

Dosage des Chaines Légères Libres

Freelite[®]

Comment interpréter ses résultats ?

Daniel Chauvet

Responsable des Affaires Scientifiques

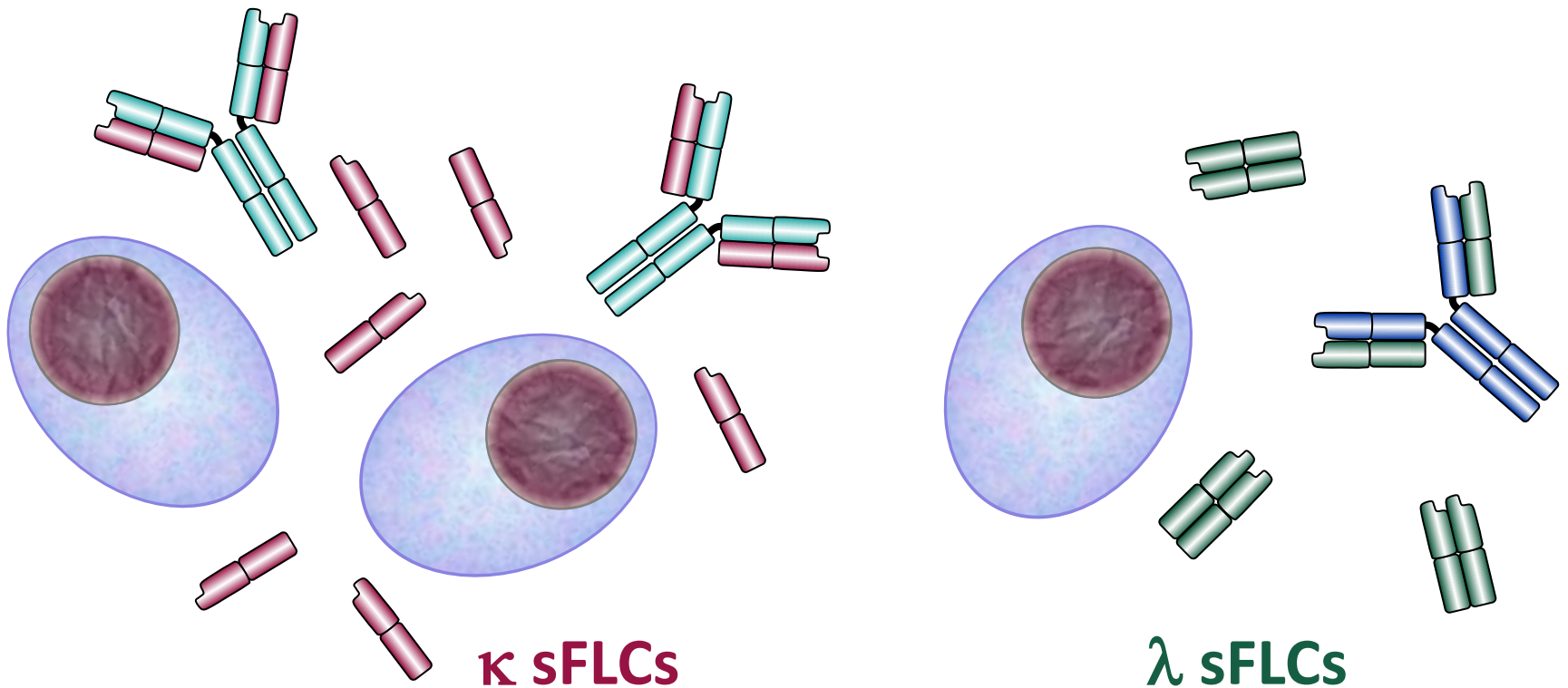
The Binding Site France & Benelux

Séminaire IMF – AF3M

Paris, Samedi 10 Juin 2017

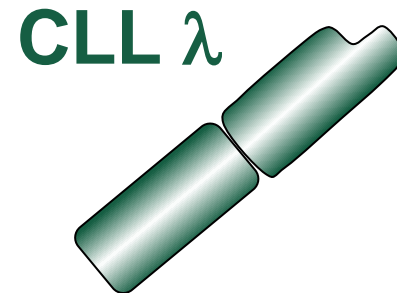
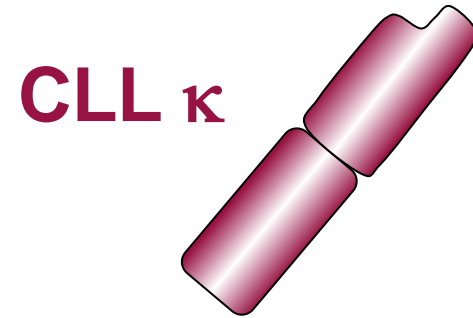
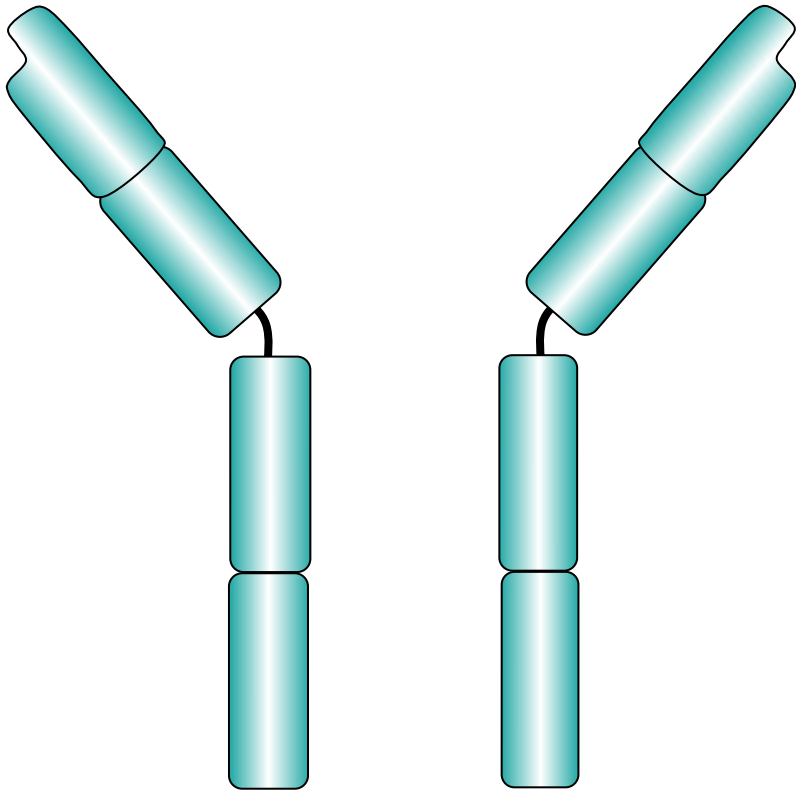
Physiologie des CLL

Les plasmocytes produisent des Immunoglobulines intactes et des CLL



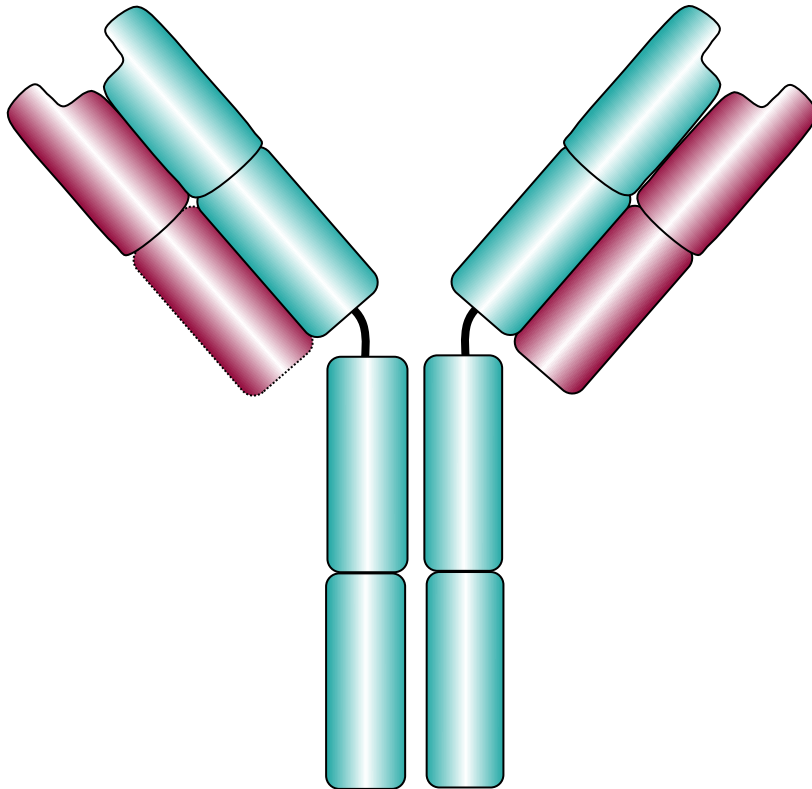
Synthèse des Chaines Lourdes et Chaines Légères Libres par les plasmocytes

Chaines Lourdes (γ , α , μ , δ , ϵ)

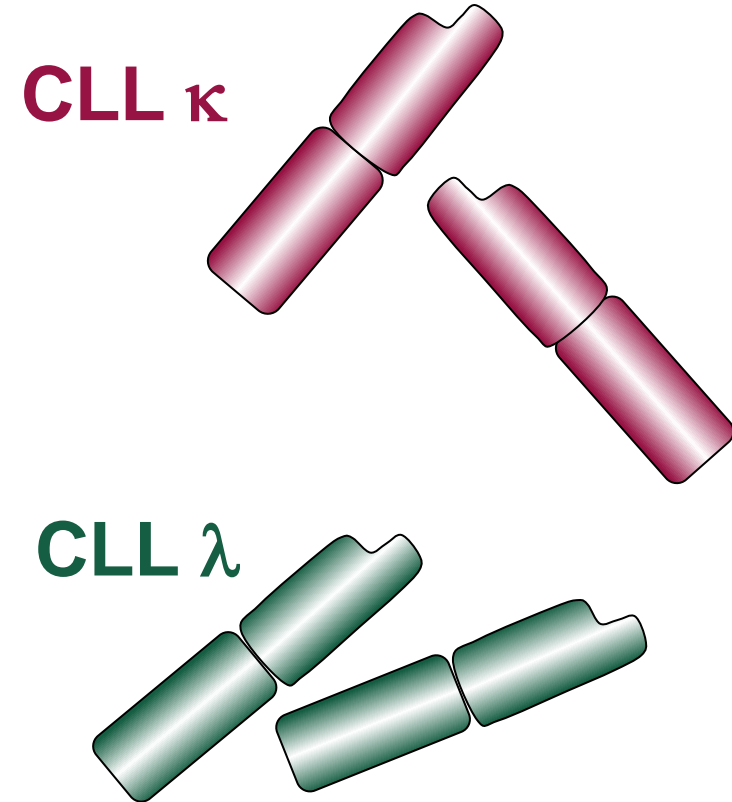


Assemblage des Chaines Lourdes et Chaines Légères Libres

**Immunoglobulines
(IgG, IgA...)**

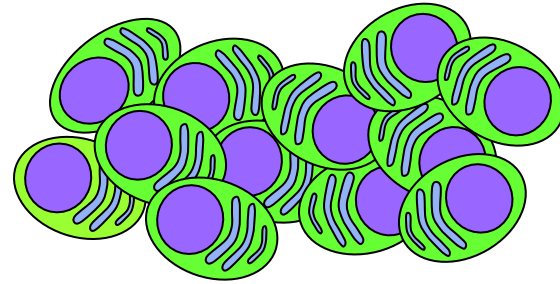


**Surplus de CLL
Non assemblées**



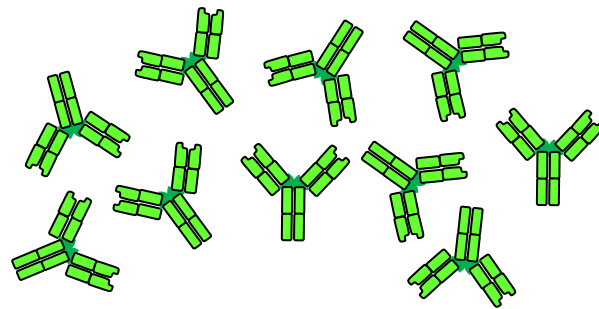
Myélome

Prolifération d'un
Clone de plasmocytes
dans la Moëlle Osseuse

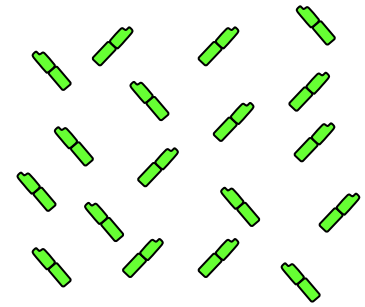


et / ou

Sécrétion de
Protéines
Monoclonales
dans le sang



Immunoglobulines
entières



Chaines Légères Libres

Outils d'évaluation → Diagnostic / suivi

Valeurs Sériques Normales (= en l'absence de myélome)

κ FLC

3.3 – 19.4 mg/L

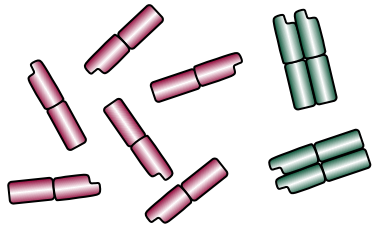
λ FLC

5.7 – 26.3 mg/L

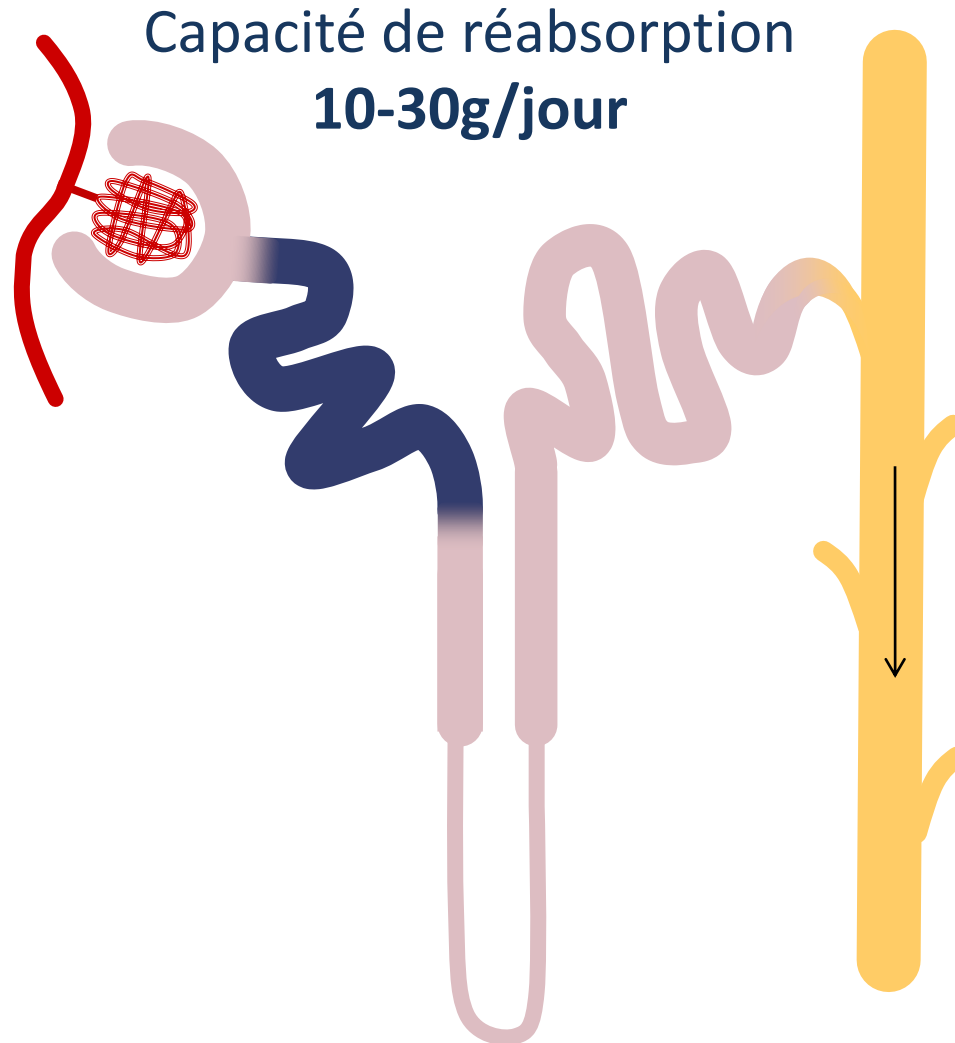
κ/λ sFLC ratio

Intervalle = 0.26 – 1.65

Les CLL sont filtrées, réabsorbées et catabolisées par le rein

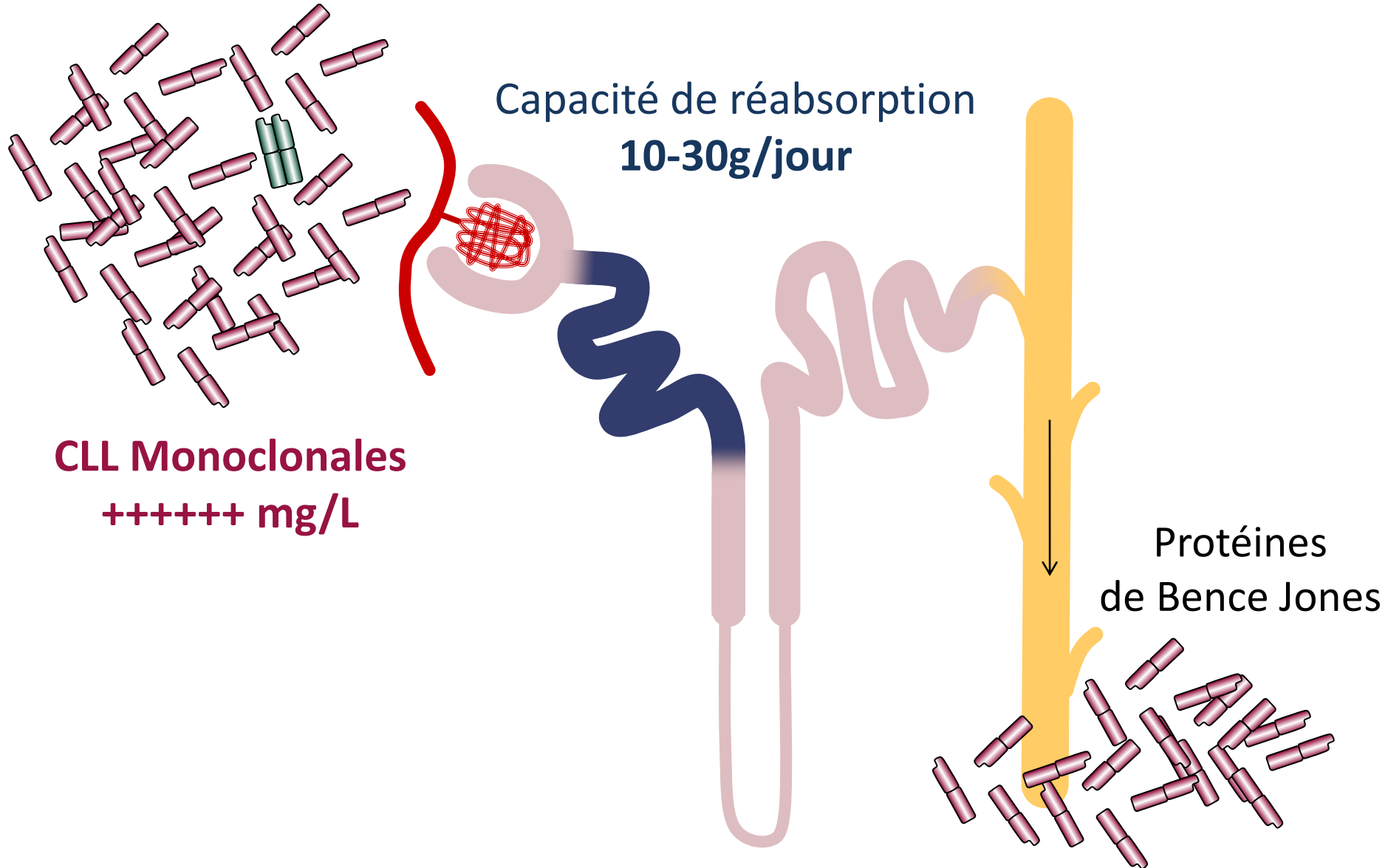


CLL produites
0.5-1g/jour

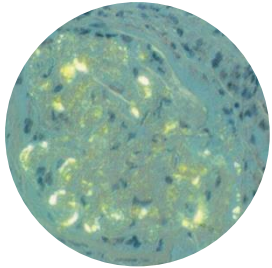


Capacité de réabsorption
10-30g/jour

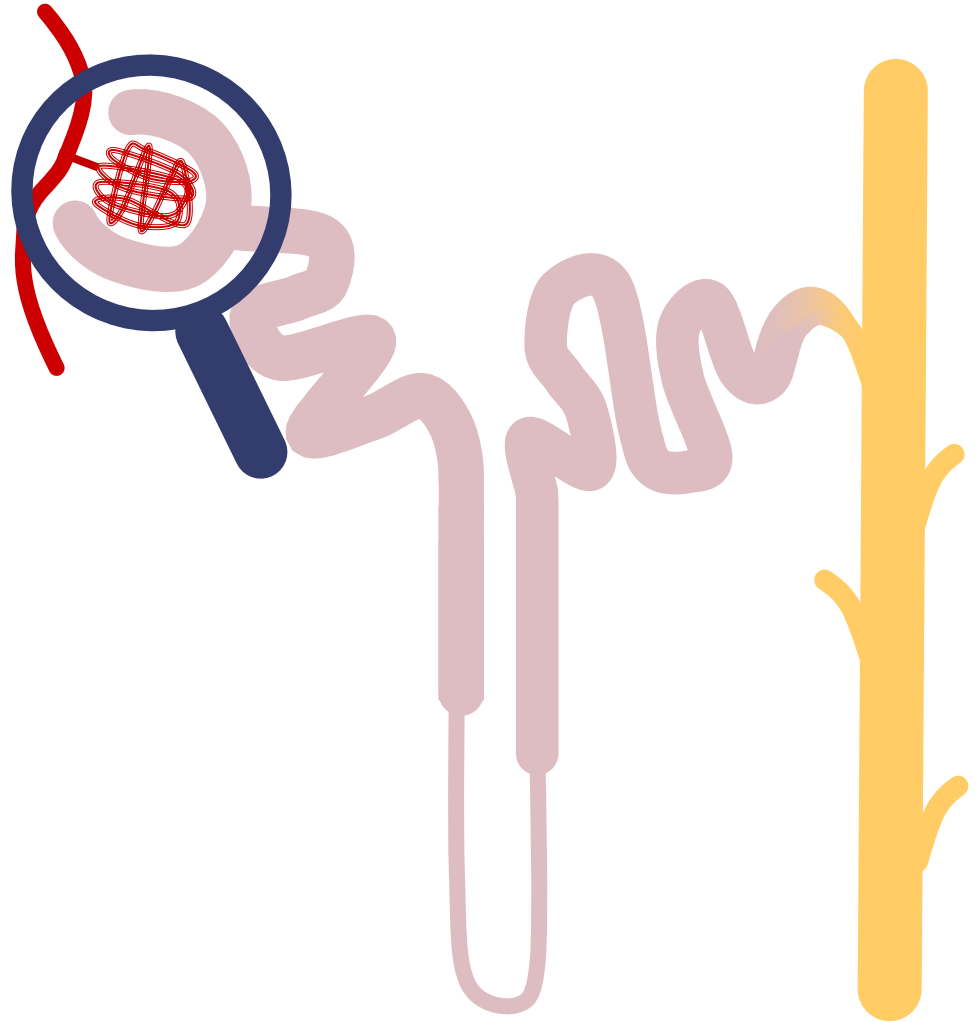
En cas de Myélome → passage de CLL dans les urines = Protéines de Bence Jones



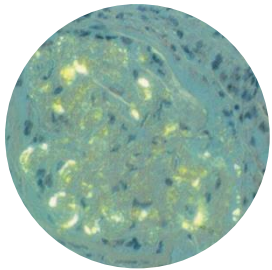
Les CLL sont souvent néphrotoxiques



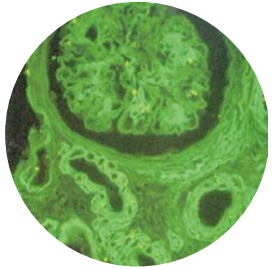
Amylose AL



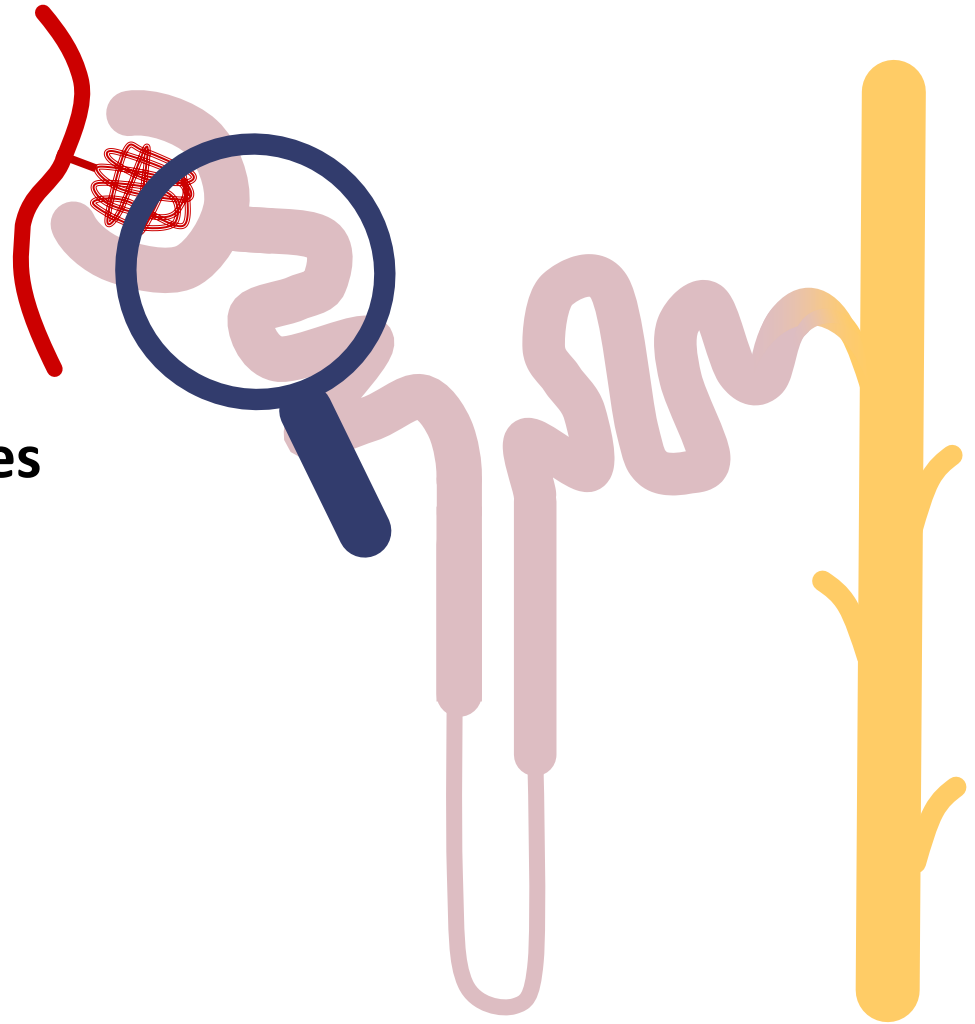
Les CLL sont souvent néphrotoxiques



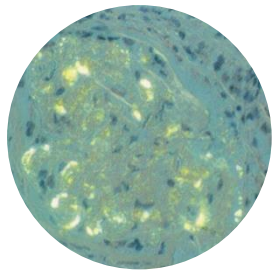
Amylose AL



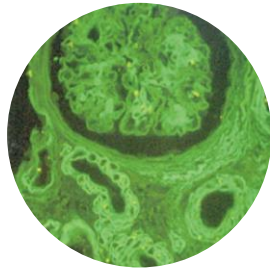
**Maladie de dépôt
des chaînes légères**



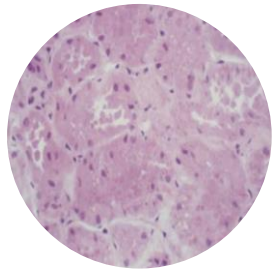
Les CLL sont souvent néphrotoxiques



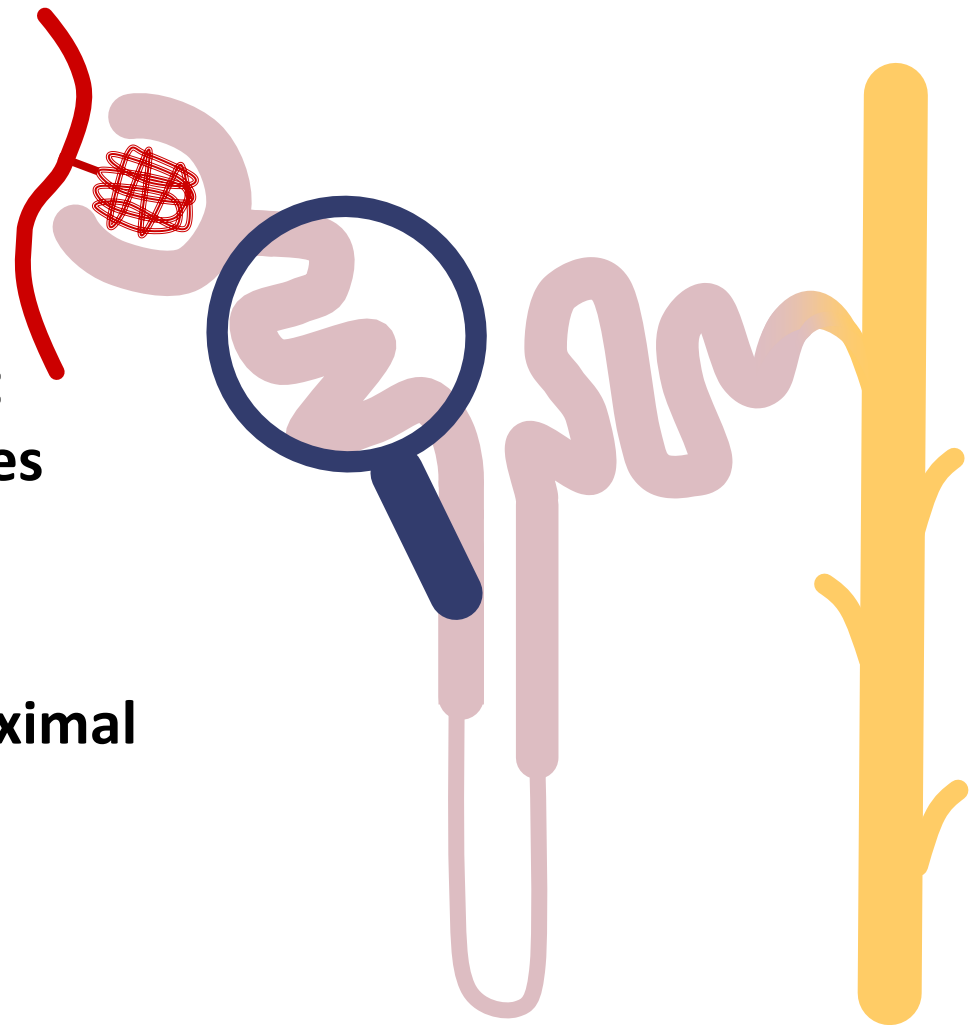
Amylose AL



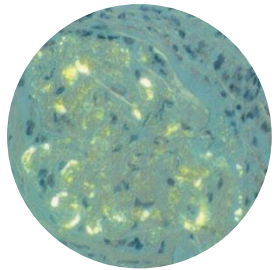
**Maladie de dépôt
des chaînes légères**



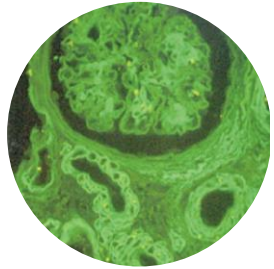
Lésion tubule proximal



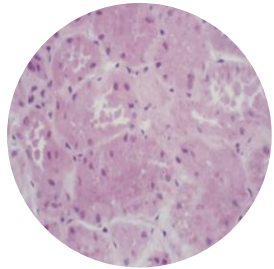
Les CLL sont souvent néphrotoxiques



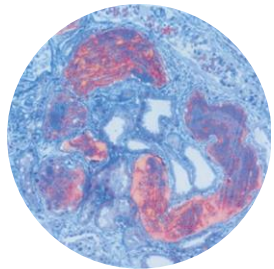
Amylose AL



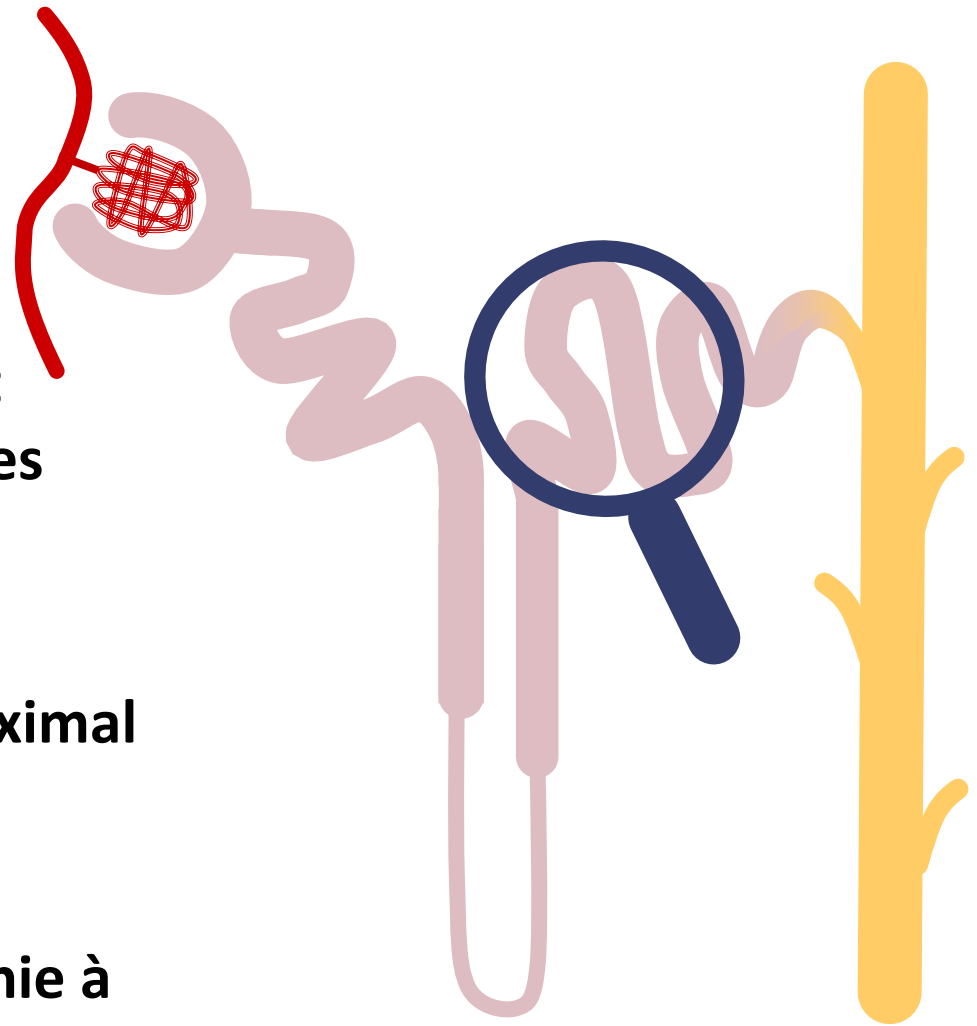
**Maladie de dépôt
des chaînes légères**



Lésion tubule proximal



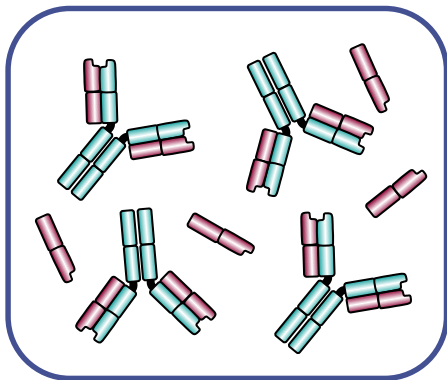
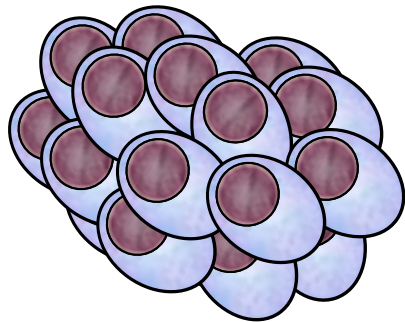
**Néphropathie à
Cylindres myélomateux (NCM)**



Tous les types de MM peuvent exprimer des chaînes légères libres sériques

Immunoglobuline Intacte

80% des MM

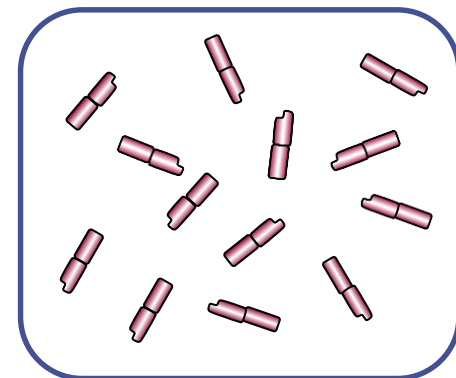
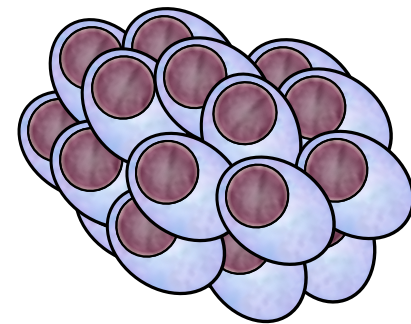


89%

présentent des CLL monoclonales

CLL exclusivement

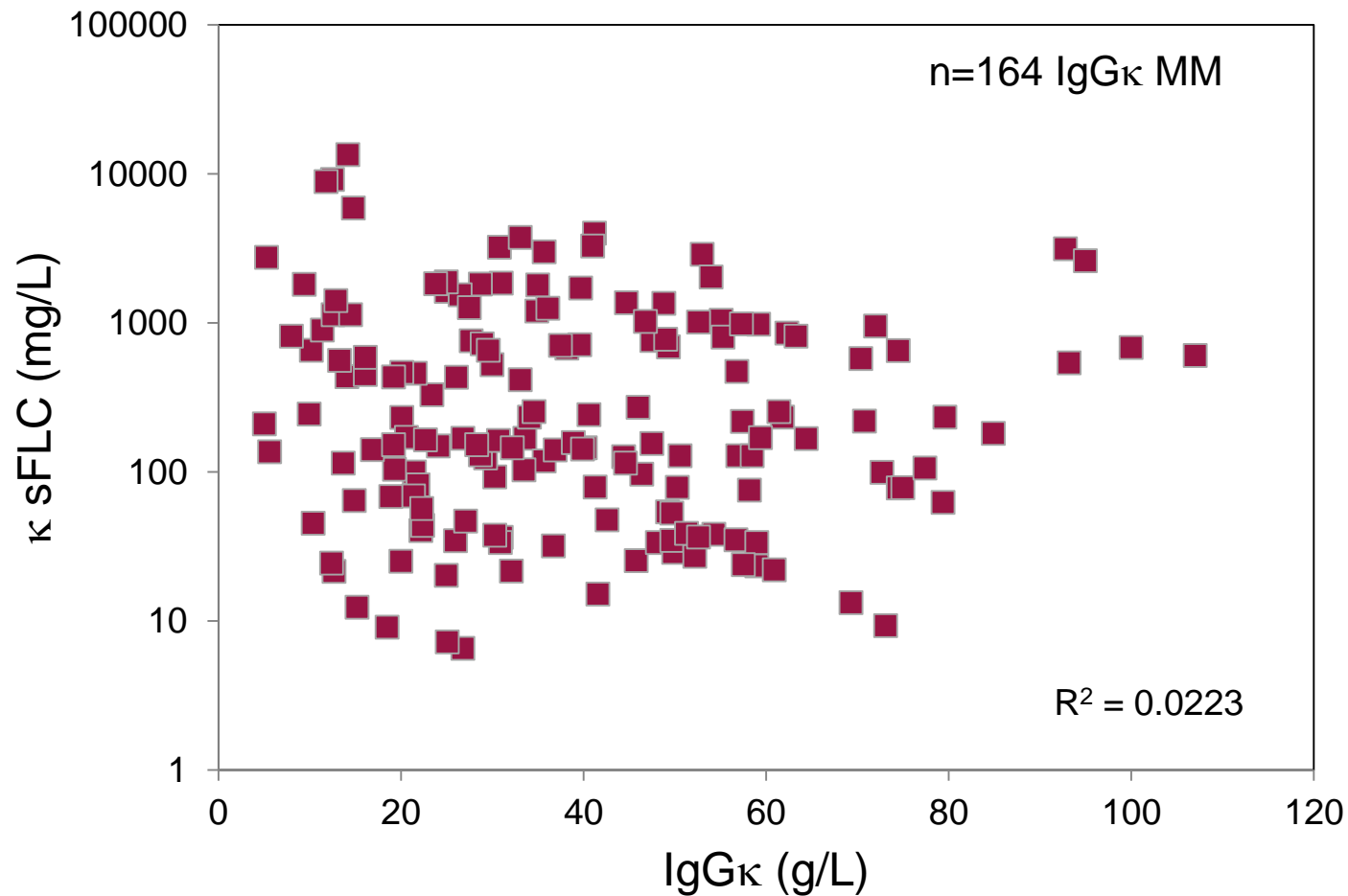
15-20% des MM



100%

présentent des CLL monoclonales

Chaines légères libres et Ig intactes: des marqueurs tumoraux indépendants



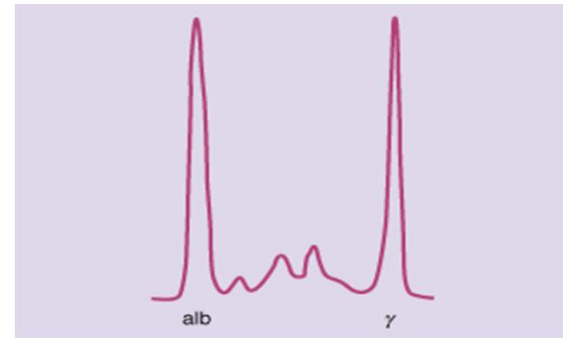
IFM 2005-01 data courtesy of H. Avet-Loiseau

κ FLC measured using Freelite

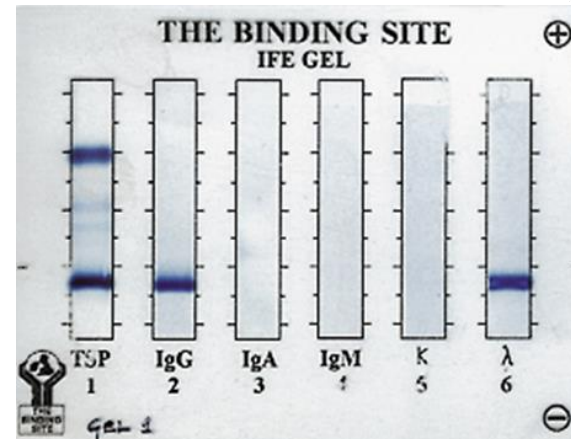
IgG κ measured using Hevylite

Evaluer les protéines monoclonales

- Electrophorèse des protéines sériques
- Electrophorèse des protéines urinaires



- Immunofixation sérique
- Immunofixation urinaire



- Dosage sérique des chaînes légères libres



CLL Kappa
(monomère)



CLL Lambda
(dimère)

Dosage des CLL

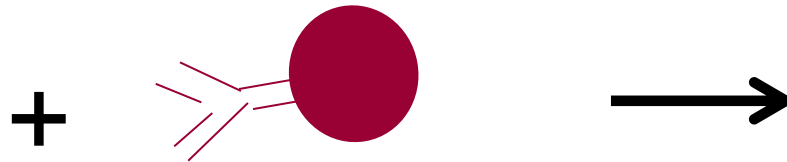
Principe

Dosage des CLL : Principe

Sérum

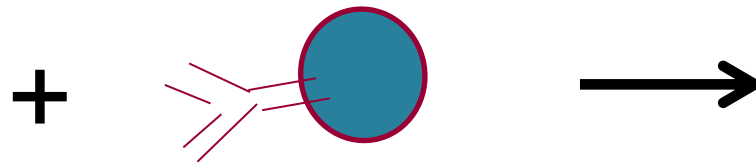
Réactif

Anticorps anti-κ



Valeur κ
mg / L

Anticorps anti-λ

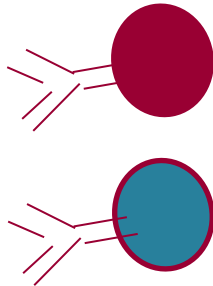
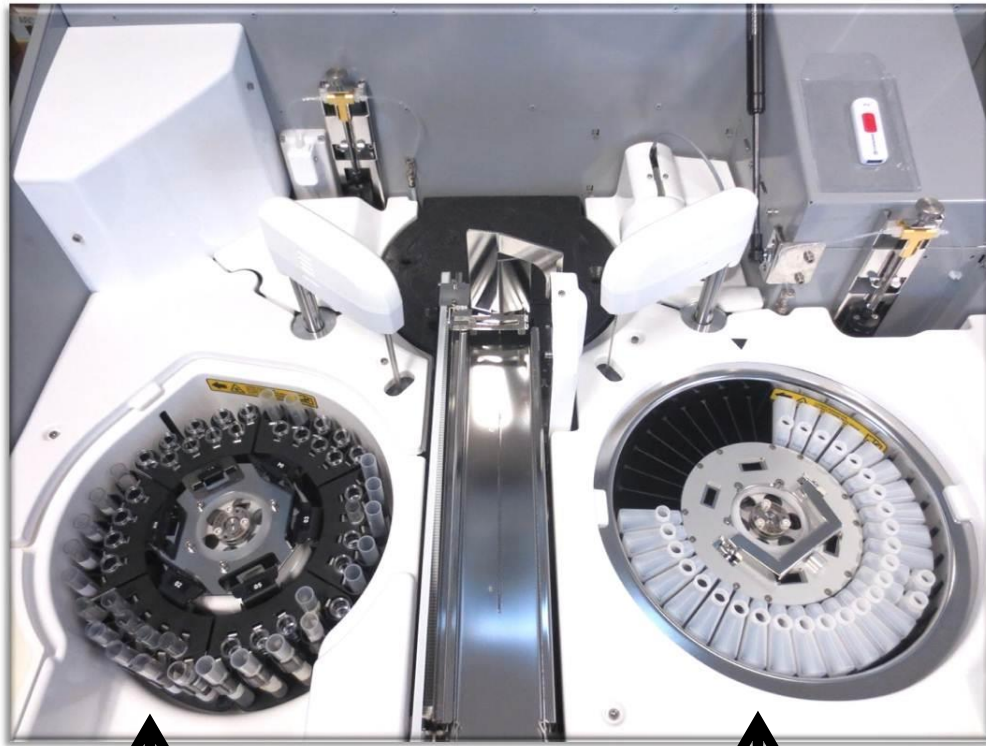


Valeur λ
mg / L

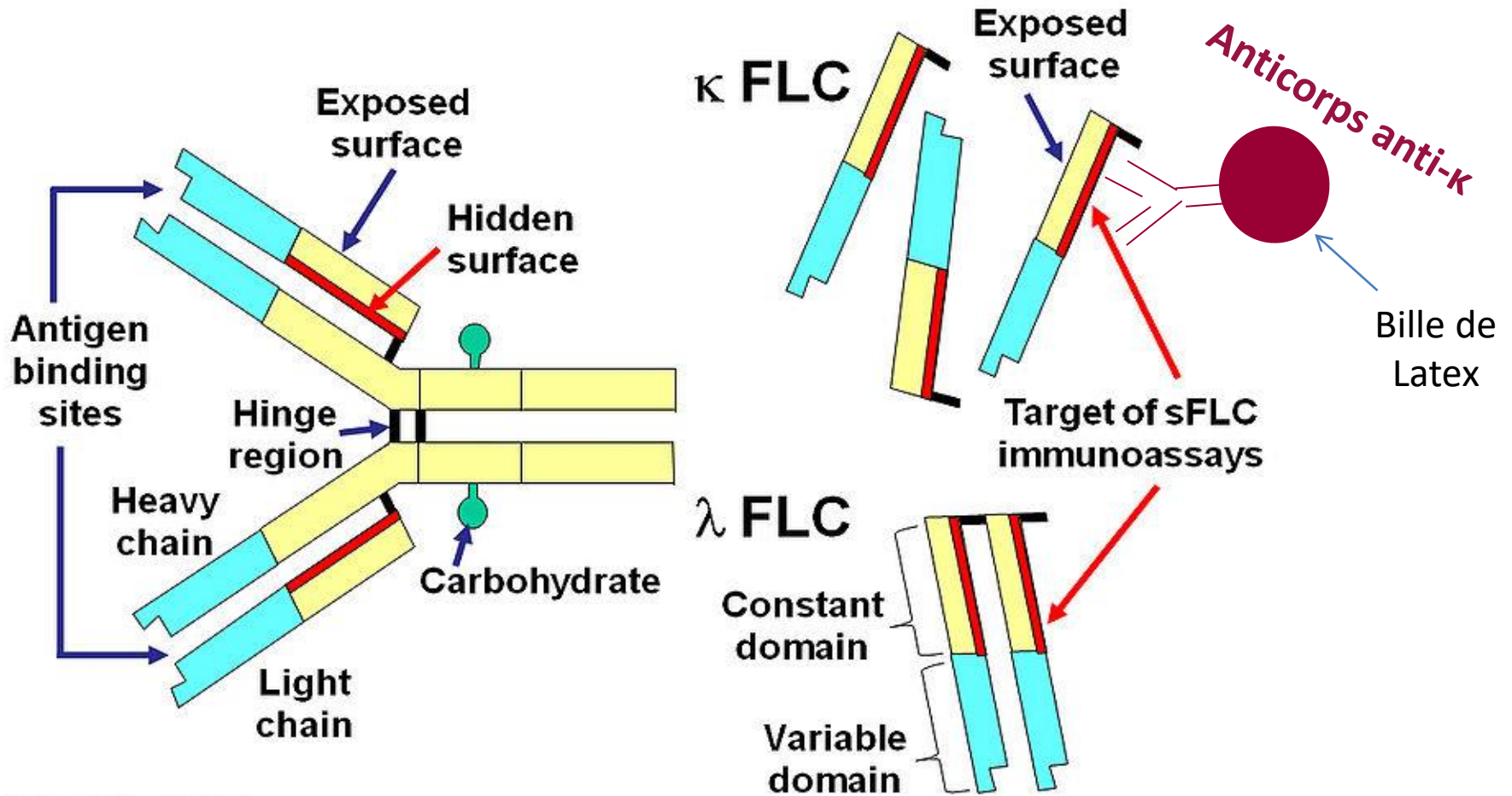




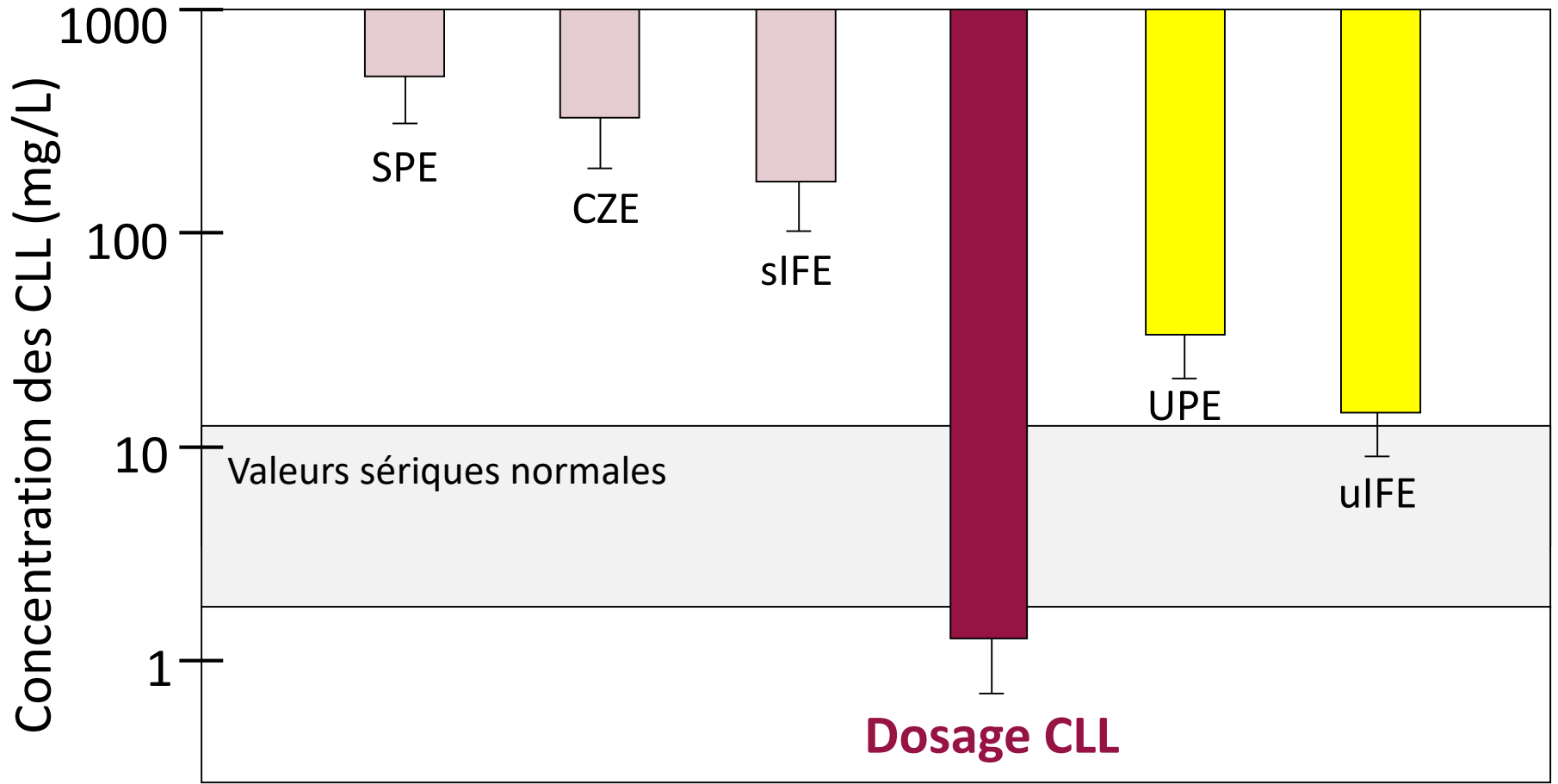
Turbidimètre (ou Néphélémètre)



Test Spécifique des CL Libres



Sensibilité analytique



Interprétation des résultats

Quatre variables obtenues à partir d'un test

i CLL

CLL impliquée = monoclonale (κ ou λ)
Masse tumorale / Réponse au traitement

ni CLL

CLL non impliquée = polyclonale (κ ou λ)
peuvent être \nearrow si insuffisance rénale

Ratio κ/λ

Clonalité

d CLL

$d \text{ CLL} = i \text{ CLL} - ni \text{ CLL}$
Réponse au traitement

Valeurs Sériques Normales (= en l'absence de myélome)

κ FLC

3.3 – 19.4 mg/L

λ FLC

5.7 – 26.3 mg/L

κ/λ ratio

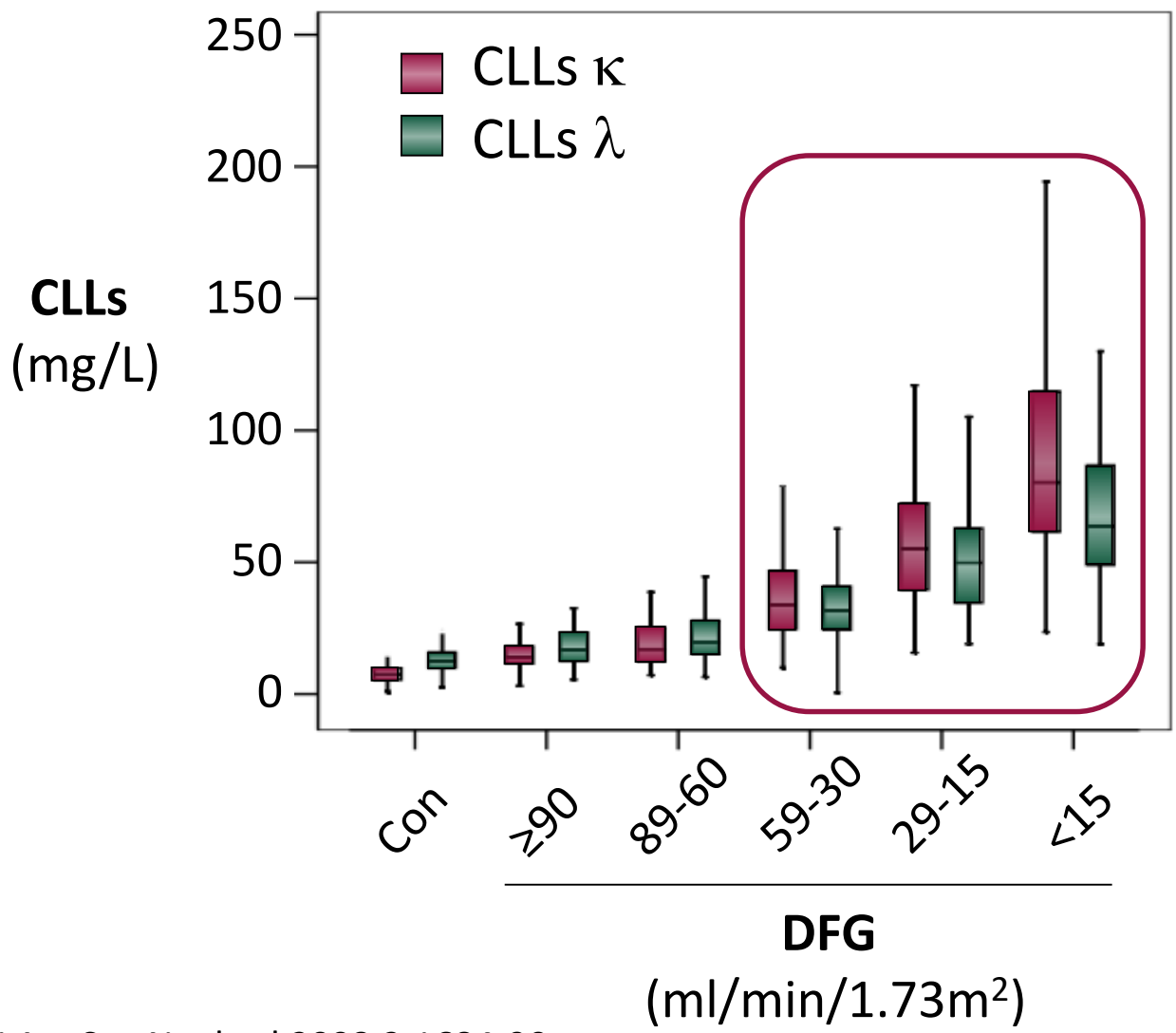
0.26 – 1.65

Si $\kappa/\lambda < 0,26$ → CLL monoclonale Lambda

Si $\kappa/\lambda > 1,65$ → CLL monoclonale Kappa

Ratio κ/λ chez les Insuffisants Rénaux = **0,37- 3,1**

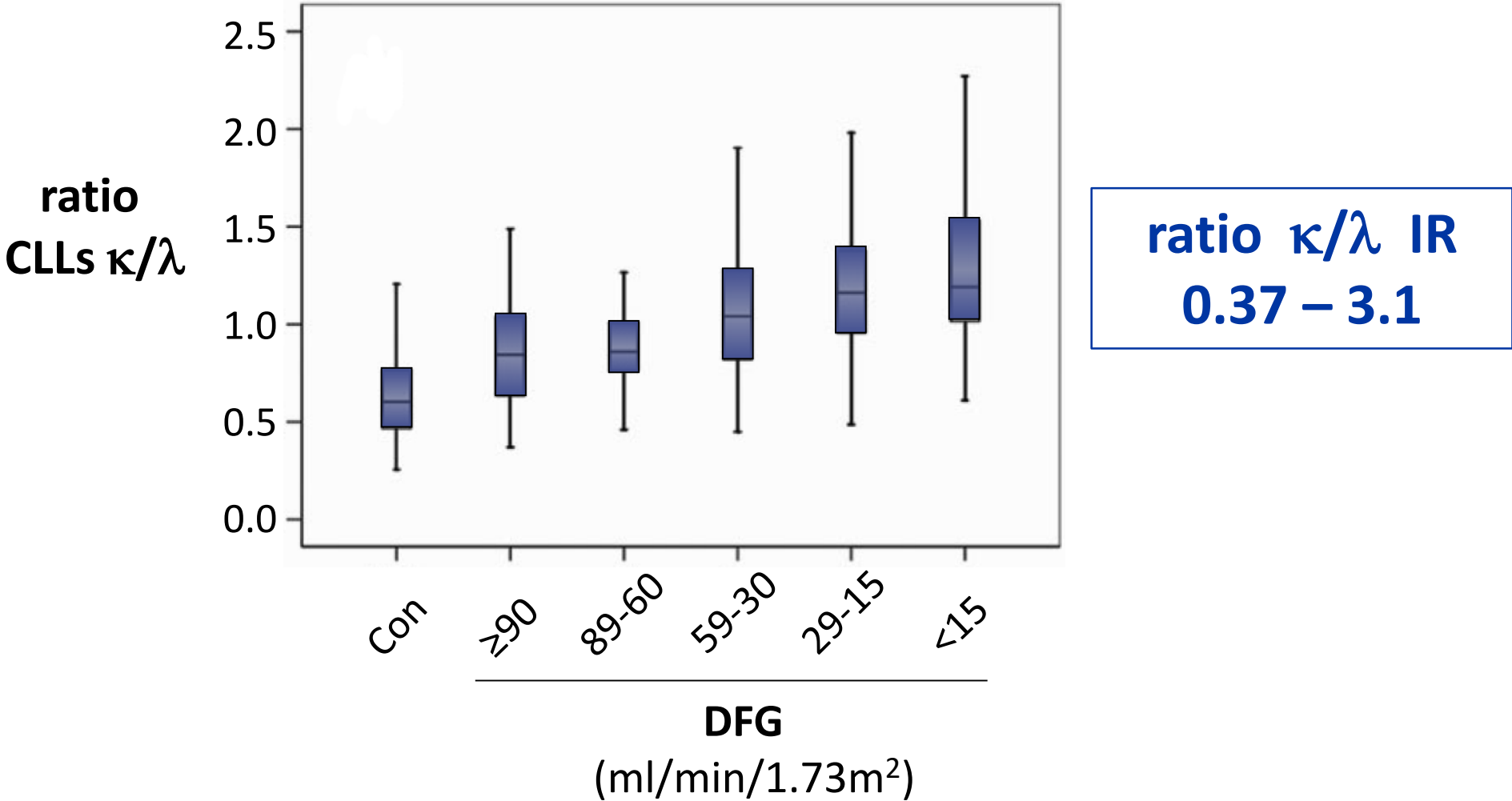
Les CLLs polyclonales augmentent avec la diminution du Débit de Filtration Glomérulaire



Hutchison Clin J Am Soc Nephrol 2008;3:1684-90

Republished with permission of American Society of Nephrology, permission conveyed through Copyright Clearance Center, Inc.

Le ratio κ/λ augmente avec la diminution du DFG



Hutchison Clin J Am Soc Nephrol 2008;3:1684-90

Republished with permission of American Society of Nephrology, permission conveyed through Copyright Clearance Center, Inc.

Pourquoi un ratio spécifique IR ?

En l'absence d'insuffisance rénale

κ/λ ratio

0.26 – 1.65

$\kappa/\lambda = 2,8 \rightarrow > 1,65 \rightarrow$ CLL monoclonale Kappa

Patient avec insuffisance rénale

Ratio κ/λ chez les Insuffisants Rénaux = **0,37- 3,1**

$\kappa/\lambda = 2,8 \rightarrow < 3,1 \rightarrow$ normal

Evaluation de la réponse au traitement

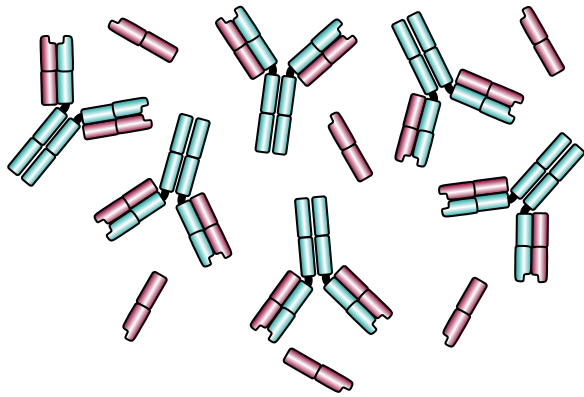
International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma



Shaji Kumar, Bruno Paiva, Kenneth C Anderson, Brian Durie, Ola Landgren, Philippe Moreau, Nikhil Munshi, Sagar Lonial, Joan Bladé, Maria-Victoria Mateos, Meletios Dimopoulos, Efstathios Kastritis, Mario Boccadoro, Robert Orłowski, Hartmut Goldschmidt, Andrew Spencer, Jian Hou, Wee Joo Chng, Saad Z Usmani, Elena Zamagni, Kazuyuki Shimizu, Sundar Jagannath, Hans E Johnsen, Evangelos Terpos, Anthony Reiman, Robert A Kyle, Pieter Sonneveld, Paul G Richardson, Philip McCarthy, Heinz Ludwig, Wenming Chen, Michele Cavo, Jean-Luc Harousseau, Suzanne Lentzsch, Jens Hillengass, Antonio Palumbo, Alberto Orfao, S Vincent Rajkumar, Jesus San Miguel, Herve Avet-Loiseau

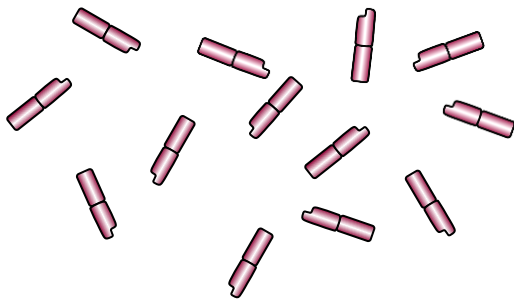
The Lancet Oncology, Vol 17 August 2016

Quelle technique ? → Concentration



MM à Ig Intacte

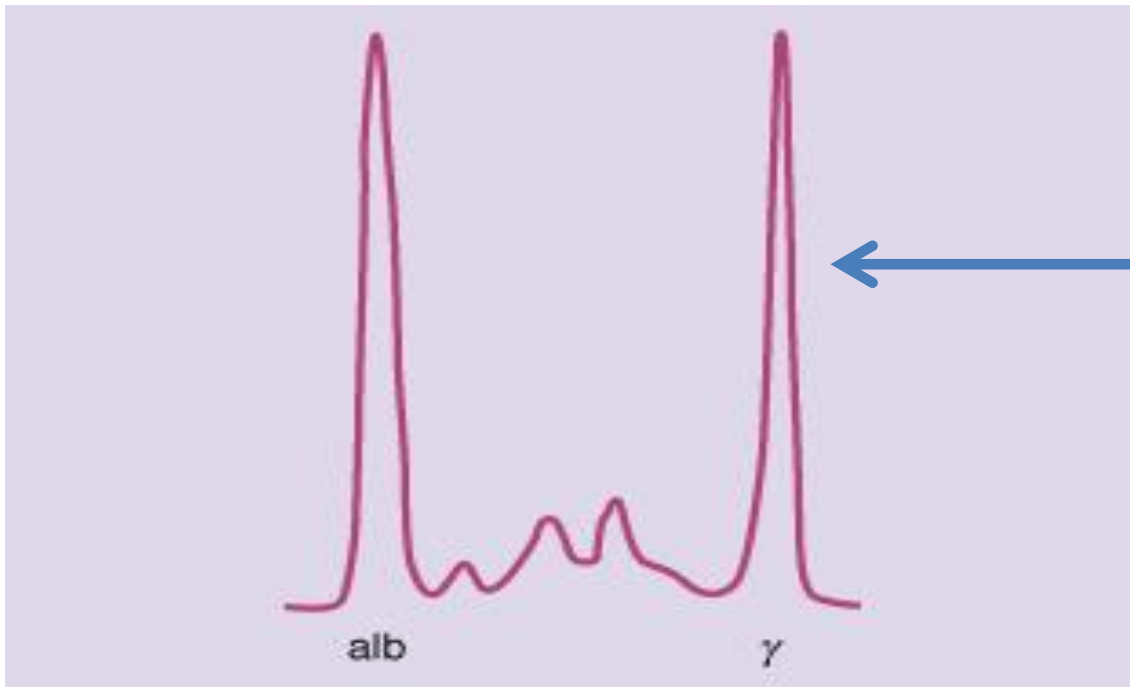
EPS
dosage des CLL



MM à CLL

EPU
dosage des CLL

Electrophorèse des protéines sériques (EPS)

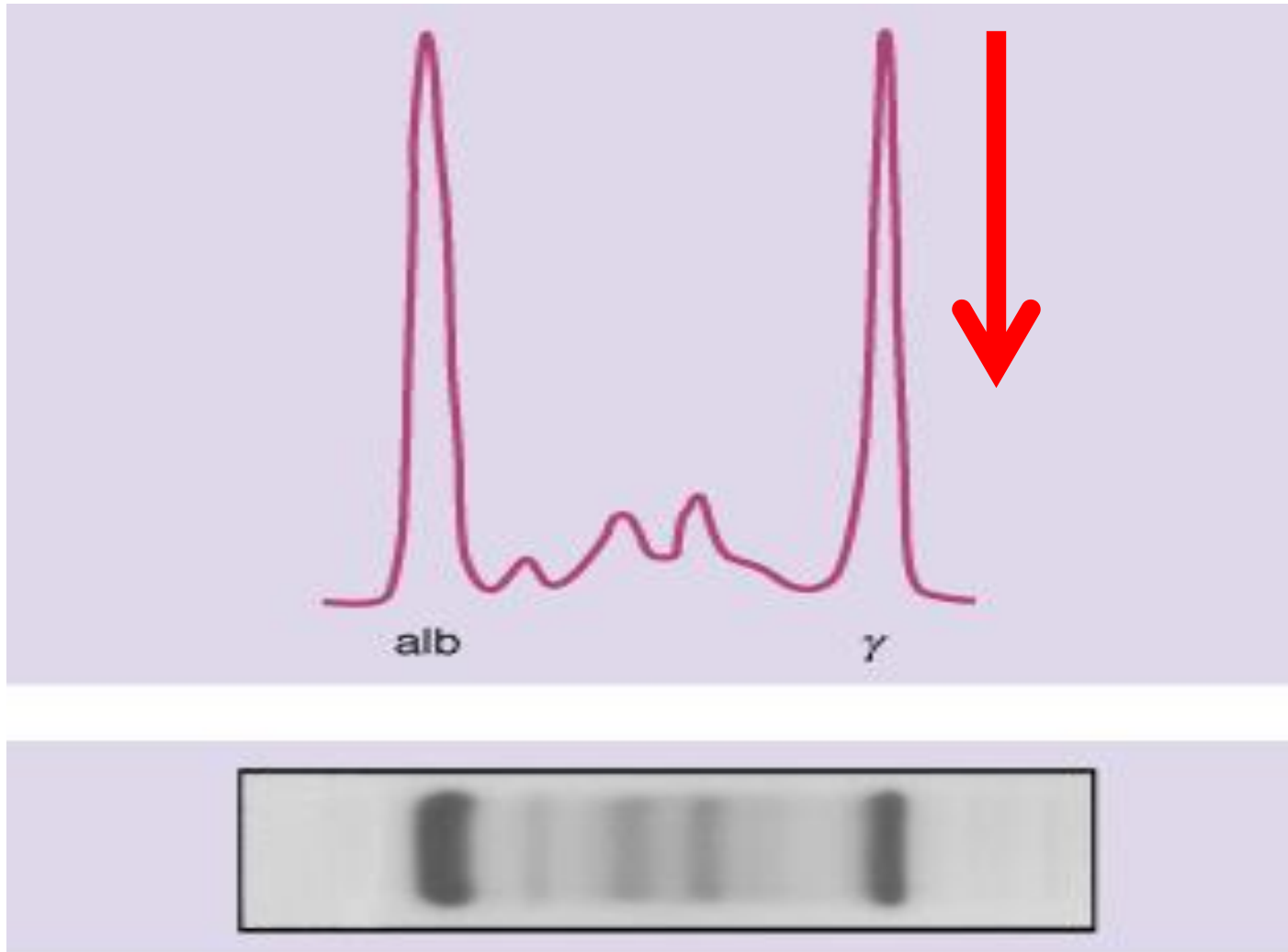


Maladie mesurable

Pic ≥ 10 g/l



Réponse au traitement = diminution de la quantité de protéine monoclonale = \searrow du pic



Définition des réponses hématologiques au traitement (1)

Chez les patients dont la maladie est mesurable en EPS

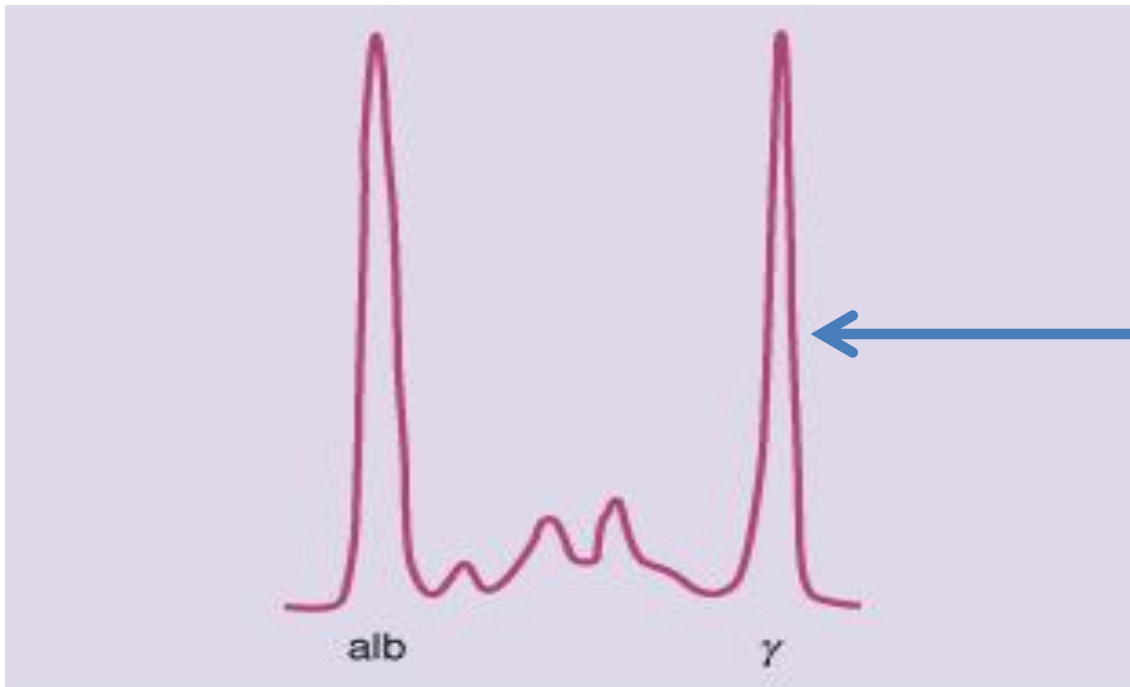
Réponse Partielle (PR)	$\geq 50\%$ diminution du pic
Très Bonne Réponse Partielle (VGPR)	$\geq 90\%$ diminution du pic

Définition des réponses hématologiques au traitement (2)

Chez les patients dont la maladie est mesurable en EPS

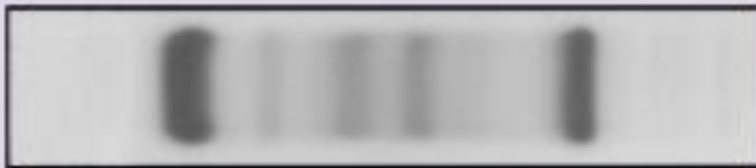
Réponse complète (CR)	IF sérique et urinaire négatives Plasmocytes MO $\leq 5\%$
Réponse complète stringente (sCR)	IF sérique et urinaire négatives Absence de cellules clonales dans la MO Ratio CLL normal

Electrophorèse des protéines sériques (EPS)



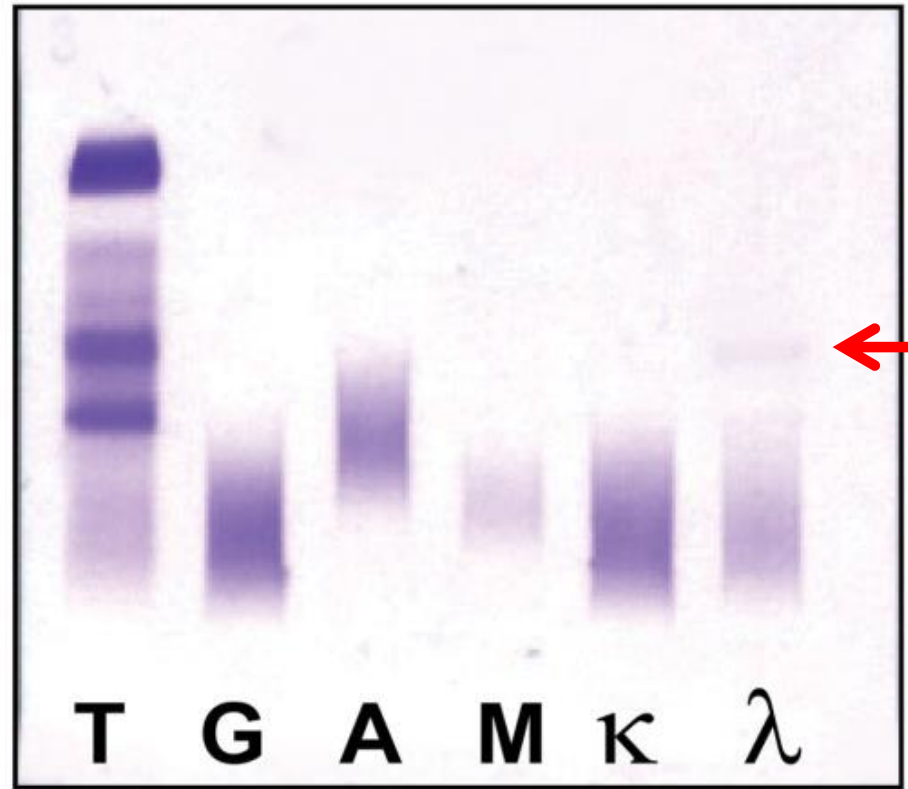
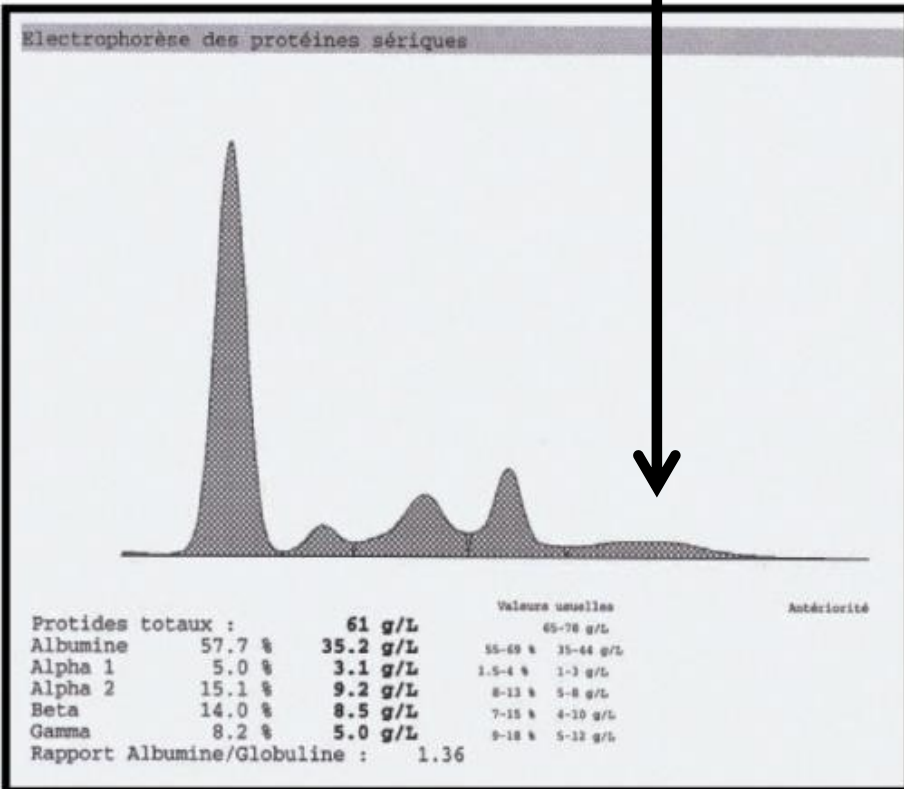
**Maladie
Non
mesurable**

Pic < 10 g/l



Maladie Non mesurable

hypogammaglobulinémie



MM oligosécrétant

Définition:

Immunofixation positive

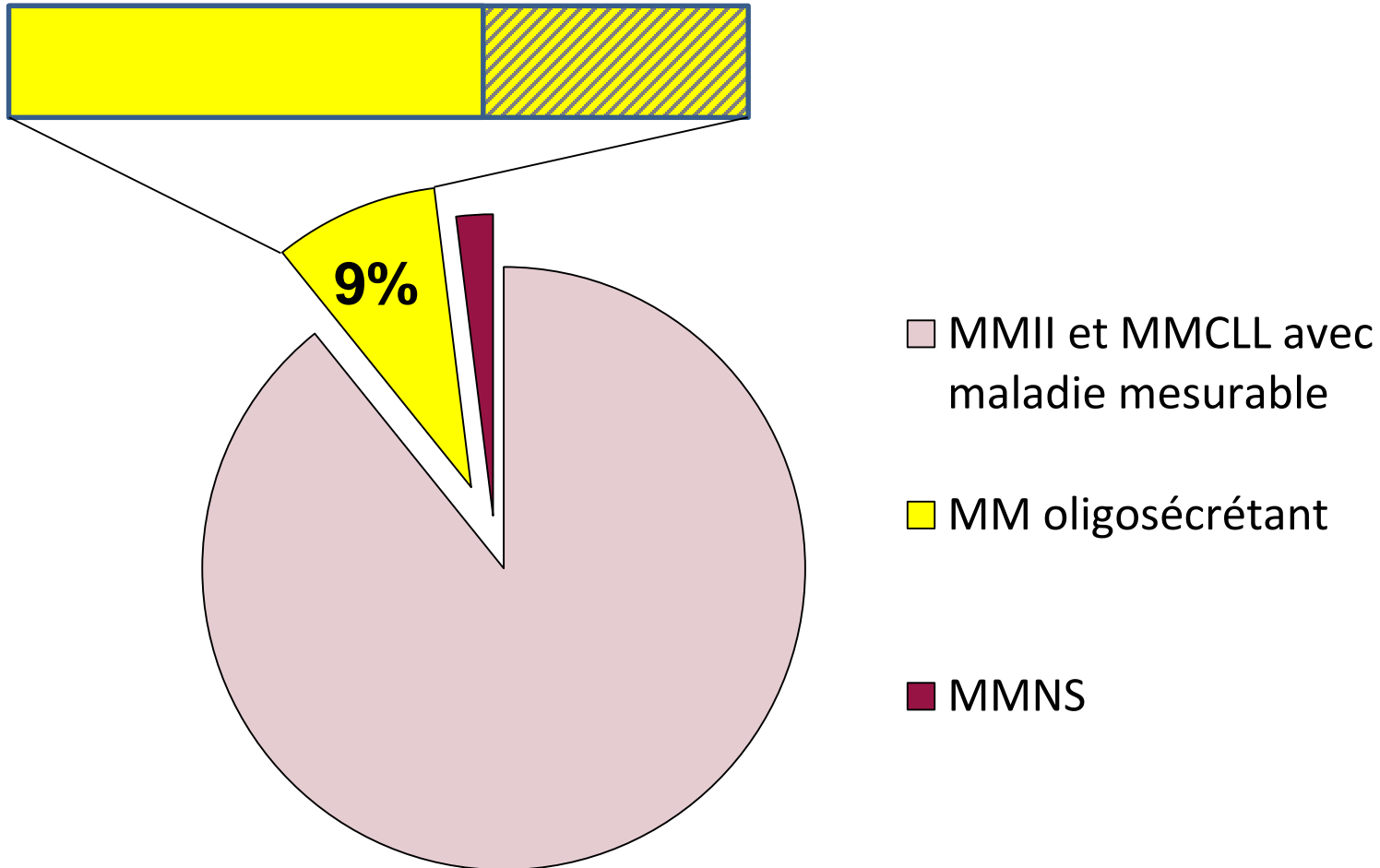
Protéine monoclonale sérique <10 g/L

et

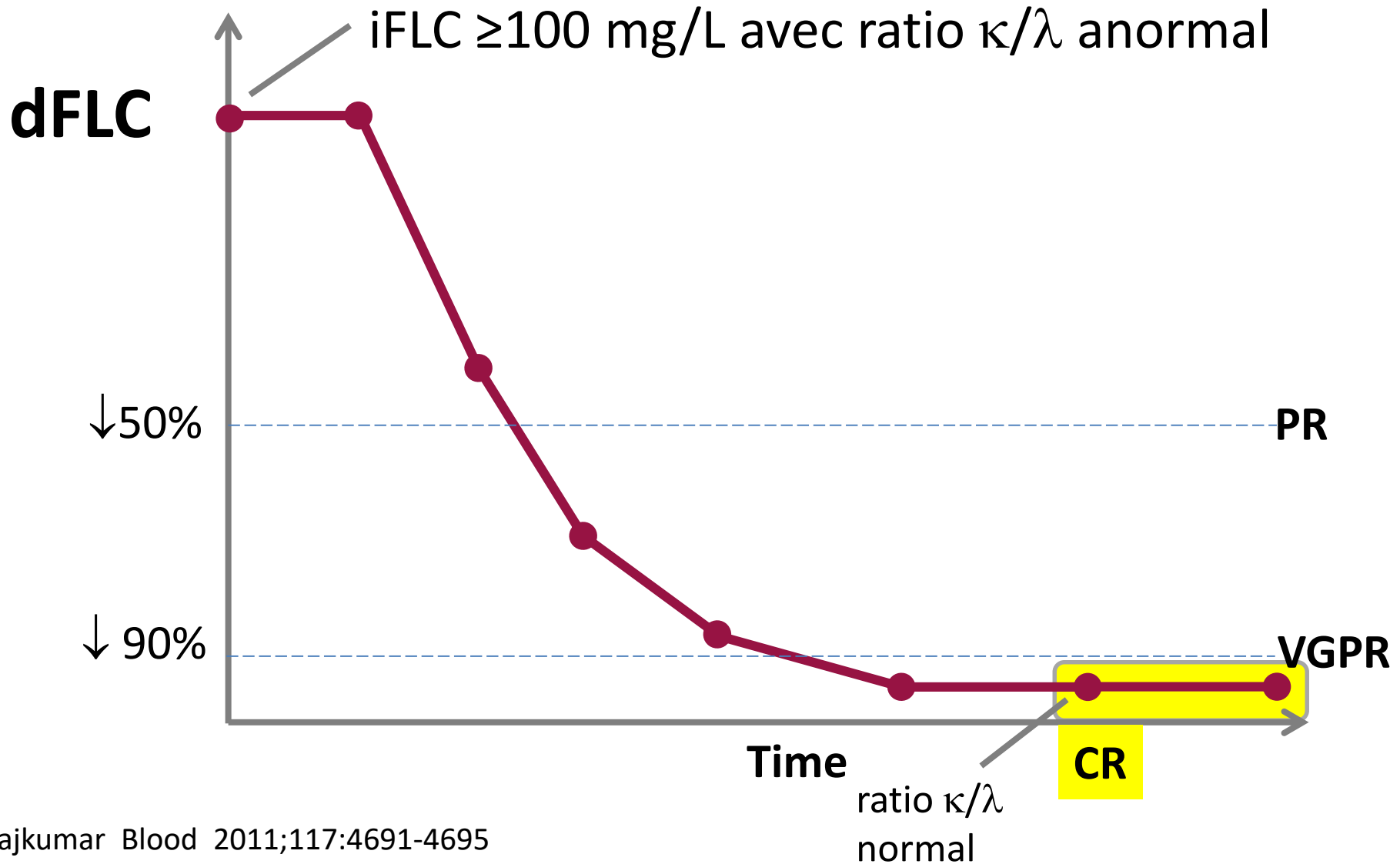
Protéine monoclonale urinaire <200 mg/24h

Les CLL dans le MM oligosécrétant

71% ont des CLL mesurables



Critères de réponse en CLL dans le MM oligosécrétant



Suivi : limite du ratio κ/λ

Avant traitement : $\kappa/\lambda = 1600 / 80 = 20$

Après traitement : $\kappa/\lambda = 400 / 20 = 20$

ratio identiques \rightarrow efficacité chimio ?

Suivi : avantage de la dCLL

$$\underline{dCLL = iCLL - niCLL}$$

avant ttt : $1600 - 80 = 1520$

après ttt : $400 - 20 = 380$



\downarrow dCLL = 75 %

> 50% \rightarrow RP

Suivi d'un myélome (1)

	κ sFLC (mg/L)	λ sFLC (mg/L)	κ/λ sFLC ratio	dCLL (mg/L)	
Normales	3.3 – 19.4	5.7 - 26.3	0.26 – 1.65		
Diagnostic	1000	1	1000	999	
1^{ère} évaluation	200	4	50	196	RP
2^{ème} évaluation	15	10	1.5	5	RC

Suivi d'un myélome (2)

	κ sFLC (mg/L)	λ sFLC (mg/L)	Ratio κ/λ	dCLL (mg/L)	
Normal range	3.3 – 19.4	5.7 - 26.3	0.26 – 1.65		
Diagnostic	500	10	50	490	
1 ^{ère} évaluation	500	10	50	490	Stable
Développement d'une Insuffisance Rénale					
2 ^{ème} évaluation	520	30	17	490	Stable
3 ^{ème} évaluation	550	60	9	490	Stable



Pour résumer

Edité le 08/04/14

Valeurs usuelles

Antérieures

CHAINES LEGERES LIBRES SERIQUES

Ch légères Libres KAPPA	* 8350,00	mg/l	3,30 - 19,40	27/02/14 8600,00
Ch légères Libres LAMBDA	<4,00	mg/l	5,71 - 26,30	27/02/14 <4,00

Immunonéphélométrie IMAGE BECKMAN

Rapport KAPPA/LAMBDA LIBRES

Rapport KAPPA/LAMBDA LIBRES estimé *	2062,00		0,26 - 1,65	27/02/14 2150,00
--------------------------------------	---------	--	-------------	------------------

La concentration d'une des chaînes légères libres se situe en deçà de la limite de détection de la technique.

Ce ratio estimé est calculé à partir de cette valeur limite (3 mg/l pour les kappa, 4 mg/l pour les lambda)

En cas d'insuffisance rénale , la valeur usuelle du rapport kappa/lambda = 0,37 à 3,1

DCLL : Différence ch monoclonale - ch polyclonale

DCLL estimée ch monoclonale - ch polyclonale	8246,00	mg/l		27/02/14 8596,00
--	---------	------	--	------------------

Une diminution de cette différence > 50 % est en faveur d'une réponse partielle

Merci
pour votre attention