



*Comprendre*  
**analyses de chaînes légères  
libres sériques et de chaînes  
légères/lourdes sériques**



Une publication de l'**International Myeloma Foundation**

**Améliorer les Vies Trouver le Remède**



## À propos de l'International Myeloma Foundation

Créée en 1990, l'International Myeloma Foundation (IMF, Fondation internationale du myélome) est la première et la plus grande association caritative au monde spécialement consacrée au myélome. Forte de plus de 350 000 membres répartis à travers 140 pays, l'IMF apporte son soutien aux patients atteints de myélome, aux membres de leur famille et à l'ensemble de la communauté médicale. L'IMF propose un ensemble étendu de programmes dans le domaine de la **recherche**, de la **formation**, du **soutien** et de la **sensibilisation** :

**RECHERCHE** L'IMF s'impose comme le leader de la recherche collaborative internationale sur le myélome. Elle finance les travaux de recherche en laboratoire et a octroyé plus de 100 bourses aux meilleurs jeunes chercheurs et chercheurs expérimentés depuis 1995. L'IMF est en outre à l'origine d'une initiative unique et couronnée de succès qui rassemble des experts internationaux renommés au sein de l'International Myeloma Working Group (IMWG, Groupe de travail international sur le myélome). Ce groupe, qui publie des articles dans de prestigieuses revues médicales, s'attache à établir le plan d'action pour la recherche de médicaments, à favoriser le mentorat de la future génération de chercheurs et à améliorer les conditions de vie des patients grâce à des soins de meilleure qualité.

**FORMATION** Des séminaires de formation destinés aux patients et aux familles, des ateliers en centres de soins et des ateliers communautaires régionaux sont organisés par l'IMF dans le monde entier. Ces rencontres permettent à d'éminents spécialistes du myélome et chercheurs du domaine de fournir des informations actualisées directement aux patients atteints de cette maladie et à leur famille. Notre centre de ressources, mis à jour chaque année et d'accès gratuit, met plus de 100 publications à la disposition des patients, des soignants et des professionnels de santé. Ces publications sont traduites dans plus de 20 langues.

**SOUTIEN** Des coordinateurs sont disponibles par téléphone ou e-mail pour répondre aux questions de milliers de familles chaque année et leur apporter leur soutien et leurs connaissances ; composez le +1-800-452-CURE (2873), notre infoline gratuite (USA et le Canada), ou le +1-818-487-7455 (numéro universel). L'IMF assure la gestion d'un réseau comptant plus de 150 groupes de soutien et propose une formation aux centaines de patients, soignants et infirmiers dévoués qui se portent volontaires pour animer ces groupes au sein de leur communauté.

**SENSIBILISATION** Le programme de sensibilisation de l'IMF vise à former et aider les différents acteurs de la maladie à sensibiliser l'opinion publique aux problèmes de santé rencontrés par les patients atteints de myélome et leur entourage. Active tant au niveau de l'État qu'au niveau fédéral, l'IMF est à la tête de deux coalitions qui revendiquent la parité en matière d'assurance. Des milliers de militants formés par l'IMF font avancer sa cause chaque année sur des questions essentielles pour les membres de la communauté du myélome.

Pour en savoir plus sur la façon dont l'IMF contribue à améliorer la qualité de vie des patients atteints de myélome tout en travaillant à la prévention et aux soins, contactez-nous au +1-800-452-CURE (2873) (USA et le Canada) ou au +1-818-487-7455 (numéro universel), ou visitez le site [myeloma.org](http://myeloma.org).

Améliorer les Vies **Trouver le Remède**

## Table des matières

<b>Série <i>Understanding (Comprendre)</i> et 10 Steps to Better Care (10 étapes pour de meilleurs soins)</b>	4
<b>Informations contenues dans le présent livret</b>	4
<b>Myélome multiple et protéine monoclonale</b>	5
<b>Que sont les chaînes légères libres ?</b>	5
<b>Rôle de l'analyse Freelite</b>	6
<b>Comparaison des taux normaux et anormaux de chaînes légères</b>	8
<b>Rapport kappa/lambda</b>	8
<b>En quoi l'analyse Freelite peut-elle aider à la détection et à la surveillance du myélome ?</b>	9
<b>Taux Freelite et évaluation de la réponse au traitement</b>	13
<b>Patients auxquels l'analyse Freelite profite le plus</b>	14
<b>Qu'est-ce que l'analyse de chaînes Hevylite ?</b>	14
<b>Qu'est-ce qu'une paire de chaînes lourdes/légères ?</b>	15
<b>En quoi l'analyse Hevylite est-elle différente de l'EPS ?</b>	16
<b>Analyse Hevylite et surveillance des rechutes</b>	16
<b>Analyse Hevylite et surveillance de la maladie résiduelle</b>	16
<b>Quels sont les taux normaux de chaînes lourdes/légères ?</b>	16
<b>Les analyses Freelite et Hevylite peuvent-elles être utilisées conjointement ?</b>	17
<b>L'assurance maladie couvre-t-elle les tests Freelite et Hevylite ?</b>	17
<b>Termes et définitions</b>	17

## **Série *Understanding* (Comprendre) et 10 Steps to Better Care (10 étapes pour de meilleurs soins)**

La série de livrets *Understanding* (Comprendre) de l'IMF a été conçue pour vous aider à vous familiariser avec les traitements et mesures de soins d'accompagnement du **myélome multiple** (dénommé ci-après « myélome » par mesure de simplification).

Nous vous conseillons de commencer par consulter le *Patient Handbook* (*Manuel du patient*) de l'IMF afin d'avoir une idée générale de ce qu'est le myélome. Notre document *Concise Review of the Disease and Treatment Options* (*Examen concis de la maladie et des options de traitement*) est plus détaillé et conçu pour les professionnels de la santé et les lecteurs informés n'appartenant pas au corps médical. Ces deux publications, ainsi que les nombreux livrets de la série *Understanding* sont disponibles sur notre site Web, [myeloma.org](http://myeloma.org). Celui-ci contient également un grand nombre d'informations. Vous pouvez en outre commander des copies papier de nos publications en contactant l'IMF au 1-800-452-CURE (2873), appel gratuit depuis les États-Unis et le Canada, ou au 1-818-487-7455 pour le reste du monde, ou par e-mail à l'adresse suivante : [theIMF@myeloma.org](mailto:theIMF@myeloma.org).

Pour faciliter la navigation du site Web de l'IMF, nous avons organisé les informations en suivant la structure du livret 10 Steps to Better Care® (10 étapes pour de meilleurs soins), qui commence par le diagnostic (Étape 1) et se termine par les

essais cliniques et comment les trouver (Étape 10). Les informations pertinentes à chaque étape, incluant des recommandations en matière de tests, de traitements, de greffes, d'évaluation de la réponse, de gestion des effets secondaires, de surveillance et de traitement des rechutes, sont disponibles sur le site Web sous l'étape correspondante qui vous aidera à obtenir les meilleurs soins.

### **Informations contenues dans le présent livret**

Alors que davantage de médicaments deviennent disponibles pour lutter contre le myélome, il est vital de se renseigner autant que possible sur chaque nouveau type de traitement. Le livret *Understanding Serum Free Light Chain and Serum Heavy/Light Chain Assays* (*Comprendre les analyses de chaînes légères libres sériques et de chaînes légères/lourdes sériques*) est consacré à deux tests utilisés pour le diagnostic et la surveillance du myélome, en l'occurrence l'analyse de chaînes légères libres sériques (Freelite®) et l'analyse de chaînes légères/lourdes sériques (Hevylite®). Ce livret *Understanding* présente des informations sur les tests pratiqués pour le diagnostic et la surveillance du myélome, ainsi que pour la détection des rechutes. Il s'insère dans le schéma des 10 étapes pour de meilleurs soins comme suit :

**Étape 1 : obtention du bon diagnostic**

**Étape 2 : tests réellement nécessaires**

**Étape 6 : évaluation de la réponse**

**Étape 8 : surveillance en toute transparence**

**Étape 9 : rechute, faut-il changer le traitement ?**

Remarque importante : l'analyse totale de chaînes légères, un test plus ancien permettant de quantifier les chaînes légères libres et liées, n'est pas utile pour les patients atteints de myélome. L'analyse Freelite doit être prescrite par votre médecin afin de vous permettre de bénéficier des technologies les plus récentes et efficaces disponibles.

Ce livret a pour objectif de vous fournir des informations générales qui vous aideront et vous aiguilleront dans le cadre des discussions avec votre équipe soignante. Il n'a pas vocation à se substituer aux conseils de vos médecins et infirmières, lesquels sont les compétents pour répondre à vos questions relatives à votre plan de soins spécifique. La permanence téléphonique de l'IMF est également à votre disposition pour vous aider à mieux comprendre le myélome et ses traitements de façon générale. Vous pouvez également poser vos questions par e-mail à l'adresse suivante : [InfoLine@myeloma.org](mailto:InfoLine@myeloma.org). Nous restons à votre disposition pour répondre à vos questions et demandes.

Les mots en **caractères gras** sont expliqués dans la section « Termes et définitions » à la fin du présent livret.

## Myélome multiple et protéine monoclonale

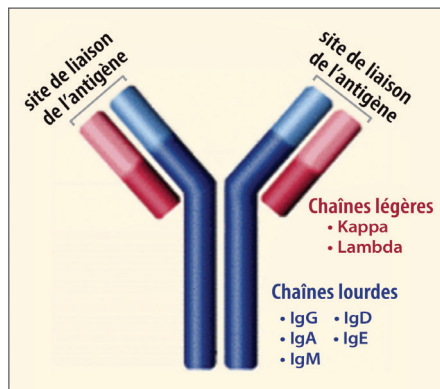
Dans le myélome, cancer des **plasmocytes** de la **moelle osseuse**, un plasmocyte particulier (un clone) est dupliqué de très nombreuses fois, ce qui entraîne une production excessive d'un type particulier d'immunoglobuline. Ce type d'**immunoglobuline** est appelé **protéine monoclonale** ou **protéine M**.

La protéine M est également appelée protéine du myélome, paraprotéine ou pic monoclonal. L'identification de la protéine M est importante pour le diagnostic. La mesure de son taux permet de surveiller l'efficacité du traitement et d'identifier les rechutes.

## Que sont les chaînes légères libres ?

Sur le plan structurel, les immunoglobulines (« Ig ») se composent d'unités de plus petite taille appelées chaînes légères et chaînes lourdes, qui forment ensemble un complexe plus important (voir la Figure 1). Il existe cinq types de chaînes lourdes, et chacun de ces types se voit attribuer une lettre spécifique. Ces cinq types sont abrégés comme suit : IgG, IgA, IgD, IgE, et IgM.

Figure 1. Structure d'une immunoglobuline (anticorps)



Il existe deux types de chaînes légères, appelées kappa, ou  $\kappa$ , et lambda, ou  $\lambda$ . Chaque plasmocyte produit un seul type de chaîne lourde et un seul type de chaîne légère. Il existe en tout 10 sous-types d'immunoglobulines normales (voir le Tableau 1).

**Tableau 1. Sous-types d'immunoglobulines**

IgG kappa	IgG lambda
IgA kappa	IgA lambda
IgM kappa	IgM lambda
IgD kappa	IgD lambda
IgE kappa	IgE lambda

Les chaînes lourdes et légères sont produites séparément au sein des plasmocytes et s'assemblent pour former une immunoglobuline complète (« intacte »). Lorsque les chaînes légères s'attachent aux chaînes lourdes, celles-ci sont appelées « chaînes légères liées ». Cependant, lorsque les chaînes légères ne s'attachent pas aux chaînes lourdes, on les appelle alors « chaînes légères libres ».

Les plasmocytes produisent en règle générale, et pour des raisons inconnues, plus de chaînes légères que nécessaire à la création des immunoglobulines entières ou des protéines monoclonales. Les chaînes légères excédentaires entrent dans le flux sanguin en tant que chaînes légères libres (c'est-à-dire qu'elles ne sont pas liées aux chaînes lourdes). Ainsi, chez les individus sains et les individus atteints de myélome et troubles apparentés, tels que la **gammapathie monoclonale de signification indéterminée**, les chaînes légères excédentaires entrent dans le flux sanguin sous forme de chaînes légères libres. Pour les patients atteints de myélome, la quantité de production de chaînes libres légères est liée à l'activité de croissance des cellules de myélome :

plus ces dernières sont nombreuses, plus la production de protéine monoclonale est importante.

## Rôle de l'analyse Freelite

### Détection et mesure de la protéine monoclonale

La détection et la mesure des protéines monoclonales peut s'effectuer dans le sang et/ou l'urine. Lorsque les mesures sont prises dans le sang, toutes les cellules sont retirées de l'échantillon sanguin pour ne laisser que le composant du sang liquide de couleur jaune appelé « sérum ». Plusieurs tests permettent de détecter la protéine M, notamment **l'électrophorèse des protéines sériques (EPS)**, **l'électrophorèse des protéines urinaires (EPU)** et les analyses de chaînes légères libres sériques (SFLCA, ou Freelite). La production excédentaire d'un seul type de chaîne légère (kappa



OU lambda et non pas kappa ET lambda) signifie que les cellules du myélome sécrètent de la protéine monoclonale. L'EPS mesure la quantité de protéine monoclonale dans le sang et l'EPU mesure la quantité de chaînes monoclonales légères dans les urines, mais ni l'un ni l'autre de ces tests ne permet d'identifier le type de protéine monoclonale. Pour ce faire, il faut recourir à l'**immunofixation électrophorèse** (IFE), laquelle ne fait que déterminer la présence d'un type donné de protéine monoclonale, mais sans le quantifier. Consulter la publication connexe de l'IMF, *Understanding Protein Electrophoresis (Comprendre l'électrophorèse des protéines)*.

Le diagnostic et la surveillance des patients présentant des taux élevés de chaînes libres légères s'effectuent traditionnellement à l'aide de l'EPU ; ce test reste une pratique courante dans le traitement clinique du myélome. Les critères de réponse de l'IMWG (International Myeloma Working Group) incluent une évaluation à l'aide d'une EPU sur 24 heures. Dans la mesure où les reins filtrent les chaînes légères avant qu'elles n'atteignent l'urine, l'EPU n'est pas un test hautement sensible. En revanche, l'analyse Freelite est un test sanguin qui quantifie le taux de chaînes légères dans le sang avant que les reins ne les filtrent.

### Analyse Freelite

L'analyse Freelite détecte les chaînes légères libres à leur taux normaux (non élevés) dans le sang. Elle peut également détecter les chaînes légères à des taux inférieurs à la normale (c'est-à-dire

qu'elle détecte la suppression). Plus important encore, cette analyse peut détecter des taux de chaînes légères libres en augmentation modérée, même lorsque l'EPS ou l'IFE ne permet pas de détecter de tels taux. Cela signifie qu'il serait possible de parvenir à une détection du myélome plus précoce que ne le permettent l'EPS ou l'IFE. En outre, l'analyse Freelite est particulièrement utile dans les cas où le myélome produit de petites quantités de chaînes légères.

Les analyses de chaînes légères libres doivent se faire de préférence sur le sérum plutôt que sur l'urine, en raison de la filtration réalisée par les reins. L'une des fonctions normales des reins consiste à empêcher la perte de protéines du corps dans les urines. Par conséquent, un taux élevé de protéine M peut être détecté dans le sang avant de pouvoir l'être dans les urines. Cependant, les examens urinaires restent importants, que ce soit pour le diagnostic initial ou pour la surveillance de l'amyloïdose AL. Les examens urinaires révèlent d'autres aspects du myélome, tels que les lésions rénales, et doivent être inclus dans l'élaboration du diagnostic du myélome.

À l'instar des autres analyses visant à détecter la protéine M, l'analyse Freelite présente des avantages et des inconvénients. Comme nous l'avons abordé plus haut, l'un des avantages est la plus grande sensibilité par rapport à l'EPS, l'EPU et l'IFE. Un autre avantage réside dans l'automatisation de l'analyse Freelite, qui permet de la réaliser dans des délais plus courts que pour l'EPS, l'EPU

et l'IFE. Cependant, bien que l'analyse Freelite constitue un excellent moyen de détection des chaînes légères libres, elle ne peut pas détecter les immunoglobulines complètes. Certains types de myélome sécrètent uniquement des immunoglobulines complètes. Une nouvelle analyse appelée Hevylite est disponible depuis peu et permet de mesurer les paires de chaînes d'immunoglobulines lourdes/légères intactes. Tout comme l'analyse Freelite, l'analyse Hevylite peut s'effectuer sur du sérum normal et elle est plus sensible que l'EPS ou l'IFE. Vous trouverez des informations supplémentaires sur Hevylite plus loin dans ce livret.

## Comparaison des taux normaux et anormaux de chaînes légères

Les taux normaux de chaînes légères libres sériques sont :

- Kappa : 3,3–19,4 mg/L\*
- Lambda : 5,71–26,3 mg/L\*
- Rapport kappa/lambda : 0,26–1,65\*\*

\*Remarque : les unités utilisées ici sont en mg/L ; certains laboratoires peuvent en utiliser d'autres. Il est important de bien vérifier les unités utilisées lors de la comparaison des chiffres des valeurs de laboratoire.

\*\*Remarque supplémentaire : chez les patients atteints d'insuffisance rénale, il est conseillé d'interpréter les résultats du rapport kappa/lambda avec une plage de référence modifiée de 0,37–3,1.

Dans la majorité des cas, les chaînes légères produites par les cellules de myélome seront exclusivement kappa ou lambda, en fonction du type de myélome. Par conséquent, si les cellules de myélome produisent des chaînes



légères kappa, le taux de chaînes légères libres kappa dans le sang augmente. En revanche, si les cellules de myélome produisent des chaînes légères lambda, le taux de chaînes légères libres lambda dans le sang augmente. Votre médecin devra interpréter les résultats de l'analyse Freelite en association avec d'autres informations cliniques afin de parvenir à une interprétation finale des résultats.

## Rapport kappa/lambda

- Le rapport kappa/lambda Freelite est tout aussi important pour le diagnostic et la surveillance du myélome que le sont les taux de chaînes légères kappa et lambda.
- Lorsque le taux de kappa ou lambda est très élevé et que le taux de l'autre type de chaîne légère est normal voire faible, le rapport est alors anormal et indique que le myélome est actif.
- Si les taux de chaînes légères kappa et lambda augmentent, le rapport peut être dans une plage normale, mais cela indique généralement la présence d'une autre maladie, l'insuffisance

rénale par exemple. Lorsque les reins ne fonctionnent pas correctement, les deux types de chaînes légères restent dans le sang et ne sont pas filtrés par les reins.

- Parfois, le rapport kappa/lambda peut être anormal alors que les taux individuels de kappa et lambda sont tous deux dans des plages normales. Cela peut indiquer un taux faible et persistant de myélome actif avec une production excédentaire de chaînes légères anormales.
- Un rapport kappa/lambda normal après traitement est le signe d'une réponse particulièrement efficace. Cela fait partie de la définition d'une **rémission complète stringente** (sCR), qui requiert également une immunofixation urinaire/sérique négative, ainsi que l'absence de cellules clonales dans la moelle osseuse. La normalisation du rapport kappa/lambda est corrélée à de possibles rémissions de plus longue durée.

## **En quoi l'analyse Freelite peut-elle aider à la détection et à la surveillance du myélome ?**

Les variations de taux de Freelite permettent de surveiller l'état de la maladie chez pratiquement tous les patients atteints de myélome, et non pas uniquement chez ceux atteints de myélome à chaînes légères (Bence Jones) ou de maladie hyposécrétoire. Le test Freelite peut aider à la détection et à la surveillance du myélome en quantifiant la protéine monoclonale dans différents types de maladie.

## **Myélome multiple à immunoglobulines complètes**

Le myélome multiple à immunoglobulines complètes représente plus 80 % des cas de myélome. Dans le cadre de cette maladie, les cellules plasmatiques cancéreuses produisent un type d'immunoglobuline complète et, dans la majorité de ces cas, une production de chaînes légères libres kappa ou lambda vient s'y associer. Les chaînes légères libres étant filtrées assez rapidement par les reins (en quelques heures seulement), les changements de taux sanguins dans le cadre de la réponse au traitement surviennent rapidement. Les baisses de taux de chaînes légères libres peuvent par conséquent constituer un indicateur très sensible de réponse précoce pour le myélome multiple à immunoglobulines complètes.

## **Myélome multiple à chaînes légères**

Le myélome multiple à chaînes légères représente 15% à 20 % des cas de myélome. Dans ce cas, les plasmocytes du myélome produisent uniquement des chaînes légères. Freelite présente une sensibilité prouvée à 100 % en matière de détection des chaînes légères chez ces patients. Comparée aux analyses urinaires, lesquelles peuvent être influencées par les fonctions rénales, cette analyse constitue un meilleur indicateur de maladie résiduelle et de changements dans la maladie. Le test Freelite est également plus sensible pour le suivi des patients atteints de myélome multiple à chaînes légères qui ne sécrètent pas suffisamment de protéine pour permettre une détection à l'aide d'analyses urinaires.

## **Myélome non sécrétoire et hyposécrétoire**

Certains plasmocytes du myélome produisent peu, voire pas de protéine M. En cas d'absence de protéine M, on parle alors de myélome non sécrétoire. Lorsque les plasmocytes sécrètent un taux très bas de protéine M, il s'agit d'un myélome hyposécrétoire. Ces types de myélome sont peu fréquents. L'analyse Freelite permet de mesurer la protéine M chez près de 70% à 80 % des patients dont les taux de protéine M sont indétectables par d'autres méthodes.

### **Freelite et rechute**

En cas de rechute, la sensibilité des tests de chaînes libres est également très importante. Même de très petites quantités de myélome qui commenceraient à se développer lors d'une rechute produisent dans la plupart des cas des quantités mesurables de chaînes libres légères. Selon le type de myélome, les taux sériques de chaînes légères libres kappa ou lambda peuvent augmenter avant que les IgG et les IgA et autres immunoglobulines ne soient détectables par EPS ou immunofixation. D'autres tests tels que la biopsie de moelle osseuse et les examens d'imagerie médicale comme le TEP-FDG ou le TEP-TDM sont également utiles pour évaluer des quantités minimales de maladie.

### **Échappement de chaînes légères**

Au moment de la rechute, le schéma de production d'immunoglobuline du myélome peut changer. Par exemple, les plasmocytes qui produisaient de



l'immunoglobuline complète et des chaînes légères libres peuvent changer et se mettre à produire uniquement des chaînes légères libres, ou un clone de plasmocytes qui produisaient de l'immunoglobuline complète a pu être éradiqué par le traitement, mais un petit sous-clone qui produit uniquement des chaînes légères libres aurait pu résister et se développer. Ces situations entraînent ce que l'on appelle l'échappement de chaînes légères. Le test sanguin Freelite est le plus sensible s'agissant de la détection précoce en cas de rechute.

### **Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS)**

Les patients atteints de MGUS présentent certaines caractéristiques sanguines du myélome, mais la maladie n'est pas active, ce qui signifie qu'ils ne nécessitent aucun traitement. Par exemple, ils peuvent présenter des taux élevés d'immunoglobulines et/ou de chaînes légères libres et/ou

de plasmocytes. Les patients atteints de MGUS peuvent être classés selon le risque de développement de maladie active. Une étude de la clinique Mayo montre que les patients atteints de gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) présentent également un rapport anormal de chaînes légères libres sont plus susceptibles de développer un myélome actif ou une affection maligne liée.

### **Myélome multiple indolent (SMM) ou myélome multiple asymptomatique**

Les patients atteints de SMM présentent des taux d'immunoglobulines et/ou de chaînes légères libres et/ou de plasmocytes dans le sang similaires à ceux de patients atteints de MGUS. La maladie n'est pas active chez ces patients et ils ne présentent pas de lésions osseuses, rénales ou sur les globules rouges. Cependant, le risque de développement d'une maladie active est bien plus important que chez les patients atteints de MGUS. Les patients atteints de SMM doivent faire l'objet d'un suivi régulier et doivent discuter avec leur médecin de la fréquence des tests de détection de maladie active. Des essais cliniques ont été lancés pour déterminer s'il y a un quelconque avantage à traiter les patients atteints de SMM « à haut risque » avant qu'ils ne présentent des symptômes de maladie active. La publication « The International Myeloma Working Group (IMWG) Updated Criteria for the Diagnosis of Multiple Myeloma » (Critères mis à jour du diagnostic du myélome multiple de l'IMWG) (avec Dr S. Vincent Rajkumar à titre de premier auteur) inclut, parmi

plusieurs caractéristiques définissant les patients présentant un « myélome indolent à très haut risque » avec un risque égal ou supérieur à 80 % d'évolution en myélome actif d'ici deux ans, un taux de chaînes légères libres sériques impliquées et non impliquées  $\geq 100$ .

### **Amyloïdose AL**

L'amyloïdose AL (amylose à chaînes légères) est une maladie qui survient lorsque les chaînes légères se replient mal selon un schéma de pliage « bêta » caractéristique qui entraîne le dépôt de fibrilles amyloïdes dans des endroits comme les reins, le cœur, le foie, la langue et les nerfs périphériques. La mesure des chaînes légères libres sériques est conseillée depuis 2004 pour le diagnostic et la surveillance de l'amyloïdose AL.

### **Participation à des essais cliniques**

Les essais cliniques sont le seul moyen permettant la mise à disposition de nouveaux traitements et la découverte d'un traitement potentiel. Les patients atteints de myélome peuvent participer à des essais cliniques pour aider à tester l'innocuité et l'efficacité des nouveaux traitements. Pour qu'un patient atteint de myélome soit éligible à la participation à un essai, il faut qu'il soit possible de surveiller ses taux sanguins ou urinaires de protéine M. Les personnes atteintes de maladie **hyposécrétoire** étaient exclus des essais cliniques, car il n'existait aucune méthode disponible pour surveiller leurs taux de protéines M. L'analyse Freelite permet désormais de surveiller le taux de protéines M dans le

**Tableau 2 : évaluation de la réponse dans les cas de myélome et définition de la négativité de MRM**

<b>Sous-catégorie de réponse</b>	<b>Critères de réponse<sup>1</sup></b>
MRM <sup>2</sup>	sCR comme défini ci-dessous PLUS <ul style="list-style-type: none"> <li>• Absence de plasmocytomes anormaux dans la cytométrie en flux d'aspirat de moelle osseuse<sup>3,4</sup></li> <li>• Aucune lésion FDG-avide de myélome révélée par le scan TEP-FDG</li> <li>• Rapports de chaînes lourdes/légères normaux</li> </ul>
sCR	CR comme défini ci-dessous PLUS <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rapport de chaînes légères libres normal ET absence de cellules clonales dans la moelle osseuse pour l'immunohistochimie ou l'immunofluorescence<sup>5</sup></li> </ul>
CR	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Immunofixation sérique et urinaire négative ;</li> <li>• Disparition des plasmocytomes dans les tissus mous ;</li> <li>• &lt; 5 % de plasmocytes dans la moelle épinière</li> </ul>
Réponse partielle très bonne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Protéine M détectable dans le sérum et les urines par immunofixation, mais pas par électrophorèse, ou</li> <li>• Réduction égale ou supérieure à 90 % des taux de protéine M sérique et urinaires &lt; 100 mg par 24 h.</li> </ul>
PR	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ 50 % de réduction de la protéine M sérique et réduction de la protéine M urinaire en 24 h ≥ 90 % ou à une valeur &lt; 200 mg par 24 h. Si les protéines M sériques et urinaires ne sont pas mesurables, une baisse ≥ 50 % de la différence entre les taux de FLC impliquées et non impliquées est requise à la place des critères de protéine M.</li> <li>• Si les protéines M sériques et urinaires ne sont pas mesurables, et que l'évaluation des chaînes légères libres sériques ne l'est pas non plus, une réduction ≥ 50 % des plasmocytes est requise à la place de la protéine M, à condition que le pourcentage de base des plasmocytes de la moelle osseuse soit ≥ 30 %.</li> <li>• Outre les critères répertoriés ci-dessus, en cas de présence dans la ligne de base, une réduction ≥ 50 % de la taille des plasmocytomes des tissus mous est également requise.</li> </ul>
SD	<ul style="list-style-type: none"> <li>• (Utilisation déconseillée en tant qu'indicateur de réponse ; la stabilité de la maladie est mieux décrite par les estimations de délai avant la progression de la maladie).</li> <li>• Ne pas remplir les critères de CR, VGPR, PR ou maladie évolutive.</li> </ul>

*Abréviations : CR, réponse complète ; FLC, chaîne légère libre ; PR, réponse partielle ; SD, maladie stable ; sCR, réponse complète stringente ; VGPR, réponse partielle très bonne.*

<sup>1</sup>Toutes les catégories de réponse nécessitent deux évaluations consécutives à tout moment avant l'instauration d'un nouveau traitement ; toutes les catégories requièrent également l'absence de preuve connue de lésions osseuses évolutives ou nouvelles en cas d'examens radiographiques. Les examens radiographiques ne sont pas requis pour ces exigences de réponse, excepté en cas d'exigence de TEP-FDG pour la MRM.

<sup>2</sup>Les tests de MRM doivent être initiés uniquement en cas de suspicion de CR, c'est-à-dire en cas d'immunofixation négative.

<sup>3</sup>La cytométrie en flux de la moelle osseuse doit suivre les directives. La méthode de cytométrie en flux employée doit avoir une sensibilité d'au moins 1 sur 10.

<sup>4</sup>La confirmation de l'évaluation de la moelle osseuse n'est pas requise.

<sup>5</sup>La présence/absence de cellules clonales est basée sur le rapport κ/λ. Un rapport κ/λ anormal par immunohistochimie et/ou immunofluorescence nécessite un minimum de 100 plasmocytes pour l'analyse. Un rapport anormal reflétant la présence d'un clone anormal est de κ/λ de > 4:1 ou < 1:2. Si le flux de MRM est réalisé et qu'il est négatif pour les plasmocytes clonaux, cela suffit.

sang de la majorité de ces patients. Par conséquent, les personnes atteintes de maladie hyposécrétoire sont à présent souvent éligibles à une participation à des essais cliniques.

### Évaluation de la réponse complète stringente au traitement

L'un des objectifs de traitement du myélome est de réduire autant que possible le taux de protéine M, voire de l'éliminer entièrement. Si le rapport de chaînes légères libre revient à la normale après le traitement, cela donne une très bonne indication sensible de l'efficacité du traitement et signifie que le taux de paraprotéine de chaîne légère a été réduit autant que possible.

La normalisation du rapport Free-lite est un composant de la rémission complète stringente (sCR). Les lignes



directives actuelles de l'IMWG relatives à l'évaluation de la maladie résiduelle minime (MRM) définit la sCR comme suit :

- IFE sérique et urinaire négative ;
- disparition des **plasmocytomes** dans les tissus mous ;
- < 5 % de plasmocytes dans la moelle épinière ;
- absence de cellules clonales dans la moelle épinière par **immunohistochimie** ou **immunofluorescence** ; et
- rapport de chaînes légères libres normal.

### Taux Freelite et évaluation de la réponse au traitement

Les taux de chaînes légères libres sériques, tels que mesurés par l'analyse Freelite, peuvent s'utiliser de la même façon que les mesures de protéines monoclonales pour évaluer la réponse au traitement, mais ils peuvent également être utilisés plus fréquemment dans les premières semaines du traitement.

En résumé, l'analyse Freelite offre plusieurs avantages pour le diagnostic et la surveillance du traitement :

- L'inclusion de l'analyse Freelite peut améliorer la sensibilité des protocoles de dépistage pour la détection et le diagnostic du myélome.
- L'analyse Freelite associée à d'autres tests peut fournir des informations précieuses aux personnes atteintes de MGUS et de SMM.
- L'utilisation du test Freelite pour surveiller le traitement révèle plus précocement des réponses au traitement comparé à d'autres tests effectués en laboratoire comme l'EPS.

- La sensibilité accrue de l'analyse Free-lite comparé à l'immunofixation peut permettre la détection plus précoce des rechutes du myélome.
- Les directives publiées par l'IMWG recommandent l'utilisation de l'analyse Freelite pour le diagnostic, le pronostic et la surveillance.

Les directives actuelles en matière de pratiques cliniques oncologiques du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) conseillent l'utilisation d'analyse de chaînes légères libres sériques polyclonales (Freelite) pour le diagnostic, le pronostic et la surveillance du myélome multiple.

## Patients auxquels l'analyse Freelite profite le plus

- Les patients atteints de myélome présentant des résultats de chaînes légères libres sériques anormaux en début de traitement. La surveillance à l'aide des analyses de chaînes légères libres sériques permet souvent une évaluation rapide de l'efficacité du traitement.
- Les personnes présentant des taux très faibles de chaînes légères indétectables par d'autres tests comme l'EPS, l'EPU et l'immunofixation. Il s'agit de patients atteints de myélome non sécrétant (hyposécrétoire, oligosécrétoire ou paucisécrétoire). L'analyse Freelite permet une surveillance de la maladie chez près de 70 % des patients atteints de myélome non-sécrétant.
- Les personnes avec des dépôts de chaînes légères sous forme

d'amyloïdose AL. Les personnes atteintes d'amyloïdose AL peuvent avoir ou non un myélome actif. La surveillance des taux de chaînes légères libres est très utile pour déterminer le statut de la maladie.

- Les personnes atteintes de myélome à chaînes légères (Bence Jones). Les principaux avantages de l'analyse Freelite pour ces personnes sont les suivants :
  - Facilité des essais sanguins comparé à la collecte d'urines sur 24 heures. (Il faut cependant souligner que les tests d'urine sur 24 heures *restent conseillés* et nécessaires, non seulement pour une vérification supplémentaire du taux d'excrétion des chaînes légères, mais également pour détecter tout signe d'insuffisance rénale.)
  - Plus grande sensibilité des tests sanguins. (Des taux en légère hausse seront détectables dans le sang, mais pas dans les urines.)

## Qu'est-ce que l'analyse de chaînes Hevylite ?

L'analyse de chaînes sériques lourdes/légères, également appelée Hevylite, est un nouveau test sanguin en laboratoire destiné à mesurer les immunoglobulines complètes ; il s'agit par ailleurs du seul **immuno-essai** validé par la FDA (US Food and Drug Administration) américaine pour la surveillance du myélome IgG et IgA. D'après l'approbation de la FDA, le test Hevylite est destiné au myélome multiple précédemment diagnostiqué en association à d'autres observations cliniques et de laboratoire.

La protéine M peut se composer uniquement d'une chaîne lourde d'immunoglobulines (IgG, IgA, IgD, IgE, ou IgM), uniquement de chaînes légères libres (kappa ou lambda libres) ou, dans la majorité des cas, d'une chaîne lourde associée à une chaîne légère libre (IgG kappa, IgG lambda; IgA kappa, IgA lambda, etc.) comme décrit dans le tableau 1. Tandis que le test Freelite quantifie les chaînes légères libres et qu'il est le plus utile pour les patients atteints de maladie à chaînes légères, la maladie hyposécrétoire et l'amyloïdose, le test Hevylite quantifie les chaînes lourdes d'immunoglobuline et les chaînes légères impliquées dans le myélome d'un patient (IgG kappa ou IgA lambda, par exemple).



### **Qu'est-ce qu'une paire de chaînes lourdes/légères ?**

L'analyse de chaînes lourdes/légères sériques permet de déterminer si une chaîne lourde spécifique est liée à une chaîne légère spécifique. Elle distingue les protéines « impliquées » (les chaînes lourdes et légères impliquées dans le myélome) et leurs homologues « non impliquées » (c'est-à-dire normales ou polyclonales, et non pas monoclonales). Prenons l'exemple suivant : un patient présente la protéine monoclonale IgG lambda (la chaîne lourde/légère « impliquée ») et la protéine normale liée ou « non impliquée », IgG kappa. De même, le myélome IgA lambda serait lié à la protéine polyclonale « non impliquée » IgA kappa.

Non seulement le test Hevylite calcule les paires de protéines impliquées et

non impliquées, mais, à l'instar du test Freelite, il calcule également le rapport entre les protéines impliquées et non impliquées, puis les compare aux valeurs normales pour ces protéines sanguines. Encore une fois, comme pour l'analyse Freelite, le test Hevylite est très sensible et automatisé, ce qui permet une détection fiable de taux sanguins très faibles d'immunoglobulines monoclonales. Les valeurs Hevylite sont importantes pour l'évaluation de l'activité du myélome, car elles révèlent non seulement la quantité de protéine monoclonale, mais aussi la quantité d'immunoglobuline polyclonale liée, de façon fiable. Lorsque le taux d'immunoglobuline polyclonale liée normale est inférieur à la normale, cela démontre l'étendue de la suppression de production d'immunoglobuline normale par le myélome.

## En quoi l'analyse Hevylite est-elle différente de l'EPS ?

L'électrophorèse des protéines sériques standard n'est pas un test très fiable pour les patients atteints de myélome IgA kappa ou IgA lambda. L'analyse Hevylite est une alternative efficace pour quantifier le taux de protéine M de ces patients IgA.

## Analyse Hevylite et surveillance des rechutes

Le test Hevylite permet à l'heure actuelle la détection la plus précoce des rechutes comparé au reste des méthodes disponibles. Si le test de chaînes légères/lourdes d'un patient ne donne pas un rapport chaînes légères/lourdes normal, c'est une indication que les cellules du myélome produisent à nouveau de la protéine monoclonale. Le test de chaînes légères/lourdes étant très sensible, il peut détecter une rechute avant un EPS ou une immunofixation.

## Analyse Hevylite et surveillance de la maladie résiduelle

La sensibilité élevée de l'analyse de chaînes légères/lourdes peut également indiquer la présence de maladie résiduelle minimale, même chez les patients classifiés comme étant en rémission complète ou en rémission complète stringente (sCR) par le biais d'autres méthodes. La publication « The new IMWG Consensus Guideline on Minimal Residual Disease Testing in Multiple Myeloma » (Nouvelles lignes



directrices de consensus de l'IMWG sur le test de maladie résiduelle pour le myélome multiple) (avec Dr S. Vincent Rajkumar à titre de premier auteur) définit la maladie résiduelle minimale (MRM) comme étant une sCR PLUS :

- absence de plasmocytomes anormaux dans la **cytométrie en flux** d'aspirât de moelle osseuse ;
- absence de lésions FDG-avidées révélée par un scan TEP-FDG ; et
- rapports de chaînes légères libres/lourdes normaux.

## Quels sont les taux normaux de chaînes lourdes/légères ?

Chaque laboratoire peut établir des plages normales locales, mais, à titre indicatif, le tableau 3 ci-dessous présente des plages normales pour les valeurs de chaînes lourdes/légères.

Tableau 3. Plages normales de valeurs de chaînes lourdes/légères

Chaînes lourdes/légères	Plage
IgG kappa (g/L)	4,03–9,78
IgG lambda (g/L)	1,97–5,71
Rapport IgG kappa/IgG lambda	0,98–2,75
IgA kappa (g/L)	0,48–2,82
IgA lambda (g/L)	0,36–1,98
Rapport IgA kappa/IgA lambda	0,80–2,04

### Les analyses Freelite et Hevylite peuvent-elles être utilisées conjointement ?

Les cellules de myélome d'un seul et même patient peuvent produire plusieurs clones capables de produire des immunoglobulines complètes, des chaînes légères libres ou les deux. L'analyse de chaînes légères et de chaînes légères/lourdes détectant chacune des biomarqueurs indépendants de l'activité de la maladie, il est important de surveiller les patients avec ces deux tests. Étant donné l'hétérogénéité des clones du myélome d'un seul et même patient, ces deux analyses sont complémentaires lorsqu'elles s'utilisent conjointement.

### L'assurance maladie couvre-t-elle les tests Freelite et Hevylite ?

Aux États-Unis, les tests de chaînes légères libres sériques sont remboursés par Medicare et la plupart des assurances maladies privées.

## Termes et définitions

**Cytométrie en flux** : technique permettant de compter et d'examiner des particules microscopiques, telles que les cellules et les chromosomes, en les mettant en suspension dans un fluide puis en les faisant passer par un appareil de détection électronique. La cytométrie en flux est utilisée fréquemment dans le diagnostic de problèmes de santé, notamment les cancers sanguins.

**Électrophorèse (EPS ou EPU)** : test en laboratoire au cours duquel les molécules du sérum (EPS) ou de l'urine (EPU) d'un patient sont séparées en fonction de leur taille et de leur charge électrique. Pour les patients atteints de myélome, l'électrophorèse des protéines sériques ou urinaires permet le calcul de la quantité de protéine monoclonale (mais pas le type ; l'immunofixation permet d'identifier celui-ci). Elle est utilisée pour le diagnostic et pour la surveillance.

**Électrophorèse des protéines sériques (EPS)** : voir Électrophorèse.

**Électrophorèse des protéines urinaires (EPU)** : voir Électrophorèse.

**Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS)** : condition bénigne définie comme la présence de < 3 grammes de protéine monoclonale par décilitre de sérum avec moins de 10 % de plasmocytes monoclonaux dans la moelle osseuse et sans signes d'atteinte des organes cibles.

**Hyposécrétoire** : maladie hyposécrétante ou non sécrétoire.

**Immuno-essai** : test utilisé pour l'étude des systèmes biologiques par la recherche de différentes protéines, hormones et anticorps. Les immuno-essais reposent sur la capacité inhérente d'un anticorps à se lier à la structure spécifique d'une

molécule. Les anticorps étant développés selon la structure tridimensionnelle spécifique d'un antigène, ils sont hautement spécifiques et se lient uniquement à cette structure. L'ELISA (de l'anglais enzyme-linked immunosorbent assay, dosage immuno-enzymatique sur support solide) est un test couramment utilisé pour la détection d'anticorps dans le sang.

**Immunofixation électrophorèse (IFE) :** test immunologique du sérum ou de l'urine utilisé pour identifier les protéines dans le sang. Pour les patients atteints de myélome, il permet d'identifier la protéine M (en général IgG, IgA, kappa ou lambda). Ce test ne permet cependant pas de quantifier la quantité de protéine, comme le fait l'électrophorèse des protéines sériques ou urinaires.

**Immunofluorescence :** ce test fait appel à la spécificité des anticorps à leur antigène afin de cibler des teintures fluorescentes sur des cibles spécifiques au sein d'une cellule. Il permet par conséquent de visualiser la répartition de la molécule cible dans l'échantillon. L'immunofluorescence utilise les fluorochromes pour visualiser l'emplacement des anticorps. Un fluorochrome est un composé chimique fluorescent capable de réémettre de la lumière après excitation lumineuse. Les fluorochromes s'utilisent en tant que sondes ou indicateurs.

**Immunoglobuline (Ig) :** protéine produite par les plasmocytes et élément essentiel du système immunitaire du corps. Les immunoglobulines se fixent sur les corps étrangers qui pénètrent le corps (antigènes comme les bactéries, les virus ou les champignons) et contribuent à leur destruction. Les classes

d'immunoglobulines sont les suivantes : IgG, IgA, IgD, IgE, et IgM.

**Immunohistochimie (IHC) :** l'immunohistochimie correspond au processus de détection des antigènes (en l'occurrence, des protéines) dans les cellules d'une section de tissus en exploitant le principe de liaison des anticorps à des antigènes spécifiques dans les tissus biologiques. La coloration immunohistochimique est couramment utilisée pour le diagnostic des cellules anormales comme celles qui se trouvent dans les tumeurs cancéreuses.

**Moelle osseuse :** tissu mou et spongieux présent dans les plus grands os, qui produit les globules rouges, les leucocytes et les plaquettes.

**Myélome multiple :** cancer provenant des plasmocytes dans la moelle osseuse. Les plasmocytes forment des anticorps anormaux, qui peuvent endommager les os, la moelle osseuse et d'autres organes.

**Plasmocyte :** type de leucocyte qui produit les anticorps.

**Plasmocytome :** tumeur composée de plasmocytes cancéreux.

**Protéine monoclonale (protéine M) :** immunoglobuline anormale produite par les cellules du myélome. Un taux élevé de protéine M indique qu'un grand nombre de cellules du myélome est présent. La protéine M peut se composer d'immunoglobuline intacte, de chaînes légères libres ou les deux.

**Rémission complète stringente (sCR) :** normalisation du taux de chaînes légères libres et absence de cellules de myélome dans la moelle osseuse suite au traitement, associée à une immunofixation sérique/urinaire négative.

*L'impression de ce livret d'information pour les patients a été financée par une bourse de The Binding Site.*

# 10 STEPS TO BETTER CARE®

## UN OUTIL UNIQUE POUR S'INFORMER SUR LE DIAGNOSTIC ET LE TRAITEMENT

Un des aspects complexes du diagnostic du myélome multiple est de comprendre cette maladie compliquée et dont les patients et leur famille ne sont pas familiers. Ce livre intitulé 10 Steps to Better Care® (10 étapes pour une meilleure prise en charge) vous guidera à travers le myélome multiple du diagnostic au suivi à long terme :

- 1. Comment faire le diagnostic de myélome.**
- 2. Les tests nécessaires.**
- 3. Les options thérapeutiques au diagnostic.**
- 4. Les traitements associés de support et de confort et comment y avoir accès.**
- 5. Intensification thérapeutique par autogreffe.  
Ai-je besoin de cette procédure ?**
- 6. Définir ma réponse : est-ce que mon traitement est efficace ?**
- 7. Consolidation et/ou maintenance.**
- 8. Suivi à court et moyen terme : comment sera évalué le myélome ?**
- 9. La rechute : quelle prise en charge, quand faut-il un nouveau traitement ?**
- 10. Les essais thérapeutiques les plus récents : quels sont-ils et comment y avoir accès ?**

Visiter le site **10steps.myeloma.org** pour plus d'information sur le myélome multiple et pour mieux comprendre le diagnostic de myélome multiple; mais aussi pour vous accompagner dans les différentes étapes nécessaires pour comprendre les différents tests utilisés dans le myélome multiple, les tests les plus adaptés à votre situation, ainsi que les traitements spécifiques et de support dans le myélome multiple et enfin, les essais thérapeutiques disponibles.

L'International Myeloma Foundation (IMF) vous encourage à poser vos questions avec vos médecins, généraliste et spécialistes, sur le myélome multiple. L'IMF a pour vocation de vous aider en vous donnant des outils pour mieux comprendre et mieux prendre en charge votre myélome multiple. À ce titre, vous pouvez visiter le site web de l'IMF, [myeloma.org](http://myeloma.org), où appeler l'IMF sur la InfoLine au 800-452 CURE (2873), où vous pourrez discuter avec des personnes spécialisées qui seront en mesure de répondre à vos questions et vos interrogations. L'IMF a pour vocation d'aider.



12650 Riverside Drive, Suite 206  
North Hollywood, CA 91607 ÉTATS-UNIS

Téléphone :

1-800-452-CURE (2873)  
*(États-Unis et le Canada)*

+1-818-487-7455  
*(numéro universel)*

Fax : 818-487-7454

**TheIMF@myeloma.org**  
**myeloma.org**

Improving Lives **Finding the Cure**<sup>®</sup>