

GAZZANO M¹, CHAUVEL C¹, MALOUM K², CHOQUET S³, GHILLANI-DALBIN P¹, MUSSET L¹.

¹UF d'Immunochimie et d'Autoimmunité, ²Service d'Hématologie biologique, ³Service d'Hématologie clinique, Hôpital Pitié Salpêtrière, APHP, Paris, France.



Introduction

Les gammopathies monoclonales asymptomatiques, gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) et myélome multiple indolent (SMM) sont fréquentes et peuvent évoluer en Myélome multiple symptomatique (MM). On retrouve un MGUS chez 3 à 4% de la population de plus de 50 ans et le risque de progression vers un MM ou un désordre associé est de 0,5 à 1 % par an¹. Le risque de progression du SMM vers un MM ou un désordre associé est de 10 % par an dans les 5 premières années². Leur suivi régulier et prolongé, avec des tests permettant de diagnostiquer une transformation en MM le plus précocement possible est indispensable^{3,4}. Le dosage Hevylite® de la société The Binding Site consiste à doser spécifiquement des paires de chaînes lourdes et légères d'immunoglobulines (HLC). Ce test s'est montré plus sensible dans la détection du composant monoclonal que les techniques de routine habituelles (électrophorèse des protéines sériques, quantification du pic, immunofixation et dosage des chaînes légères libres sériques), en particulier lorsque le composant monoclonal est masqué par d'autres protéines sériques migrant au même endroit. Il permet d'estimer, en plus de la concentration et du ratio de l'immunoglobuline monoclonale, l'immunosuppression sélective qui affecte l'immunoglobuline appariée⁵.

Le test Hevylite® pourrait donc montrer un intérêt dans le suivi des gammopathies asymptomatiques. Dans cette étude rétrospective, nous avons cherché à évaluer l'intérêt pronostique du dosage Hevylite® dans le suivi des patients atteints de MGUS et de SMM, afin de savoir si ce dosage pourrait prédire plus précocement la progression vers un MM. Cela permettrait notamment une surveillance adaptée.

Matériel et Méthodes

Notre étude a porté sur une cohorte rétrospective de 39 patients atteints de MGUS et 19 patients avec SMM diagnostiqués entre janvier 2011 et mars 2017, et suivis en Hématologie clinique à l'hôpital de la Pitié Salpêtrière. Le critère primaire d'inclusion était la réalisation d'un myélogramme chez ces patients, et le diagnostic d'une gammopathie monoclonale à IgG ou IgA (hors IgM), soit un total de 174 patients. La classification en MGUS, SMM et évolution en MM reposait sur les critères proposés par le Groupe International d'étude du Myélome (IMWG). En se basant sur le suivi des patients, évalués tous les 3 à 6 mois pour suivre et détecter une éventuelle progression de la gammopathie, seuls les patients avec un suivi d'au minimum 12 mois ont été retenus et étudiés (n=58) (Figure 1).

L'électrophorèse des protéines sériques (EPS) est réalisée sur Capillarys Tera® (Sebia). Les dosages sériques des chaînes légères libres (CLL) et des HLC sont réalisés respectivement avec Freelite® et Hevylite® sur Optilite (The Binding Site). Le dosage des HLC utilise des anticorps polyclonaux dirigés contre des épitopes situés dans la région liant la chaîne lourde à la légère (Figure 2). Il permet de calculer un rapport HLC κ/λ et une différence dHLC pour chaque isotype, qui seront anormaux en cas de monoclonalité.

Figure 1: Répartition de la cohorte de patients étudiés

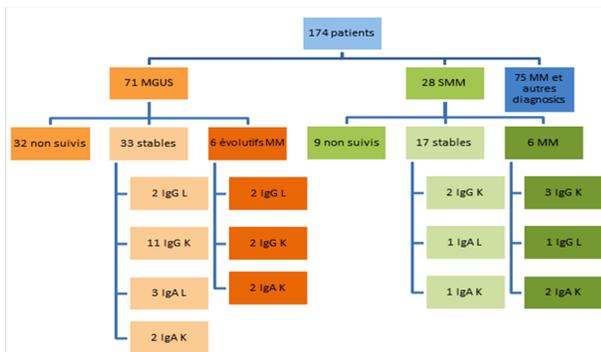
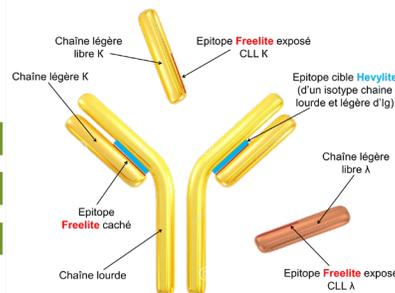


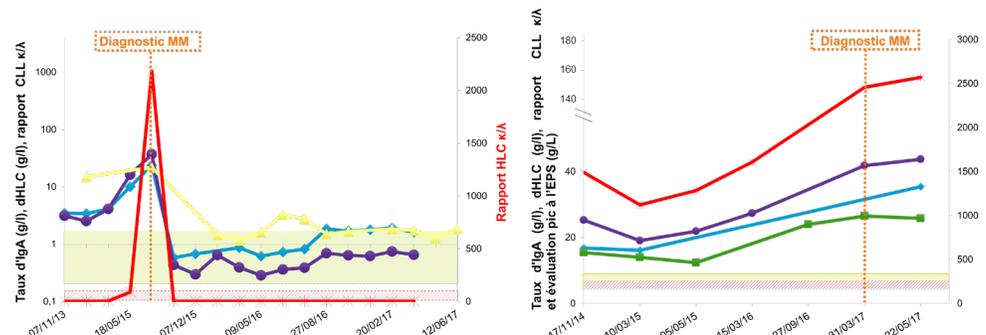
Figure 2: Représentation des régions de l'immunoglobuline (Ig) ciblées par l'anticorps réactionnel (dosages réalisés sur Optilite, The Binding Site). Exemple d'une Ig κ.



Résultats

- Les résultats du dosage au moment du diagnostic de l'HLC impliquée sont anormaux chez 100% des patients MGUS et 83% des patients SMM de la cohorte ayant évolué en MM.
- Le nombre d'échantillons avec rapport HLC kappa/lambda altéré de la cohorte évolutive en MM, soit 60/63 (95%, p-value <0,005) chez MGUS et 61/80 (76%, p-value=0,05) chez SMM, est significativement supérieur à celui des non évolutifs.
- Cependant la cinétique des paramètres reste stable pendant la durée de l'étude.
- Le test Hevylite® a détecté l'évolution de la maladie, plus précocement que le dosage des CLL chez deux patients parmi les 12 ayant évolué en MM (Fig. 3 et 4).

Figures 3 et 4: Exemples de cinétiques des paramètres sériques lors du suivi de 2 patients MGUS évolutifs à IgA κ



Paramètres	Valeurs usuelles
HLC IgA κ	0,57 – 2,08 (g/L)
HLC IgA λ	0,44 – 2,04 (g/L)
Rapport IgA κ/IgA λ	0,78 – 1,94
CLL κ	3,30 – 19,4 (mg/L)
CLL λ	5,71 – 26,30 (mg/L)
Rapport CLL κ/λ	0,26 – 1,65

Discussion et conclusion

Nous avons obtenu des résultats intéressants chez deux patients. Pour les autres patients, cette étude n'a pas mis en évidence un apport supplémentaire du dosage HLC, dans la détection précoce d'une transformation d'une gammopathie monoclonale asymptomatique en un myélome multiple symptomatique, comparativement aux techniques classiques.

Des recherches avec un nombre plus important de patients et d'échantillons par patient ou via une étude prospective seraient intéressantes à réaliser. En effet dans cette étude le faible nombre d'échantillon disponible précédant la transformation de MGUS ou SMM en MM est sûrement un biais limitant.

Références bibliographiques

- Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med.* 2006; 354: 1362-1369
- Blade J, Lopez-Guillermo A, et al. Malignant transformation and life expectancy in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol* 1992; 81: 391-394
- Pérez-Persona Ernesto et al. New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of uncertain significance and smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells. *Blood* 110.7 2007 ; 110: 2586-2592.
- Kyle RA, Remstein ED, Therneau, et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2007 ; 356: 2582-2590
- D. Lakomy et al. Evaluation du nouveau test HEVYLITE IgA dans le diagnostic et le suivi des gammopathies monoclonales. *Ann Biol Clin* 2013

Remerciements : Société The Binding Site