

Gammopathies monoclonales: Utilisation des chaînes légères libres sériques

Dr Vincent Aubert^a, Prof. Michel A. Duchosal^b

^a Laboratoire de diagnostic, Service d'Immunologie et Allergie, CHUV

^b Service et Laboratoire Central d'Hématologie, CHUV



Dr Vincent
Aubert



Prof. Michel A.
Duchosal

Le dosage des chaînes légères libres (CLL) sériques est un marqueur biologique relativement récent dans la recherche des gammopathies monoclonales. Dans cette issue du «Swiss Medical Forum», le Dr Rivier revoit en détail l'origine, la détection, et l'implication clinique de ce dosage. En effet, il est possible de quantifier précisément en mg/l la concentration des CLL kappa ou lambda sériques en utilisant des anticorps capables de reconnaître exclusivement les CLL au niveau de leurs déterminants antigéniques (épitopes) cachés dans la molécule d'immunoglobuline complète, mais exposés dans le cas des chaînes légères libres.

Ce dosage a remis en cause les habitudes acquises dans l'utilisation du dosage des CLL des urines de 24 heures. En effet, les CLL dans les urines sont détectées lorsqu'elles sont en quantité suffisante dans le sang pour, qu'après filtration glomérulaire, dégradation (et réabsorption des fragments) tubulaire, elles soient détectées dans l'urine. Comme les processus de dégradation/réabsorption rénaux sont très efficaces, il faut une quantité relativement importante de CLL dans le sang pour que ces dernières soient mesurées dans l'urine. Cette observation, associée à une haute sensibilité de la méthode de détection des CLL sériques, rend le potentiel du dosage des CLL très performant pour la prise en charge des patients avec gammopathie monoclonale. La présence d'une CLL (lambda ou kappa) détectable en excès dans le sérum a été non seulement associée à un clone plasmocytaire produisant une CLL (par exemple myélome multiple [MM] à chaîne légère, amyloïdose AL) mais aussi, bien que moins fréquemment, à un clone produisant une immunoglobuline complète. Cette dernière observation peut notamment être expliquée par le fait que le plasmocyte produit, pour synthétiser une immunoglobuline, plus de chaînes légères que de chaînes lourdes.

La recherche des CLL sériques est donc essentielle dans le diagnostic et le suivi des MM à chaînes légères (maladie de Bence-Jones) et dans l'amyloïdose AL, et est proposée chez la majorité des patients souffrant de dyscrasies plasmocytaires. L'augmentation de la sensibilité diagnostique par l'apport des CLL sériques en complément de l'électrophorèse et/ou de l'immunofixation/soustraction des protéines sériques permet de se passer de l'usage de la récolte des urines de 24h lors de la recherche d'un MM. Il est cependant recommandé d'utiliser encore les urines de 24h pour la réalisation des électrophorèses et/ou immunofixations lors du suivi de patients souffrant de MM avec des valeurs urinaires de protéines monoclonales mesurables. Le dosage des CLL sériques permet aussi souvent de détecter une production monoclonale dans les dyscrasies plasmocytaires fai-

blement sécrétantes [1]. Cette technique sensible permet d'améliorer le diagnostic, et surtout d'élaborer une surveillance plus précise de l'évolution sous traitement de ces pathologies.

Il est important de rappeler ici que seule l'utilisation du ratio kappa/lambda libre et notamment un déséquilibre de ce dernier (<0,26 ou >3,1) est un paramètre indicateur d'une production monoclonale de CLL, et qu'une valeur élevée de CLL n'est pas obligatoirement le reflet d'une production monoclonale. Le test ne permet pas de faire la différence entre chaînes légères libres d'origine polyclonale ou monoclonale. Les chaînes légères libres peuvent être présentes sous forme polyclonales dans le sérum de certains patients: patients atteints de maladies auto-immunes de type lupus systémique, infections bactériennes chroniques de type tuberculose, maladies inflammatoires, diabète insulino-dépendant, etc. Ce phénomène est connu pour masquer le ratio kappa/lambda lorsque la protéine sérique monoclonale se trouve à une faible concentration alors que les immunoglobulines polyclonales intactes sont à des niveaux normaux ou légèrement augmentés. Cette situation peut également se rencontrer en présence de gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS). Dans ces situations, il est conseillé de faire une électrophorèse.

Les recommandations internationales indiquent toujours l'utilisation de l'électrophorèse des protéines urinaires dans l'évaluation des patients souffrant de gammopathies monoclonales. La tendance actuelle, à travers les résultats de certaines études récentes, est de remplacer cette démarche par la réalisation du dosage des CLL sériques.

Le clinicien comme le biologiste doivent cependant être conscients que le dosage des CLL sériques est une analyse délicate avec un CV pouvant atteindre 20% entre différents lots de réactifs et une linéarité pas toujours excellente lors des dilutions, pouvant conduire à des interprétations erronées (souvent sous-estimées) dans le diagnostic ou le suivi des patients [2]. La prudence est de mise dans l'interprétation des résultats obtenus dans différents laboratoires. C'est pourquoi il est fortement recommandé, dans le suivi des patients, de réaliser les examens dans le même laboratoire.

Une attitude prudente propose d'avoir tout de même recours à l'immunofixation urinaire (IFU) lorsque le dosage des CLL sériques est <100 mg/l. Il a été démontré, chez des patients sous traitement après diagnostic de MM ou d'amyloïdose AL, la présence de chaînes légères libres dans les urines alors que le ratio kappa/lambda libres sériques était normal [3]. Ce phénomène serait lié au nombre limité de sites antigéniques sur les CLL, et à

l'incidence élevée de chaînes légères amyloïdes tronquées. Cet exemple démontre la nécessité d'utiliser en complémentarité le dosage des CLL et l'IFU.

Ainsi le diagnostic biologique de gammopathie monoclonale dépend de stratégies et d'algorithmes utilisant les différents outils diagnostiques de nature qualitative et quantitative. Le dosage des CLL sériques est à utiliser en complément de l'électrophorèse et de l'immunofixation des protéines sériques ainsi que du dosage urinaire de la protéine de Bence-Jones, pour interpréter correctement des résultats s'inscrivant dans une démarche clinique.

Correspondance:

Prof. Michel A. Duchosal
Service et Laboratoire Central d'Hématologie
CHUV
[Michel.Duchosal\[at\]chuv.ch](mailto:Michel.Duchosal[at]chuv.ch)

Références

- 1 Dispenzieri A, et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia*. 2009;23:215–24.
- 2 Tate J, et al. Quantitative Serum Free Light Chain Assay – Analytical Issues. *Clinical Chimica Acta*. 2007;376:30–6.
- 3 Levinson SS. Complementarity of urine analysis and serum free light chain assay for assessing response treatment response: illustrated by three case examples. *Clinical Chimica Acta*. 2011;412:2206–10.