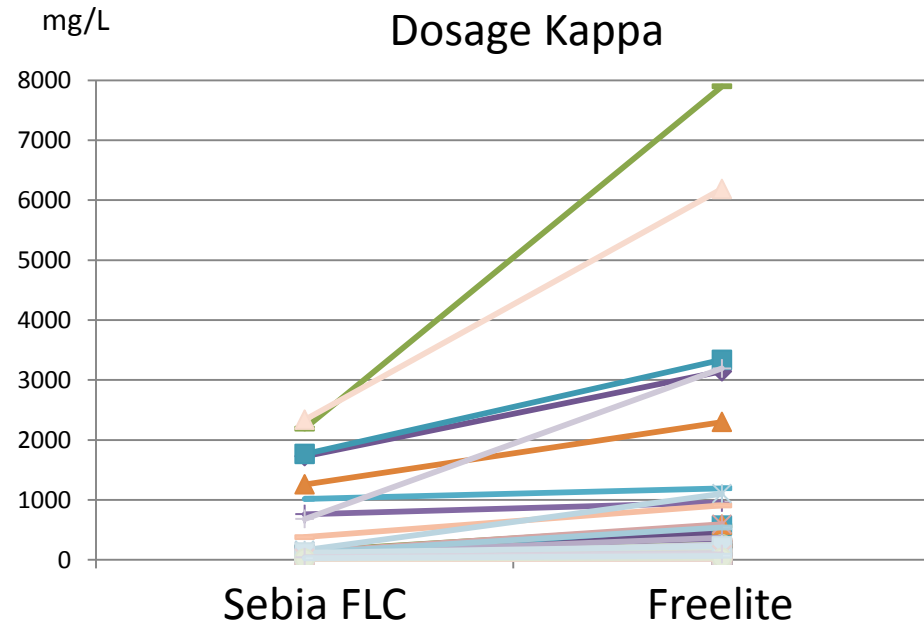


	K mg/L	Λ mg/L	κ/λ
Valeurs normales Sebia	5.2 – 15.3	8.2 – 18.1	0.37 – 1.44
Valeur normale Insuffisance renale Sebia			0.46 - 2.23

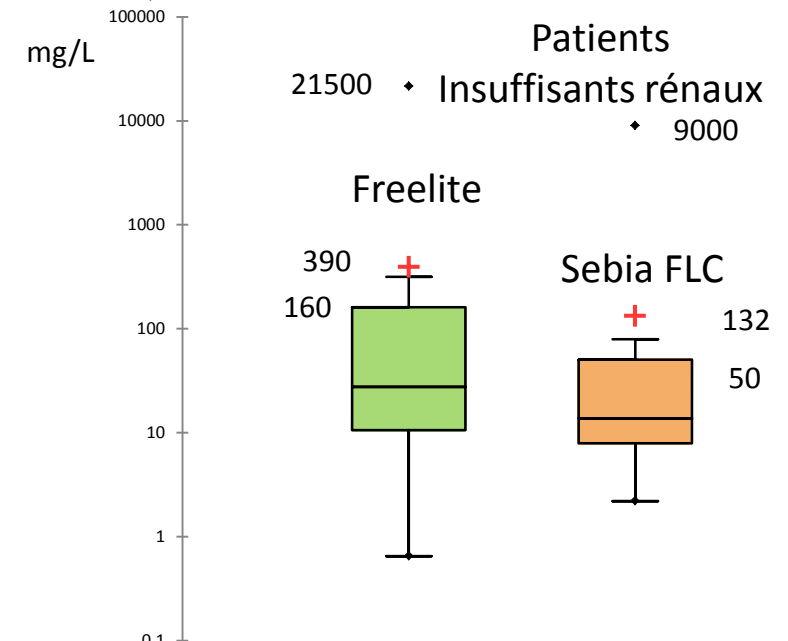
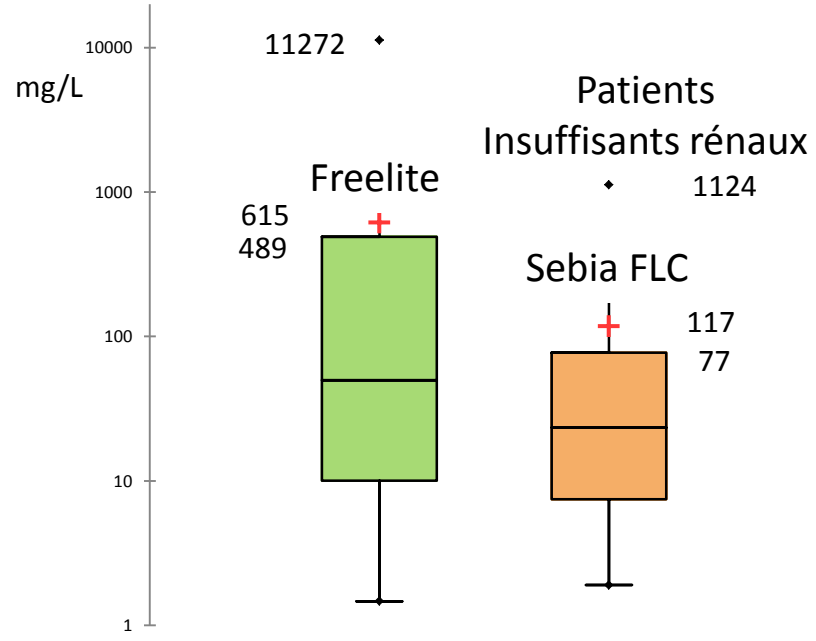
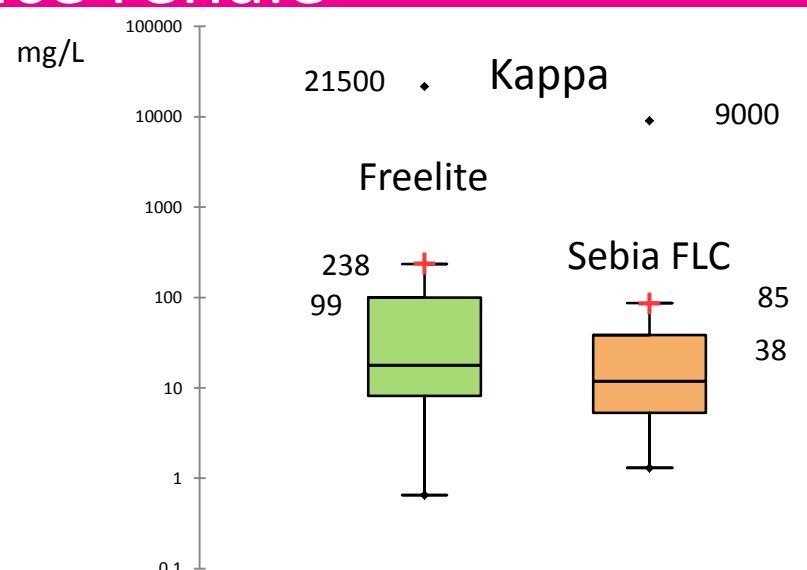
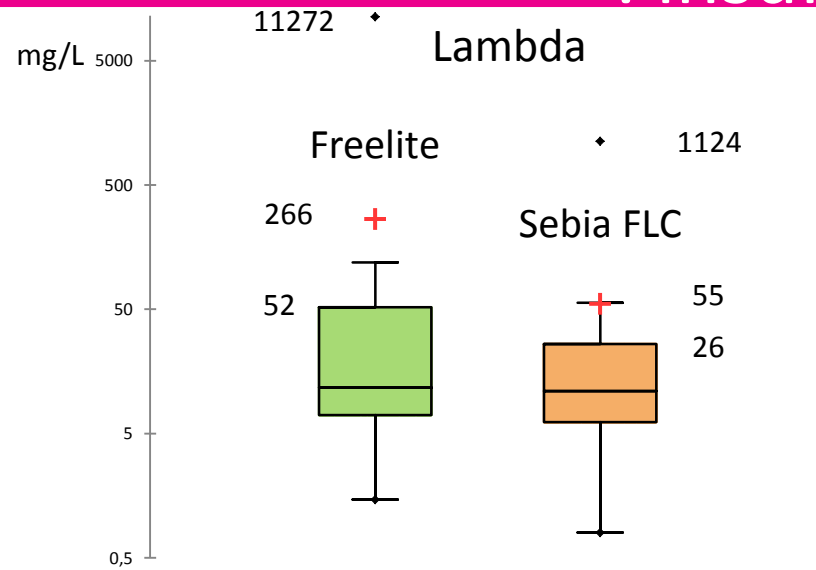
Résultats des mesures Kappa/Lambda



Résultats des mesures Kappa/Lambda

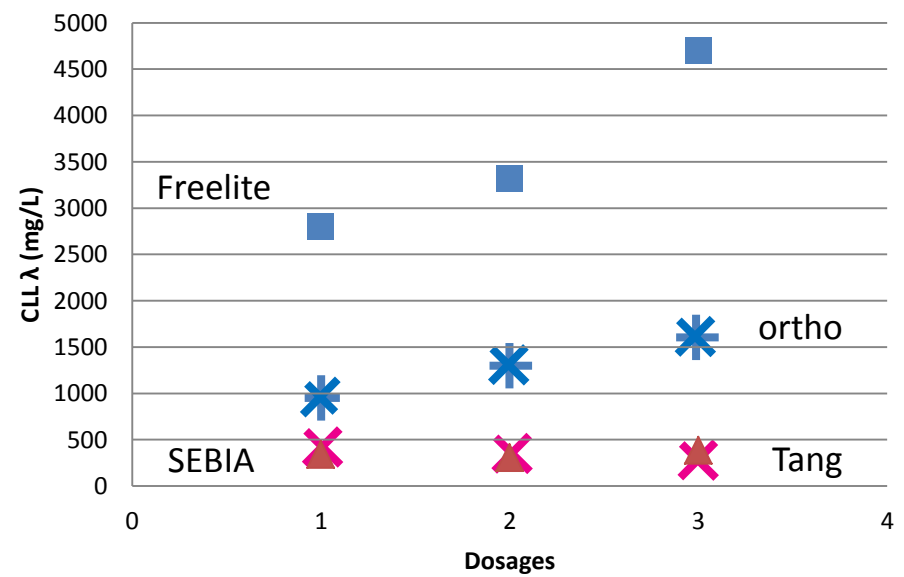
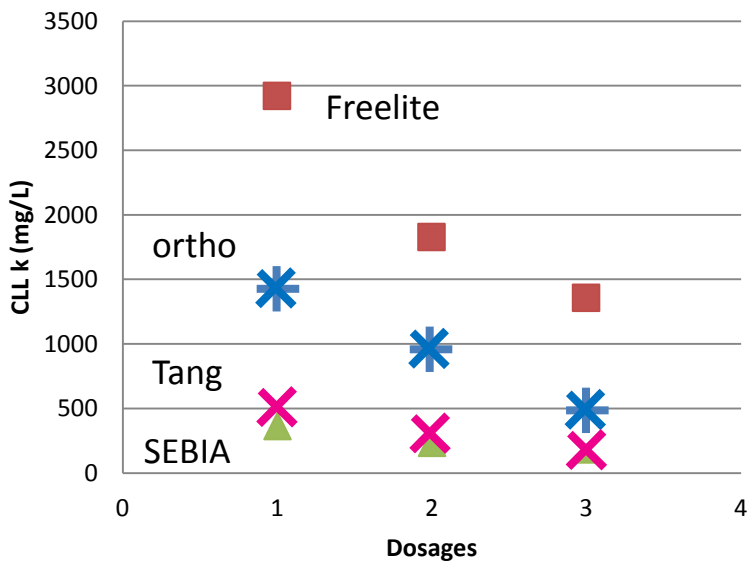
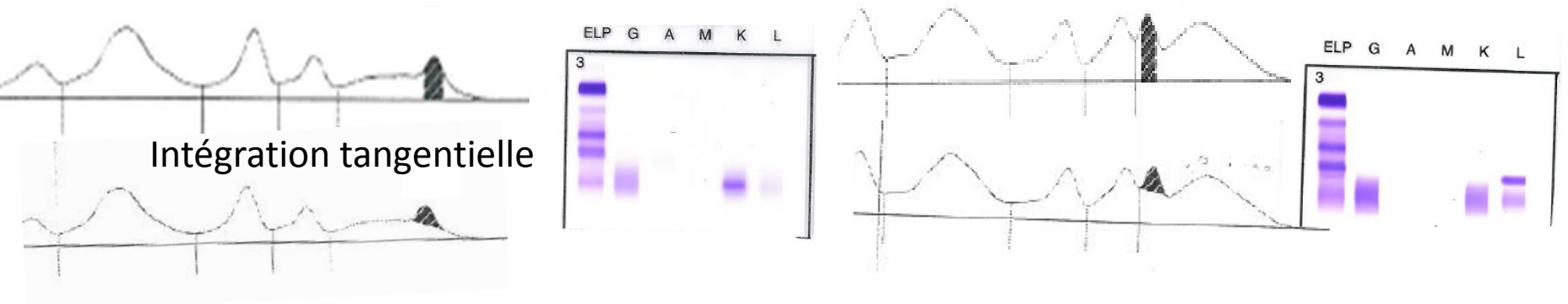


Résultats des mesures Kappa/Lambda : insuffisance rénale



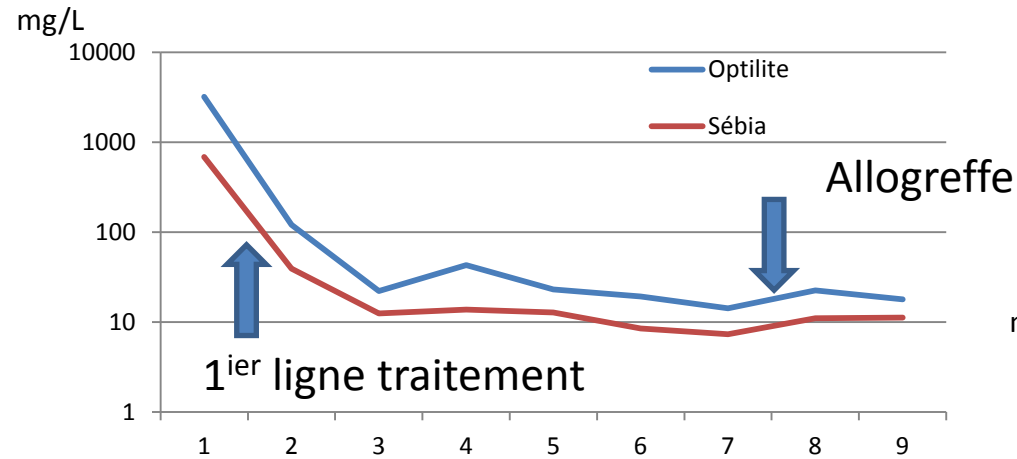
Comparaison quantification Electrophorèse/dosage

Intégration orthogonale

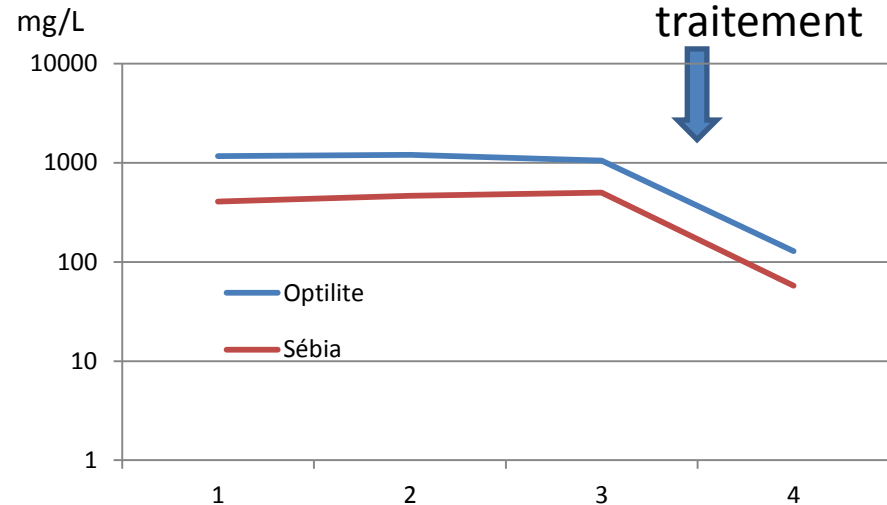


Cinétique de suivi des patients

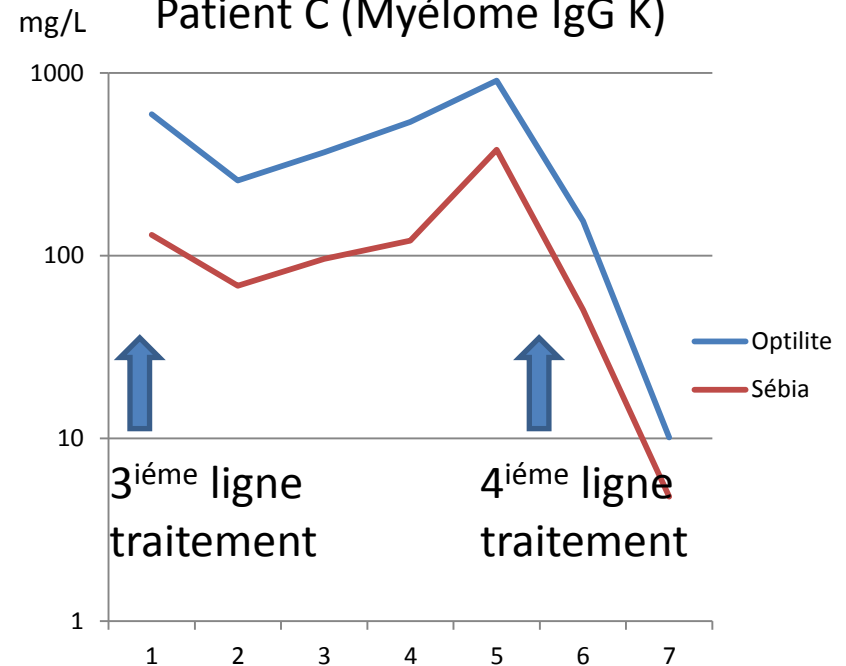
Patiente A (Myélome Chaine légère Kappa)



Patient B (Myélome IgG λ)



Patient C (Myélome IgG K)



Rapport Chaîne impliquée/non impliquée au diagnostic de myélome

Nouveaux critères de diagnostic du myélome : CLLi/CLLni > 100

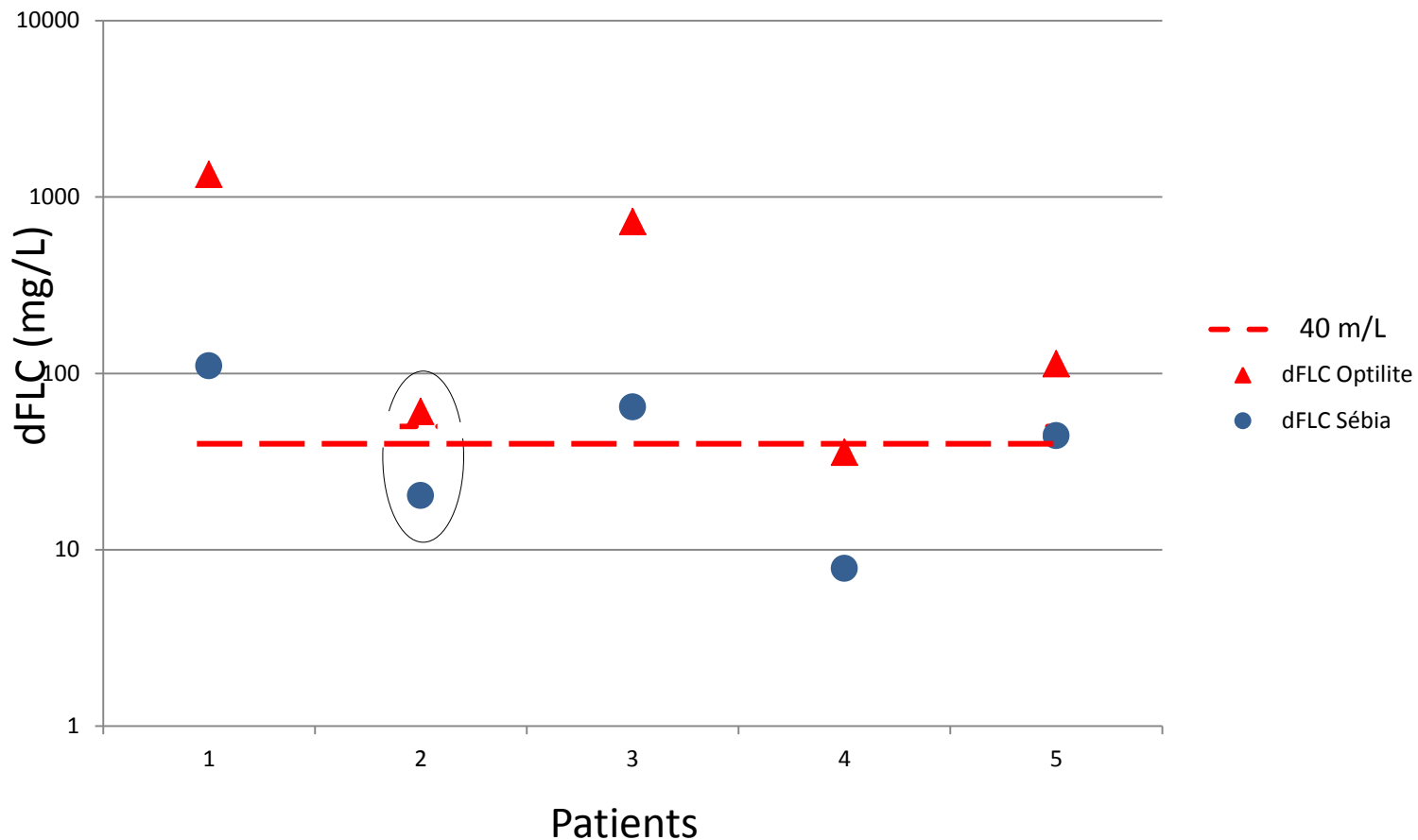
Ratio défini en technique Freelite (The Binding Site)

	CLLi/CLLni (Optilite)	CLLi/CLLni (Sébia)
Patient 1	2864,81	714,29
Patient 2	102,44	131,25
Patient 3	278,33	22,6
Patient 4	154,31	169,16
Patient 5	78,49	50,25
Patient 6	82,44	123,77
Patient 7	327,10	72,70
Patient 8	106,67	14,29
Patient 9	563,78	69,56
Patient 10	1110,77	203,13
Patient 11	105,3	102,51

Amylose AL cohérence des dosages

AMYLOSE

dFLC > 40mg/L nécessaire pour pouvoir définir une réponse

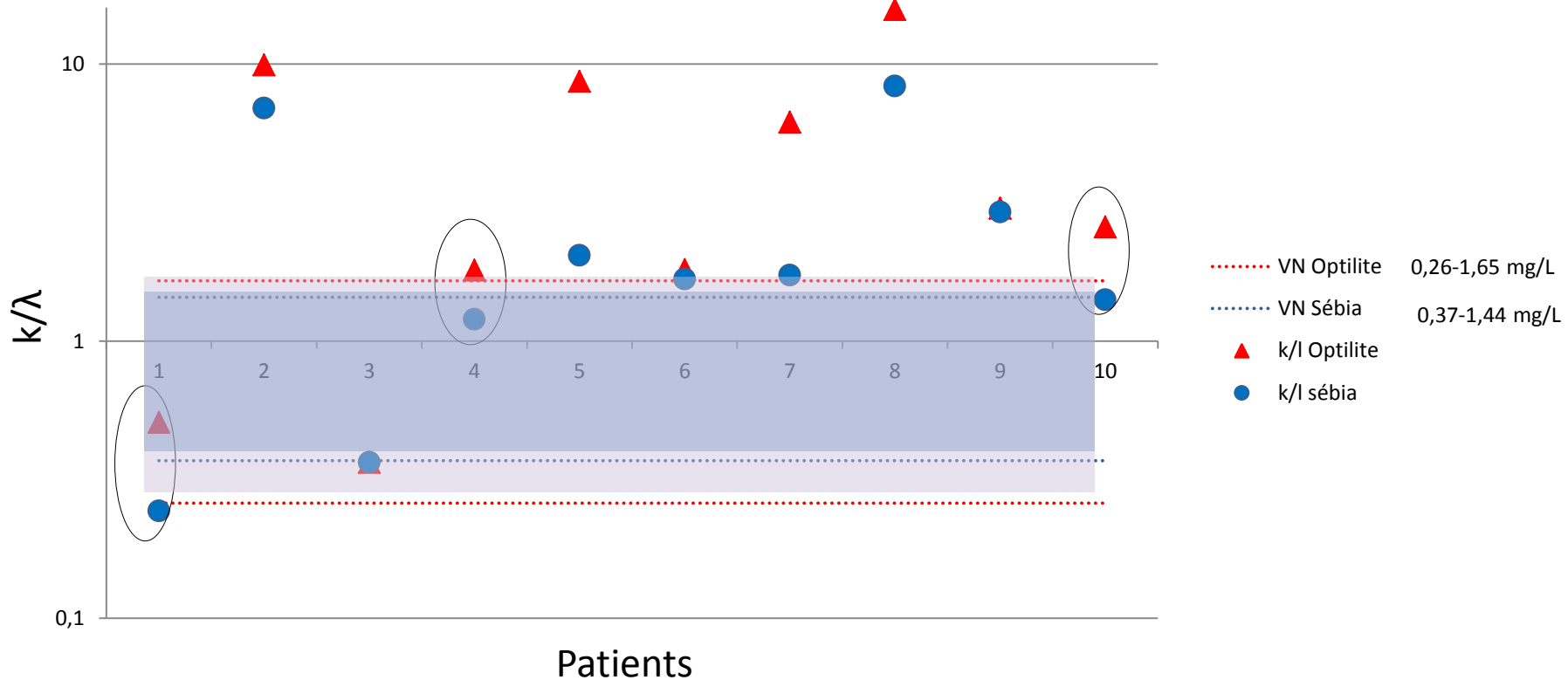


Gammapathie monoclonale bénigne

cohérence des dosages

MGUS

Comparaison du ratio k/λ pour l'évaluation du pronostic



Conclusions de l'étude

- ❑ Nouvelle technique (ELISA semi automatisé)
- ❑ Résultats concordants mais non corrélés entre les deux techniques
- ❑ Biais plus important pour Lambda et pour patients insuffisants rénaux
- ❑ Très bonne cohérence entre quantification tangentielle par EPS et dosage SEBIA
- ❑ Evolution parallèle des dosages pour les patients myélomes (59/59)
- ❑ Pronostic MGUS concordant 9 patients/10

Merci