

Intérêt du dosage des chaînes légères libres dans le cadre de gammopathies monoclonales, autres hémopathies malignes et maladies auto-immunes

Usefulness of free light chain measurement in monoclonal gammopathy, other haematological malignancies and autoimmune diseases

Camille Verebi¹

Alexis Talbot^{2,3}

Nicolas Gendron^{1,3,4}

Margarita Hurtado-Nedelec^{1,3,5}

¹ Département d'immunologie et d'hématologie, Hôpital Bichat-Claude Bernard, AP-HP, Paris, France

² Service d'immuno-hématologie, Hôpital Saint-Louis, AP-HP, Paris, France.

³ Université Paris-Diderot, Sorbonne Paris-Cité, Paris, France

⁴ Inserm U1148, Paris, France

⁵ Inserm U1149, Paris, France

Résumé. Les chaînes légères des immunoglobulines sont qualifiées de libres lorsqu'elles ne sont pas liées à des chaînes lourdes pour former une immunoglobuline entière. La quantification de ces chaînes légères libres dans le sérum est recommandée par la Haute autorité de santé pour le diagnostic et le suivi du myélome multiple à chaînes légères, pauci- ou non sécrétant et de l'amylose AL. Plus récemment, l'Organisation mondiale de la santé a inclus ce dosage dans les critères pronostiques des gammopathies monoclonales de signification indéterminée. Cependant, la littérature met en évidence de plus en plus d'indications potentielles à ce dosage au cours des gammopathies monoclonales mais aussi des hémopathies malignes telles que les hémopathies lymphoïdes, et certaines pathologies auto-immunes telles que le diabète, la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé, la sclérose en plaques ou encore le syndrome de Gougerot-Sjögren.

Mots clés : , chaînes légères libres, gammopathie monoclonale, myélome multiple, maladies auto-immunes, hémopathies

Abstract. Immunoglobulin light chains are called free when they are not linked with heavy chains to form a whole immunoglobulin. Quantification of free light chains is a part of the French national authority for health guidelines for diagnostic and follow-up of light chain, oligo or non-secretory myeloma and AL amyloidosis. Most recently, the World health organisation had included free light chains quantification in prognostic criteria for monoclonal gammopathy of undetermined significance. However the literature bring to light some other potential indications of this analysis in the exploration of monoclonal gammopathy, also in lymphoid malignancies and some autoimmune diseases such as diabetes, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, multiple sclerosis and Sjögren syndrome

Key words: free light chain, monoclonal gammopathy, multiple myeloma, autoimmune disease, haematological malignancies

Article reçu le 22 mars 2019,
accepté le 07 mai 2019

De façon physiologique, les plasmocytes produisent séparément les chaînes légères (κ ou λ) et les chaînes lourdes (μ , α , γ , δ ou ϵ) pour ensuite les assembler dans leur cytoplasme et former ainsi une immunoglobuline complète (figure 1). Les chaînes légères sont produites en excès par rapport aux

chaînes lourdes et les chaînes légères kappa sont produites en excès par rapport aux chaînes légères lambda. De ce fait, des chaînes légères libres κ (CLL κ) et λ (CLL λ) sont retrouvées dans la circulation. Leur demi-vie dans le sérum est comprise entre 2 et 6 heures mais, de par leur capacité de polymérisation et leur élimination rénale plus lente, les CLL λ circulantes sont en excès (2/3) dans le sérum par rapport aux CLL κ (1/3) [1].

Correspondance : M. Hurtado-Nedelec
<maria.hurtado-nedelec@aphp.fr>

Les dernières recommandations françaises concernant le dosage des CLL dans le sérum, publiées par la Haute autorité de santé, datent de 2006 et mentionnent un intérêt uniquement dans le suivi du traitement du myélome multiple (MM) à chaînes légères, pauci ou non sécrétant. Depuis, la littérature fait état de bénéfices plus ou moins consensuels du dosage sérique des CLL dans les gammopathies monoclonales de signification indéterminée (GMSI), le MM indolent (SMM), le MM, l'amylose AL et les gammopathies monoclonales de signification rénale (GMSR). L'augmentation des CLL sériques étant aussi constatée dans d'autres pathologies liées aux contingents lymphocytaires et plasmocytaires pour les hémopathies lymphoïdes [2], dans le diabète de type 2 [3] et certaines maladies auto-immunes [1], le dosage des CLL pourrait alors être intéressant dans le cadre de situations pathologiques multiples, mais aussi dans la population générale. En effet, lors du suivi d'une cohorte de sujets ne présentant pas de critères de gammopathie monoclonale, une somme des CLL κ et des CLL λ située dans la limite supérieure à la normale (43,5 mg/L pour la technique FreeLite™ dans cette étude) était prédictive d'une survie globale diminuée [4].

Aspect technique

Le dosage des CLL sériques peut être réalisé par différentes techniques : FreeLite™ (The Binding Site, Birmingham, Royaume Uni) disponible sur le marché depuis 2001, N Latex Free Light Chain™ assays (Siemens, Munich, Allemagne) disponible sur le marché depuis 2010, Seralite™ (Abingdon Health, Sand Hutton, Royaume-Uni) disponible depuis 2016 et enfin la technique Sebia FLC™ assays (Sebia, Lisses, France) disponible depuis 3 ans.

La technique FreeLite™ utilise la turbidimétrie ou la néphélométrie (en fonction du type d'automate utilisé dans le laboratoire) au moyen d'anticorps adsorbés sur des particules de latex, polyclonaux et monospécifiques des CLL κ ou λ qui ne se lient qu'à des épitopes du domaine constant des CLL, cachés lorsque celles-ci sont liées aux chaînes lourdes. La technique N Latex Free Light Chain™ assays, contrairement à FreeLite™, s'effectue uniquement par néphélométrie et utilise des anticorps monoclonaux adsorbés sur des particules de polystyrène (figure 2) [5]. La technique Seralite™ utilise une technique Elisa avec des anticorps monoclonaux dirigés contre les CLL tandis que la nouvelle technique Sebia FLC™ assays utilise une technique Elisa automatisée avec des anticorps polyclonaux [6, 7].

Le dosage sérique des CLL permet de mesurer la concentration globale (polyclonale et monoclonale le cas échéant) de chaque type de chaîne légère libre (κ ou λ) exprimée en mg/L et de définir le ratio κ/λ ainsi que le ratio CLL impliquée (CLLi)/CLL non impliquée (CLLni), ou la différence entre la CLLi et la CLLni (dCLL) utilisée entre autre pour le suivi de l'amylose AL, une fois que la gammopathie monoclonale a été diagnostiquée.

Les normes (valeurs absolues et ratio) sont fixées par le fabricant : pour les CLL κ de 3,3 à 19,4 mg/L, pour les CLL λ de 5,71 à 26,3 mg/L, pour le ratio de 0,26 à 1,65 en ce qui concerne FreeLite™ et pour les CLL κ de 6,7 à 22,4 mg/L, pour les CLL λ de 8,3 à 27,0 mg/L, pour le ratio de 0,31 à 1,56 en ce qui concerne N Latex Free Light Chain™. En accord avec ces normes plus élevées, on observe un biais positif avec la méthode N Latex Free Light Chain™, surtout sur le dosage des CLL λ et donc du ratio κ/λ [5]. Malgré une bonne corrélation qualitative entre les méthodes FreeLite™ et N Latex Free Light Chain™, les valeurs absolues pour

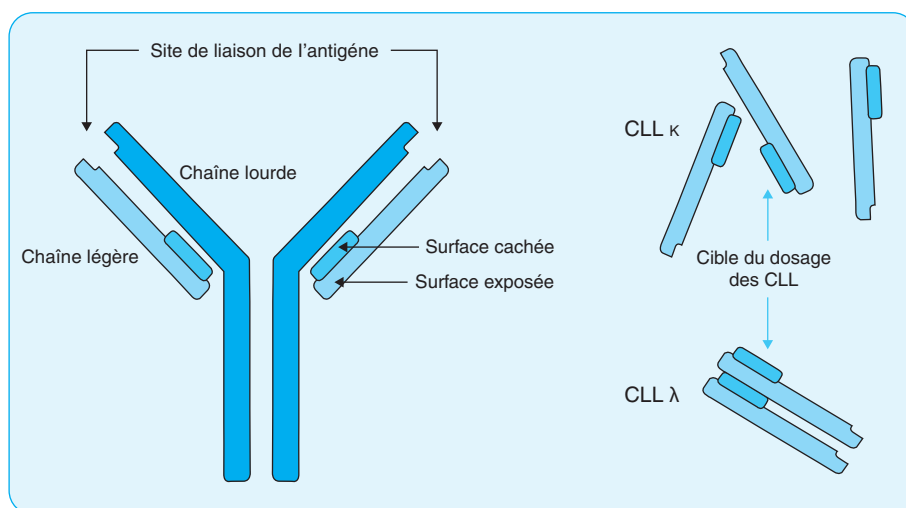


Figure 1. Structure d'une immunoglobuline et des chaînes légères libres. CLL : chaîne légère libre.

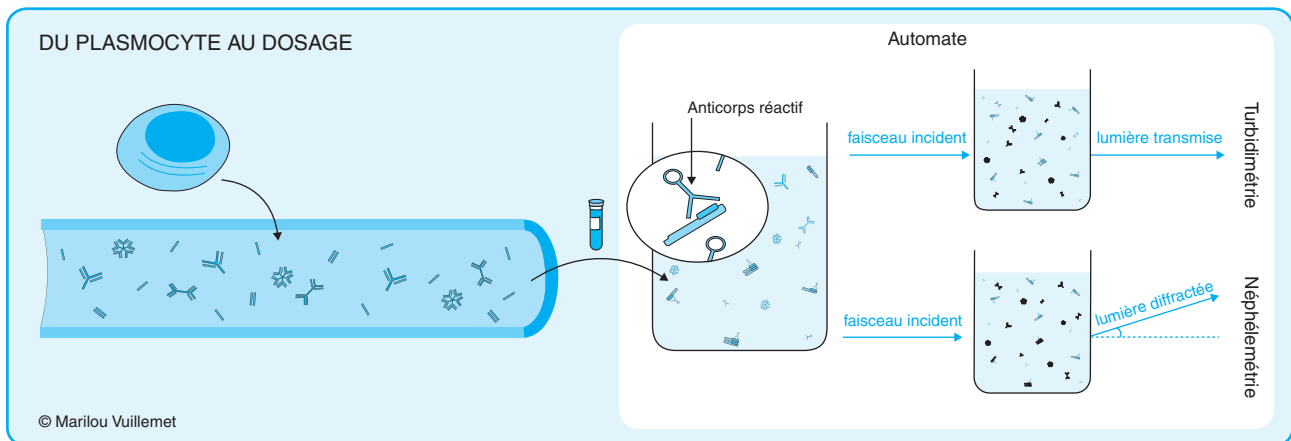


Figure 2. Du plasmocyte au dosage des chaînes légères libres.

un même dosage ne sont pas interchangeables et une standardisation d'une méthode par rapport à l'autre paraît ainsi difficilement réalisable [8]. Le diagnostic et le suivi d'un patient ne doivent alors s'effectuer qu'au moyen d'une seule et même méthode.

La majorité des études citées dans cet article utilisent les techniques turbidimétriques du fait de l'ancienneté de leur mise sur le marché ainsi que de leur utilisation dans les recommandations internationales. En cas d'insuffisance rénale, la clairance rénale des CLL diminue, le système réticulo-endothélial devient une voie d'élimination majeure et, comme n'étant pas influencée par le poids moléculaire, la demi-vie des CLL κ se rapproche de celle des CLL λ , modifiant le ratio κ/λ . Un ratio normal pour un patient ayant une fonction rénale altérée a donc été fixé entre 0,37 et 3,1 pour FreeLite™ [9].

Le dosage des CLL ne doit pas être réalisé dans les urines en raison de la complexité imprévisible du milieu qui provoque de nombreuses interférences et de la mauvaise reproductibilité des résultats pour le cas des gammopathies monoclonales. Par ailleurs, et comme nous le verrons plus loin, la littérature fait mention de la mesure des CLL avec la technique FreeLite™ dans d'autres milieux que le sérum dans le cadre d'exploration de pathologies à composante auto-immune.

Gammopathies monoclonales de signification indéterminée (GMSI)

Les GMSI, encore appelées MGUS (*monoclonal gammopathy of undetermined signficancy*), sont définies par la présence d'une protéine monoclonale sérique inférieure à 30 g/L accompagnée de moins de 10 % de plasmocytes au myélogramme et l'absence de critères définissant le

Tableau 1. Définition du myélome multiple d'après l'IMWG [10].

- Infiltrat médullaire de plus de 10 % de plasmocytes clonaux ou biopsie prouvant un plasmocytome médullaire ou extramédullaire ET un ou plusieurs critères définissant le myélome suivants :
 - Critères définissant le myélome (« CRAB » pour ses initiales en anglais)
 - Hypercalcémie : calcium sérique à plus de 0,25 mmol/L au-dessus de la limite normale haute ou > 2,75 mmol/L
 - Insuffisance rénale : clairance de la créatinine < 40 mL/min ou créatinine sérique > 177 μ mol/L
 - Anémie : hémoglobine diminuée de plus de 20 g/L par rapport à la limite normale basse ou < 100 g/L
 - Lésions osseuses : une ou plusieurs lésions ostéolytiques à la radiographie, ou scanner ou PET-Scan
- Un ou plusieurs critères de malignité suivants :
 - Infiltrat médullaire de plus de 60 % de plasmocytes clonaux
 - Ratio CLLi/CLLni \geq 100 avec CLLi \geq 100 mg/L*
 - Au moins une lésion focale d'au moins 5 mm à l'IRM

*CLLi : chaîne légère libre impliquée, CLLni : chaîne légère libre non impliquée.

myélome (tableau 1). Elles sont sous-divisées en fonction de l'immunoglobuline monoclonale en cause : GMSI à IgM et non-IgM [10]. En effet, les GMSI à IgM proviennent de la prolifération de lymphoplasmocytes n'ayant pas subi la commutation de classe ; elles sont plus à risque de progresser vers une maladie de Waldenström ou un lymphome avec un risque de progression significativement plus élevé que les GMSI non-IgM (risque relatif de 10,8 contre 5,7) [11]. Pour les patients atteints de GMSI, le risque de progression à 10 ans vers un MM ou une pathologie associée est de 17 % avec un ratio κ/λ anormal contre 5 % avec un ratio normal [12], sachant que le risque généralement admis dans la littérature est de 1 % par an toutes GMSI confondues. De plus, les patients avec des taux élevés en valeur absolue de CLL ont un risque plus élevé de progression vers un

myélome symptomatique que les patients avec des taux bas de CLL.

Selon la dernière classification Organisation mondiale de la santé (OMS) de 2016, le stade GMSI à chaînes légères nécessite la réunion de tous les critères suivants : ratio κ/λ anormal, augmentation de la chaîne légère impliquée, pas de chaînes lourdes à l'immunofixation, pas d'organes atteints, moins de 10 % de plasmocytes sur le myélogramme et une excrétion urinaire de protéine monoclonale inférieure à 500 mg/24h. Certains auteurs proposent que, lors du diagnostic de GMSI à chaînes légères, si le ratio CLLi/CLLni est inférieur à 8, le myélogramme ou l'imagerie osseuse puissent ne pas être requis pour les patients sans signes cliniques d'un myélome associé [13]. De ce fait, le dosage systématique des CLL dans cette situation pourrait être une aide dans l'indication de la réalisation ou non d'un myélogramme.

Myélome multiple indolent (SMM)

Le SMM est défini par les critères suivants : pas de critères CRAB (hypercalcémie, insuffisance rénale, anémie et atteinte osseuse (*bone* en anglais)) mais plus de 10 % de plasmocytes au myélogramme et/ou une protéine monoclonale supérieure à 30 g/L, un ratio CLLi/CLLni < 100 et pas de lésion focale à l'IRM corps entier [14].

Il a été rapporté que si le ratio CLLi/CLLni dépassait 8 au cours du suivi du patient, le risque de progression du SMM vers un MM était de 40 % à 2 ans [15]. Enfin, si ce même ratio dépasse 100, le risque de progression vers un MM est imminent. En effet, il a été observé que les patients présentant un ratio CLLi/CLLni > 100 ainsi qu'un taux de CLL ≥ 100 mg/L présentaient un risque de progression vers un MM symptomatique à 2 ans de 76 % de même qu'un risque cumulé de progression vers un MM et une amylose AL à 2 ans de 82 %. Dans le même sens, une étude de 2013 montre que les patients présentant une infiltration médullaire supérieure à 60 % par des clones plasmocytaires et un ratio anormal CLLi/CLLni ≥ 100 évoluaient vers un MM dans les 18 mois suivant leur diagnostic [16]. Ces sous-groupes de patients identifiés comme étant une entité à très haut risque lors du diagnostic peuvent être considérés comme étant atteints d'un MM symptomatique [17] et donc prétendre à un traitement de MM [16].

Myélome multiple

En 2014, l'*International myeloma working group* (IMWG) proposait de nouveaux critères biologiques et d'imagerie médicale de diagnostic du MM et autres gammopathies plasmocytaires [10]. Ces critères ont été intégrés dans la

nouvelle classification OMS des hémopathies de 2016 [18]. Ainsi le diagnostic de MM est posé lorsque l'on observe un infiltrat médullaire de plus de 10 % de plasmocytes associé aux critères définissant le myélome ou un rapport CLLi/CLLni ≥ 100 et une CLLi ≥ 100 mg/L dans le sang périphérique (*tableau 1*).

La réponse hématologique au traitement d'un MM peut être définie de réponse complète stringente, réponse complète, très bonne réponse partielle et réponse partielle. Le terme maladie stable peut être utilisé si les critères ne correspondent ni aux précédentes catégories, ni à une progression de la maladie. La notion de réponse complète stringente répond au besoin de caractériser avec une plus grande précision les différents degrés de réponses complètes. La réponse complète stringente est définie par un ratio κ/λ normal, des profils d'électrophorèse et d'immunofixation normales ainsi que l'absence de plasmocytose monoclonale au myélogramme. La réponse partielle possède elle aussi un critère basé sur le dosage des CLL : nécessité d'une diminution de plus de 50 % de la dCLL si la protéine monoclonale n'est pas mesurable.

C'est en 2006 que les dosages de CLL ont montré leur utilité dans le myélome oligo- et non sécrétant [19]. L'intérêt dans le suivi des myélomes non sécrétants et des myélomes à chaînes légères ainsi que le suivi de l'efficacité de leur traitement a été également démontré exclusivement avec le réactif N Latex Free Light ChainTM assays [20]. Une étude récente portant sur les patients atteints de MM et traités par un protocole comprenant du bortezomib [21] a permis de distinguer 3 groupes de patients : ratio κ/λ normal qualifié de « normal », CLLi/CLLni anormal mais < 100 qualifié de « légèrement anormal » et CLLi/CLLni anormal mais ≥ 100 qualifié de « hautement anormal ». Le temps avant une deuxième ligne de traitement et la survie sans progression sont supérieurs dans le groupe « normal » par rapport au groupe « légèrement anormal », eux-mêmes plus élevés que dans le groupe « hautement anormal ». La survie après traitement est également meilleure pour les patients ayant normalisé leur ratio.

De plus, il semblerait que la mesure des CLL sériques dans le suivi des patients après autogreffe de cellules souches hématopoïétiques permet, après classification de la réponse au traitement, d'identifier les patients à fort risque de rechute [22].

Amylose AL

L'amylose AL est une hémopathie maligne dysglobulinémique causée par des dépôts de chaînes légères d'immunoglobulines monoclonales dans les tissus de différents organes ; il est à noter que l'amylose AL fait partie des GMSR traitées plus bas dans cette revue. Une étude

rétrospective a montré que la dCLL peut être augmentée plusieurs années avant l'apparition de manifestations cliniques d'une amylose AL [23].

En 2009, la Société française d'hématologie reconnaissait le caractère indispensable du dosage des CLL dans le cadre du diagnostic de l'amylose AL, de l'identification de la chaîne légère libre en cause et de l'évaluation de la réponse au traitement. Un taux élevé (≥ 152 mg/L) de CLLi avant une greffe de moelle serait associé à une atteinte plus sévère des organes et à une moins bonne survie globale, de même que les patients présentant un taux faible après transplantation se révélaient avoir statistiquement une meilleure survie [24]. Une étude menée par Dittrich *et al.* montre qu'une dCLL < 50 mg/L est associée à un meilleur pronostic, à moins d'atteintes d'organes et des tissus mous, et à une atteinte cardiaque moins fréquente et moins sévère [25] mais présentant plus d'atteintes rénales [26]. Cette étude suggère l'existence d'une nouvelle réponse partielle au traitement dite « réponse partielle avec une faible dCLL » ou « low-dFLC PR » concernant des patients qui présentaient au diagnostic une dCLL > 20 mg/L, n'ayant pas atteint une réponse complète hématologique à 3 mois mais ayant chuté à une différence de moins de 10 mg/L. Actuellement ces patients sont considérés comme non répondeurs ; cette nouvelle catégorie de réponse partielle au traitement permettrait aux patients concernés d'intégrer certains essais cliniques qui leur étaient jusqu'à présent refusés.

Récemment, une étude portant sur des patients avec amylose AL nouvellement diagnostiquée a montré qu'une différence entre CLLi et la CLLni > 172 mg/L représentait un facteur de risque de survenue d'évènements thromboemboliques, plus souvent artériels que veineux, et que la plupart de ces évènements surviennent dans l'année suivant le diagnostic [27]. Par ailleurs, la mesure de la CLLi aurait une meilleure valeur prédictive que la mesure de CLLi-CLLni sur la réponse d'organes (rein, cœur et foie) au traitement [28]. Ainsi dans l'amylose AL, la normalisation du ratio CLLi/CLLni ne prédit pas la réponse au traitement ou la survie globale et ne doit pas être utilisée pour mesurer l'efficacité d'un traitement [28].

Gammopathies monoclonales de signification rénale (GMSR)

En 2012, la terminologie de GMSR a été introduite pour décrire les pathologies clonales B qui ne rentrent pas dans les critères définissant le myélome ou le lymphome, mais dont la protéine monoclonale est responsable d'une atteinte rénale. Les causes de GMSR sont multiples, mais elles résultent presque toutes du dépôt de la protéine monoclonale présentant différentes localisations et organisations.

Le diagnostic se fait par la biopsie rénale avec analyse immuno-histochimique du dépôt monotypique, l'électrophorèse et l'immunofixation sérique et urinaire. La réalisation de la biopsie rénale doit mettre en balance le bénéfice/risque du diagnostic d'une pathologie curable et les risques liés au geste [29].

Ainsi l'atteinte rénale lors d'une gammopathie monoclonale peut être divisée en deux groupes en fonction du caractère prolifératif ou non du clone B [30]. On distingue deux types d'atteintes rénales, conséquence d'une protéine monoclonale. L'atteinte glomérulaire et/ou tubulointerstitielle, complication fréquente du myélome multiple, est une conséquence directe de la circulation en grande quantité de CLL et n'est donc pas incluse dans les GMSR [30]. À l'inverse, lorsque le clone est indolent et produit une plus faible quantité de protéine monoclonale, il est responsable de l'atteinte rénale des GMSR comme dans l'amylose AL, le syndrome de Fanconi ou de Randall par exemple. En 2019, il a été proposé d'élargir la notion de GMSR aux atteintes rénales associées aux proliférations de plasmocytes, de lymphocytes B, notamment dans les hémopathies lymphoïdes B comme la leucémie lymphoïde chronique (LLC) ou les lymphomes B non hodgkinien (LNH) de bas grade.

Le principe du traitement repose sur le traitement de la gammopathie monoclonale sous-jacente et le traitement de l'insuffisance rénale. Le dosage des CLL est un outil essentiel lorsque la GMSR est causée par une amylose AL (voir ci-dessus). En revanche, les critères de réponse au traitement pourraient être appliqués à tous les autres types de GMSR causées par les CLL comme la maladie de dépôts de chaînes légères et le syndrome de Fanconi [27]. L'intérêt du dosage des CLL dans les GMSR résiderait dans la caractérisation du composant monoclonal au diagnostic et dans l'évaluation de la réponse au traitement [29, 30].

Tout récemment une nouvelle classification plus vaste des gammopathies monoclonales a été proposée sous le terme de gammopathie monoclonale de signification clinique. Elle engloberait toutes les formes cliniques dont les manifestations seraient la conséquence de la production d'une protéine monoclonale (même par de petits clones plasmocytaires ou lymphoplasmocytaires indolents) affectant divers organes (peau, cœur et système nerveux comme l'amylose AL) [31].

Hémopathies lymphoïdes

Leucémie lymphocytaire chronique (LLC)

Il s'agit d'une hémopathie lymphoïde B dite indolente et présentant un pronostic individuel extrêmement variable. En effet certains patients restent stables durant des années,

alors que d'autres évoluent plus ou moins rapidement vers des formes agressives de la maladie. L'évaluation du pronostic individuel des formes précoces de LLC est donc un défi pour les hématologues ; bien que les stades clinico-hématologiques restent le fondement de l'évaluation, de nombreux marqueurs biologiques comme les CLL semblent apporter des informations pronostiques indépendantes chez ces patients. Il a été observé que 43 à 50 % des LLC présentaient des taux de CLL élevés et/ou des anomalies de ratio de CLL [2, 32] et que moins de 10 % des LLC sont associées à une gammapathie monoclonale [33]. Il a été montré que des taux de CLL élevés ainsi qu'un ratio κ/λ anormal sont associés à une survie globale diminuée chez les patients atteints de LLC [2, 32].

Les anomalies des CLL sont de deux sortes : l'augmentation des CLL peut être polyclonale (maintien d'un ratio κ/λ normal) ou monoclonale (ratio κ/λ anormal). L'évaluation du ratio κ/λ et de la Σ CLL prédit une survie sans traitement plus courte des patients atteints de LLC et permet ainsi d'identifier des patients à risque de progression précoce [2, 32]. Une surproduction de CLL polyclonales pourrait être causée par l'impact des lymphocytes tumoraux de la LLC sur les lymphocytes non tumoraux environnants produisant des CLL polyclonales. Cette surproduction peut également être considérée comme un marqueur d'état général, sans être nécessairement causée par l'aspect tumoral de la LLC [34]. De plus, une Σ CLL sérique supérieure à 60,6 mg/L prédirait une survie sans traitement plus courte des patients atteints de LLC de façon indépendante au ratio CLLi/CLLni [34]. La quantité de CLL en circulation, indépendamment de la clonalité, est un facteur prédictif important de la LLC. En fonction de la nature de l'augmentation des CLL, des différences de caractéristiques clinico-biologiques ont été observées [35]. Une augmentation monoclonale des CLL serait associée à une plus grande prévalence des marqueurs à haut risque tels que CD38⁺, ZAP70 et anomalies FISH ainsi qu'une diminution de la survie globale et de la survie sans traitement.

Par ailleurs, une augmentation polyclonale serait associée à un âge, un taux de créatinine et un statut de performance (ECOG) plus élevés, suggérant ainsi des causes multiples à l'augmentation des CLL. Cette corrélation entre les CLL et la présence de marqueurs CD38⁺ et ZAP70 n'est pas systématiquement retrouvée (tableau 2) [4, 28, 30, 31].

Lymphome hodgkinien (LH) et non hodgkinien (LNH)

Les CLL mesurées en parallèle d'une électrophorèse des protéines sériques et d'une immunofixation, permettent de détecter plus finement une protéine monoclonale chez les patients atteints de lymphome.

La plus forte prévalence de ratio κ/λ anormal est retrouvée pour le lymphome du manteau [36]. Un ratio κ/λ anormal au cours du lymphome du manteau serait associé à une survie globale plus courte (1,4 contre 18 mois pour un ratio normal) et à une forme agressive s'il est supérieur à 2 fois la normale, tandis que la normalisation du ratio κ/λ serait corrélée à une amélioration clinique [37].

Dans le cas d'un lymphome B diffus à grandes cellules (LBDGC), des CLL élevées sont associées à une survie globale et sans événement plus courte. Le traitement des LBDGC permet une diminution significative du taux de CLL, ce qui permettrait de le considérer comme marqueur de réponse et/ou de rechute [38]. Des résultats similaires ont été observés avec des CLL mesurées avec le réactif N Latex Free Light ChainTM [39].

La différence de survie en lien avec une élévation monoclonale ou polyclonale des CLL n'est pas encore bien établie chez les patients atteints de lymphomes : il n'y aurait pas de différence de survie (globale et sans événement) en fonction de la clonalité impliquée [40]. En revanche, une augmentation monoclonale des CLL serait associée à une survie sans événement plus courte qu'une élévation polyclonale dans certains types de LNH (manteau et *mucosa-associated lymphoid tissue* (MALT)) [40].

Tableau 2. Association statistique entre expression des marqueurs CD38 et ZAP70 et chaînes légères libres dans la leucémie lymphoïde chronique.

| Références | Nature de l'anomalie des chaînes légères libres | Association statistique significative | |
|---|---|---------------------------------------|--------------------|
| | | Expression de ZAP70 | Expression de CD38 |
| Yegin <i>et al. Eur J Haematol</i> 2010 [2] | Augmentation Σ CLL* monoclonale | Non | Positive |
| Pratt <i>et al. BJH</i> 2009 [32] | Ratio anormal | Positive | Non |
| Morabito <i>et al. Blood</i> 2011 [34] | Ratio anormal | Positive | Positive |
| Maurer <i>et al. Blood</i> 2011 [35] | Augmentation Σ CLL* monoclonale | Positive | Positive |

* Σ CLL : somme des chaînes légères libres λ et κ .

La mesure des CLL permettrait une appréciation du pronostic indépendamment de l'*International prognostic index* (IPI) chez les patients atteints de LBDGC.

Un taux élevé de CLL, témoin d'une activation polyclonale des lymphocytes B, pourrait prédire un LNH chez les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) jusqu'à 5 ans avant le diagnostic [41].

Une augmentation polyclonale des CLL dans le cadre d'une exploration d'un lymphome de Hodgkin est associée à un mauvais pronostic en termes de survie globale et de survie sans événement, mais le pourcentage de patients avec augmentation de CLL est plus élevé à un stade précoce du lymphome de Hodgkin [42].

Diabète de type 2

La mesure des CLL sériques dans le cadre d'un diabète de type 2 pourrait être un outil de suivi précoce de la néphropathie diabétique [3]. En effet, les patients diabétiques même lorsque la fonction rénale est normale (débit de filtration glomérulaire $> 90 \text{ mL/min/1,73m}^2$) présentent des taux de CLL sériques plus élevés que des témoins sains.

Plusieurs hypothèses sont proposées pour expliquer cette observation : 1) l'état d'inflammation chronique des patients, 2) la sensibilité importante des CLL vis-à-vis de la filtration glomérulaire 3) ou bien l'augmentation polyclonale des CLL qui pourrait être la cause de la néphropathie [3]. La ΣCLL polyclonale peut être calculée en additionnant les résultats des dosages FreeliteTM des CLL κ et CLL λ .

Chez le patient atteint de diabète de type 2, la ΣCLL pourrait être utilisée comme biomarqueur d'athérosclérose. En effet la ΣCLL est associée de façon indépendante à l'extension d'une athérosclérose carotidienne [43]. La concentration optimale de ΣCLL pouvant prédire la survenue d'événements cardiovasculaires dans une population atteinte de diabète de type 2 a été fixée à 57 mg/L [44]. L'utilisation d'un score de risque incluant la ΣCLL ($> 57 \text{ mg/L}$), le taux de triglycérides ($> 6,7 \text{ mmol/L}$) ainsi que la pression artérielle systolique ($> 155 \text{ mmHg}$) a été proposée. Un score de 1 ou 2 chez un patient diabétique était associé à des risques de survenue d'événement cardiovasculaire calculés à 5,7 et 15,4 respectivement [44].

Maladies à composante auto-immune

Une augmentation polyclonale des CLL est constatée dans de nombreuses pathologies auto-immunes et pourrait être causée par une activation des lymphocytes B dans ce contexte impliquant une plus grande production de CLL.

Ainsi la littérature des CLL au cours des pathologies auto-immunes s'enrichit.

Les patients atteints de lupus érythémateux systémique (LES) et de polyarthrite rhumatoïde (PR) présentent des taux plus élevés de ΣCLL (au sein d'une hypergammaglobulinémie polyclonale) que les témoins sains, tout en conservant un ratio κ/λ normal [45]. La ΣCLL semble être corrélée à l'activité de la maladie dans le LES mais pas dans la PR [45]. Ainsi, le dosage des CLL dans le suivi biologique de l'activité du LES doit être considéré pour les études futures. Une augmentation des CLL κ et des IgA totales, témoin d'une activation lymphocytaire B, serait tout de même associée à la sévérité de la PR sur le critère de l'érosion constatée radiologiquement dans la cohorte française ESPOIR [46]. Une corrélation entre le taux de CLL (en particulier les CLL κ) et le *score disease activity score* 28 a été établie pour la PR [47].

Le traitement par anti-CD20, ciblant les lymphocytes B, provoque une chute des CLL ; seuls les patients présentant une réponse bonne à modérée au traitement ont vu leurs taux de CLL κ et λ diminuer jusqu'à 6 mois après le traitement [48].

Les CLL peuvent être mesurées dans d'autres types de fluides corporels. En effet, dans le cas du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif, elles ont été mesurées dans la salive. Il est observé que les CLL salivaires étaient plus élevées que chez des témoins sains. Le manque de corrélation entre le taux de CLL sérique et salivaire chez les patients semble suggérer que les CLL présentes dans la salive proviennent de la prolifération lymphocytaire au niveau des glandes salivaires. Ce test potentiel présente l'avantage d'être non invasif et possède de bonnes performances analytiques : si les CLL λ salivaires $\geq 1,1 \text{ mg/L}$, la sensibilité et la spécificité sont de 73,3 % et 93,3 % respectivement [49]. Les patients atteints d'une forme systémique du syndrome Gougerot-Sjögren présentent des taux CLL sériques plus élevés que les patients présentant des atteintes glandulaires seules [47]. La fréquence de CLL sériques anormalement élevées est plus importante chez les patients présentant des anti-SSB que des anti-SSA seuls ou sans auto-anticorps [47].

Dans le cadre des maladies démyélinisantes, le taux de CLL κ dans le liquide céphalorachidien (LCR) a été mesuré afin de l'intégrer dans un double ratio entre LCR et sérum. Ainsi ce ratio (CLL κ intrathécale/CLL κ sérique)/(albumine intrathécale/albumine sérique) est nommé « fraction intrathécale », mesurée chez les patients atteints de maladies démyélinisantes. Si ce ratio dépasse 5,9, la sécrétion de CLL κ intrathécale est considérée comme élevée. La fraction intrathécale s'avère être plus élevée chez les patients atteints de sclérose en plaques (SEP) que chez ceux présentant pour la première fois un épisode de démyélinisation d'origine inflammatoire appelé syndrome cliniquement isolé (SCI).

Tableau 3. Récapitulatif de l'état de la littérature concernant l'intérêt du dosage des chaînes légères libres sériques dans le cadre d'une gammopathie monoclonale.

| | Diagnostic | Pronostic | Réponse au traitement |
|---|-----------------|-----------------|---|
| Gammopathie monoclonale de signification indéterminée | Oui (FreeLite™) | Oui (FreeLite™) | - |
| Myélome multiple indolent | Oui (FreeLite™) | Oui (FreeLite™) | - |
| Myélome multiple | Oui (FreeLite™) | - | Oui (N Latex Free Light Chain™/FreeLite™) |
| Amylose AL | Oui (FreeLite™) | Oui (FreeLite™) | Oui (FreeLite™) |
| Gammopathie monoclonale de signification rénale* | Oui (FreeLite™) | - | Oui (FreeLite™) |

*hors amylose AL. Le dosage des CLL ne se fait pas dans les urines.

Cette fraction intrathécale est elle-même plus élevée lors de SCI que chez des patients contrôles. La sensibilité et la spécificité de la fraction intrathécale sont comparables à la recherche de bandes oligoclonales par focalisation isoélectrique dans le LCR pour la SEP et sembleraient meilleures pour le SCI [50]. La mesure des CLL dans le LCR pourrait ainsi être utile à terme pour remplacer la recherche de bandes oligoclonales dans le bilan diagnostique d'une maladie démyélinisante. Le ratio κ/λ dans le LCR pourrait être un outil à visée pronostique [51], permettant ainsi d'identifier précocement les patients à mauvais pronostic afin d'adapter la stratégie thérapeutique.

Discussion

Depuis la découverte de la protéinurie de Bence-Jones en 1858 et la mise sur le marché du réactif de dosage des CLL, 153 ans se sont écoulés. Ce délai est le témoin de la complexité de sa mise au point et de l'avancée scientifique qu'il représente. Le dosage des CLL n'étant pas inscrit à la nomenclature des actes de biologie médicale remboursés par la sécurité sociale en France, son coût est probablement un frein à sa généralisation dans la pratique courante au laboratoire et il ne remplace pas l'électrophorèse associée à l'identification de la protéine monoclonale par immunofixation. Ce dosage peut néanmoins présenter un intérêt diagnostique, pronostique ou lors du suivi du traitement d'une gammopathie monoclonale (tableau 3).

Autre point de méfiance, l'effet de zone dû à la réaction antigène-anticorps support du dosage demande une vigilance accrue quant au rendu des résultats. Cependant même pour un résultat de dosage de CLL présentant une polymérisation particulière, une fixation à d'autres protéines, une exposition variable des épitopes ou parce qu'il est discordant avec une intégration du pic à l'électrophorèse, il est

possible de considérer cette valeur comme représentant la masse tumorale et ainsi de suivre malgré tout le patient sur cette valeur.

De plus en plus d'indications pour ce dosage sont proposées dans la littérature, non seulement dans le domaine des gammopathies monoclonales, mais aussi des hémopathies lymphoïdes B et de pathologies à composantes inflammatoires et auto-immunes, ce qui concerne *a fortiori* de plus en plus de patients. Ainsi l'avenir du dosage des CLL est à suivre avec une attention toute particulière.

Remerciements. Les auteurs souhaitent remercier Marilou Vuillemet pour sa collaboration et la création des illustrations présentées dans cette publication.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêts en rapport avec cet article.

Références

1. van der Heijden M, Kraneveld A, Redegeld F. Free immunoglobulin light chains as target in the treatment of chronic inflammatory diseases. *Eur J Pharmacol* 2006 ; 533 : 319-26.
2. Yegin ZA, Özkurt ZN, Yağcı M. Free light chain : a novel predictor of adverse outcome in chronic lymphocytic leukemia. *Eur J Haematol* 2010 ; 84 : 406-11.
3. Hutchison CA, Cockwell P, Harding S, Mead GP, Bradwell AR, Barnett AH. Quantitative assessment of serum and urinary polyclonal free light chains in patients with type II diabetes : an early marker of diabetic kidney disease ? *Expert Opin Ther Targets* 2008 ; 12 : 667-76.
4. Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, Colby CL, *et al.* Use of nonclonal serum immunoglobulin free light chains to predict overall survival in the general population. *Mayo Clin Proc* 2012 ; 87 : 517-23.
5. White-Al Habeeb NMA, Earle T, Spencer M, Blasutig IM. Evaluation of the N-latex serum free light chain assay on the Siemens BNII analyzer and agreement with The Binding Site FreeLite assay on the SPA Plus. *Clin Biochem* 2018 ; 51 : 90-6.

6. Campbell JP, Eijsvogels TMH, Wang Y, Hopman MTE, Jacobs JFM. Assessment of serum free light chain levels in healthy adults immediately after marathon running. *Clin Chem Lab Med* 2016 ; 54 : 459-65.
7. Caillon H, Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, Decaux O, Dejoie T. Comparison of Sebia free light chain assay with Freelite assay for the clinical management of diagnosis, response, and relapse assessment in multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2019 ; 19 : e228-37.
8. Te Velthuis H, Drayson M, Campbell JP. Measurement of free light chains with assays based on monoclonal antibodies. *Clin Chem Lab Med* 2016 ; 54 : 1005-14.
9. Hutchison CA, Harding S, Hewins P, Mead GP, Townsend J, Bradwell AR, *et al.* Quantitative assessment of serum and urinary polyclonal free light chains in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008 ; 3 : 1684-90.
10. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M-V, *et al.* International myeloma working group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014 ; 15 : e538-48.
11. Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, Dispenzieri A, Kumar S, Cerhan JR, *et al.* Long-term follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2018 ; 378 : 241-9.
12. Rajkumar SV. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2005 ; 106 : 812-7.
13. Go RS, Rajkumar SV. How I manage monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2018 ; 131 : 163-73.
14. Dispenzieri A, Stewart AK, Chanan-Khan A, Rajkumar SV, Kyle RA, Fonseca R, *et al.* Smoldering multiple myeloma requiring treatment : time for a new definition ? *Blood* 2013 ; 122 : 4172-81.
15. Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, Therneau TM, Larson D, Benson J, *et al.* Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *Blood* 2008 ; 111 : 785-9.
16. Kastritis E, Terpos E, Moulopoulos L, Spyropoulou-Vlachou M, Kanellias N, Eleftherakis-Papaiakovou E, *et al.* Extensive bone marrow infiltration and abnormal free light chain ratio identifies patients with asymptomatic myeloma at high risk for progression to symptomatic disease. *Leukemia* 2013 ; 27 : 947-53.
17. Larsen JT, Kumar SK, Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, Rajkumar SV. Serum free light chain ratio as a biomarker for high-risk smoldering multiple myeloma. *Leukemia* 2013 ; 27 : 941-6.
18. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, *et al.* *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. Revised 4th edition. International Agency for Research on Cancer, 2017.
19. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, *et al.* International myeloma working group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2016 ; 17 : e328-46.
20. Heaney JLL, Campbell JP, Griffin AE, Birtwistle J, Shemar M, Child JA, *et al.* Diagnosis and monitoring for light chain only and oligosecretory myeloma using serum free light chain tests. *Br J Haematol* 2017 ; 178 : 220-30.
21. Tacchetti P, Cavo M, Rocchi S, Pezzi A, Pantani L, Brioli A, *et al.* Prognostic impact of serial measurements of serum-free light chain assay throughout the course of newly diagnosed multiple myeloma treated with bortezomib-based regimens. *Leuk Lymphoma* 2016 ; 57 : 2058-64.
22. Barley K, Tindle S, Bagiella E, Jagannath S, Chari A. Serum free light chain assessment early after stem cell transplantation as a prognostic factor in multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2015 ; 15 : 541-5.
23. Weiss BM, Hebreo J, Cordaro DV, Roschewski MJ, Baker TP, Abbott KC, *et al.* Increased serum free light chains precede the presentation of immunoglobulin light chain amyloidosis. *J Clin Oncol* 2014 ; 32 : 2699-704.
24. Dispenzieri A. Absolute values of immunoglobulin free light chains are prognostic in patients with primary systemic amyloidosis undergoing peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 2006 ; 107 : 3378-83.
25. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, Lacy MQ, Burritt MF, Therneau TM, *et al.* Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide : a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 3751-7.
26. Dittrich T, Bochtler T, Kimmich C, Becker N, Jauch A, Goldschmidt H, *et al.* AL amyloidosis patients with low amyloidogenic free light chain levels at first diagnosis have an excellent prognosis. *Blood* 2017 ; 130 : 632-42.
27. Park H, Kim J-W, Youk J, Koh Y, Lee J-O, Kim KH, *et al.* Serum free light chain difference and $\beta 2$ microglobulin levels are risk factors for thromboembolic events in patients with AL amyloidosis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2018 ; 18 : 408-14.
28. Muchtar E, Dispenzieri A, Leung N, Lacy MQ, Buadi FK, Dingli D, *et al.* Optimizing deep response assessment for AL amyloidosis using involved free light chain level at end of therapy : failure of the serum free light chain ratio. *Leukemia* 2018 ; 33 : 527-31.
29. Leung N, Bridoux F, Batuman V, Chaidos A, Cockwell P, D'Agati VD, *et al.* The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance : a consensus report of the International kidney and monoclonal gammopathy research group. *Nat Rev Nephrol* 2019 ; 15 : 45-59.
30. Femand J-P, Bridoux F, Kyle RA, Kastritis E, Weiss BM, Cook MA, *et al.* How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Blood* 2013 ; 122 : 3583-90.
31. Femand J-P, Bridoux F, Dispenzieri A, Jaccard A, Kyle RA, Leung N, *et al.* Monoclonal gammopathy of clinical significance : a novel concept with therapeutic implications. *Blood* 2018 ; 132 : 1478-85.
32. Pratt G, Harding S, Holder R, Fegan C, Pepper C, Oscier D, *et al.* Abnormal serum free light chain ratios are associated with poor survival and may reflect biological subgroups in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2009 ; 144 : 217-22.
33. Deegan MJ, Abraham JP, Sawdyk M, Van Slyck EJ. High incidence of monoclonal proteins in the serum and urine of chronic lymphocytic leukemia patients. *Blood* 1984 ; 64 : 1207-11.
34. Morabito F, De Filippi R, Laurenti L, Zirlik K, Recchia AG, Gentile M, *et al.* The cumulative amount of serum-free light chain is a strong prognosticator in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2011 ; 118 : 6353-61.
35. Maurer MJ, Cerhan JR, Katzmann JA, Link BK, Allmer C, Zent CS, *et al.* Monoclonal and polyclonal serum free light chains and clinical outcome in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2011 ; 118 : 2821-6.
36. Martin W, Abraham R, Shanafelt T, Clark RJ, Bone N, Geyer SM, *et al.* Serum-free light chain-a new biomarker for patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Trans Res* 2007 ; 149 : 231-5.

37. Furtado M, Shah N, Levoguer A, Harding S, Rule S. Abnormal serum free light chain ratio predicts poor overall survival in mantle cell lymphoma. *Br J Haematol* 2013 ; 160 : 63-9.
38. Maurer MJ, Micallef INM, Cerhan JR, Katzmman JA, Link BK, Colgan JP, *et al.* Elevated serum free light chains are associated with event-free and overall survival in two independent cohorts of patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 1620-6.
39. Zhai L, Zhao Y, Peng S, Zhu K, Yu R, Chen H, *et al.* Detection of the value of consecutive serum total light chain (sTLC) in patients diagnosed with diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol* 2016 ; 95 : 1999-2007.
40. Witzig TE, Maurer MJ, Habermann TM, Link BK, Micallef INM, Nowakowski GS, *et al.* Elevated monoclonal and polyclonal serum immunoglobulin free light chain as prognostic factors in B- and T-cell non-Hodgkin lymphoma : monoclonal free light chains in lymphoma. *Am J Hematol* 2014 ; 89 : 1116-20.
41. Landgren O, Goedert JJ, Rabkin CS, Wilson WH, Dunleavy K, Kyle RA, *et al.* Circulating serum free light chains as predictive markers of AIDS-related lymphoma. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 773-9.
42. Thompson CA, Maurer MJ, Cerhan JR, Katzmman JA, Ansell SM, Habermann TM, *et al.* Elevated serum free light chains are associated with inferior event free and overall survival in Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol* 2011 ; 86 : 998-1000.
43. Aberer F, Tripolt NJ, Scharnagl H, Zedler J, Eder M, Oulhaj A, *et al.* Combined serum free light chain levels are associated with carotid atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res* 2018 ; 15 : 162-4.
44. Bellary S, Faint JM, Assi LK, Hutchison CA, Harding SJ, Raymond NT, *et al.* Elevated serum free light chains predict cardiovascular events in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014 ; 37 : 2028-30.
45. Aggarwal R, Sequeira W, Kokebie R, Mikolaitis RA, Fogg L, Finnegan A, *et al.* Serum free light chains as biomarkers for systemic lupus erythematosus disease activity. *Arthritis Care Res* 2011 ; 63 : 891-8.
46. Gottenberg J-E, Miceli-Richard C, Ducot B, Goupille P, Combe B, Mariette X. Markers of B-lymphocyte activation are elevated in patients with early rheumatoid arthritis and correlated with disease activity in the ESPOIR cohort. *Arthritis Res Ther* 2009 ; 11 : R114.
47. Gottenberg J-E, Aucouturier F, Goetz J, Sordet C, Jahn I, Busson M, *et al.* Serum immunoglobulin free light chain assessment in rheumatoid arthritis and primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2006 ; 66 : 23-7.
48. Kormelink TG, Tekstra J, Thurlings RM, Boumans MHJ, Vos K, Tak PP, *et al.* Decrease in immunoglobulin free light chains in patients with rheumatoid arthritis upon rituximab (anti-CD20) treatment correlates with decrease in disease activity. *Ann Rheum Dis* 2010 ; 69 : 2137-44.
49. Sandhya P, Christudoss P, Kabeerdoss J, Mandal SK, Aithala R, Mahasampath G, *et al.* Diagnostic accuracy of salivary and serum-free light chain assays in primary Sjögren's syndrome : a pilot study. *Int J Rheum Dis* 2017 ; 20 : 760-6.
50. Presslauer S, Milosavljevic D, Huebl W, Aboulenein-Djamshidian F, Krugluger W, Deisenhammer F, *et al.* Validation of kappa free light chains as a diagnostic biomarker in multiple sclerosis and clinically isolated syndrome : a multicenter study. *Mult Scler J* 2016 ; 22 : 502-10.
51. Rathbone E, Durant L, Kinsella J, Parker AR, Hassan-Smith G, Douglas MR, *et al.* Cerebrospinal fluid immunoglobulin light chain ratios predict disease progression in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018 ; 87 : 517-23.