



HAL
open science

Dosage des chaînes légères libres : indications et méthodes

J.-P. Martellosio, X. Leleu, P. Roblot, M. Martin, M. Puyade

► To cite this version:

J.-P. Martellosio, X. Leleu, P. Roblot, M. Martin, M. Puyade. Dosage des chaînes légères libres : indications et méthodes. *La Revue de Médecine Interne*, 2019, 40, pp.297 - 305. <10.1016/j.revmed.2019.01.005>. <hal-03485056>

HAL Id: hal-03485056

<https://hal.science/hal-03485056v1>

Submitted on 21 Dec 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC 4.0 - Attribution - Non-commercial use - International License

Titre : Dosage des chaînes légères libres : indications et méthodes

Title: Free light chains assay: indications and methods

Auteurs :

Jean-Philippe MARTELLOSIO^a, Xavier LELEU^b, Pascal ROBLOT^a, Mickaël MARTIN^a,
Mathieu PUYADE^a

^a Service de Médecine Interne, Maladies Infectieuses et Tropicales, Centre Hospitalier
Universitaire de Poitiers, Poitiers, France

^b Service d'Onco-Hématologie et de Thérapie Cellulaire, Centre Hospitalier Universitaire de
Poitiers, Poitiers, France

Auteur correspondant :

Mathieu Puyade, MD, PhD

Service de Médecine Interne, Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers, 2 rue de la Milétrie,
86021 Poitiers Cedex, France.

Tel : +33 (0)5 49 44 40 04

Fax : +33 (0)5 49 44 43 083

Mail : mathieu.puyade@chu-poitiers.fr

Nombre de mots :

- Résumé : 215 mots
- Texte : 5217

Nombre de références : 64

Nombre de figure : 1

1 **Mots clés :**

2 Chaines légères libres sériques ; Physiopathologie ; Freelite® ; Gammopathie monoclonale ;
3 Indications

4

5 **Keywords:**

6 Free light chains; Pathophysiology; Freelite® ; Monoclonal gammopathy; Indications;

7

8 **Résumé :**

9 Le dosage des chaines légères libres sériques (CLLs) est un marqueur important dans les
10 dyscrasies plasmocytaires. Il est ainsi recommandé en première intention pour le diagnostic des
11 gammopathies monoclonales, en association à l'électrophorèse et à l'immunofixation des
12 protides sériques. Les CLLs ont aussi un rôle pronostique et permettent de suivre la réponse
13 thérapeutique et la rechute de certaines pathologies avec gammopathie monoclonale. Trois
14 dosages sont actuellement disponibles en France, celui de référence à ce jour étant le Freelite®,
15 les 2 autres nécessitant de plus amples validations. Ces trois tests ne sont pas interchangeables
16 dans le suivi de la réponse thérapeutique. Le test Freelite® fait partie des critères diagnostiques
17 du myélome de l'International Myeloma Working Group 2014, et possède une meilleure
18 sensibilité que la protéinurie de Bence Jones pour le diagnostic, la réponse thérapeutique et le
19 suivi des myélomes à chaînes légères. Il représente par ailleurs le marqueur principal de la
20 réponse thérapeutique dans l'amylose associée aux chaînes légères et permet de stratifier le
21 risque d'évolution des gammopathies monoclonales de signification indéterminée. Enfin, des
22 études ont montré son intérêt dans le diagnostic de sclérose en plaque et dans le dépistage d'une
23 gammopathie monoclonale devant un tableau d'insuffisance rénale aiguë. Son utilisation,
24 aujourd'hui incontournable dans le myélome ou l'amylose, pourrait s'étendre prochainement
25 au suivi des maladies auto-immunes.

26

27 **Abstract:**

28 Serum free light chains (sFLC) assay is an important marker in plasma cell dyscrasia. It is thus
29 recommended for the diagnosis of monoclonal gammopathy, together with serum protein
30 electrophoresis and immunofixation. sFLC assay has also a prognostic value and is a criterion
31 for treatment response and relapse of some monoclonal gammopathies. Three assays are
32 currently available in France, the gold-standard being the Freelite® assay, the two others
33 requiring further validation. These three assays are not interchangeable during patient's follow
34 up. The Freelite® assay is integrated in the myeloma diagnostic criteria from the International

35 Myeloma Working Group 2014, and has a higher sensitivity than Bence Jones protein test for
36 diagnosis, treatment response and follow-up of light chain myeloma. The Freelite[®] assay is the
37 main marker of therapeutic response in light chain amyloidosis and allows to stratify the risk
38 for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. Some studies have
39 also shown its value in diagnosis of multiple sclerosis and in screening for monoclonal
40 gammopathy in the cases of acute renal failure. The Freelite[®] assay is then currently essential
41 in myeloma or amyloidosis, and could be soon extended to the management of autoimmune
42 diseases.

43 **Introduction**

44

45 La protéinurie de Bence Jones a longtemps été le seul dosage permettant une mesure des
46 chaînes légères, de manière indirecte dans les urines [1]. Le dosage des chaînes légères libres
47 sériques (CLLs) est disponible depuis 2001. Initialement, il permettait de mettre en évidence
48 une gammapathie monoclonale de façon très sensible en cas d'anormalité du ratio des chaînes
49 légères κ/λ [1]. Depuis, de multiples applications se sont développées, essentiellement dans le
50 domaine de l'onco-hématologie et de la néphrologie, et d'autres sont en cours, notamment dans
51 les maladies auto-immunes.

52 Trois tests sont actuellement disponibles en France : celui de référence initial Freelite[®],
53 commercialisé depuis 2001 par The Binding Site[®] [2], qui est le plus amplement validé et
54 utilisé, le N Latex FLC assay[®] de Siemens[®] depuis 2011 [3], et le test Seralite[®] d'Abingdon
55 Health[®], commercialisé depuis 2016.

56 Cette mise au point sera ainsi principalement focalisée sur le test Freelite[®], compte tenu de ses
57 indications vastes, d'une prescription souvent excessive, et de la découverte récente d'un rôle
58 dans les pathologies extra-hématologiques. Seront tout d'abord abordés les rôles
59 physiologiques et pathologiques des chaînes légères, leurs caractéristiques pharmacocinétiques,
60 ainsi que les principes de leur dosage. Les différentes indications du test Freelite[®], en termes
61 de diagnostic, de pronostic, et de suivi sous traitement seront ensuite développées, puis seront
62 abordées les rares données médico-économiques disponibles concernant les trois tests.

63

64

65 **Physiologie des chaînes légères libres**

66

67 *Structure et production*

68 Une immunoglobuline (Ig) entière est constituée de deux chaînes lourdes et de deux
69 chaînes légères identiques comportant chacune une région variable et une région constante
70 (Figure 1). Il existe cinq types de chaînes lourdes définissant les isotypes d'Ig (IgG, IgA, IgM,
71 IgD, IgE), et deux isotypes de chaînes légères, kappa (κ) et lambda (λ). Le réarrangement du
72 locus κ précède celui du locus λ et, s'il est productif, l'expression des gènes λ est alors inhibée
73 (phénomène d'exclusion isotypique) [4]. Les chaînes lourdes et légères des Ig entières sont
74 synthétisées de façon asynchrone et assemblées dans le réticulum endoplasmique des
75 lymphocytes B avec une production de chaînes légères de 10 à 40 % supérieure à celle des
76 chaînes lourdes [5]. Cet excès de production, dont la cause est inconnue, est excrété sous forme

77 libre dans le sérum par les plasmocytes, représentant environ 500 mg/jour de CLLs polyclonales
78 [6]. En comparaison la synthèse d'IgG sériques est d'environ 33 mg/kg/jour [7].

79

80 *Métabolisme*

81 La concentration de CLLs dépend de la quantité synthétisée par les plasmocytes et de la
82 clairance rénale. La demi-vie est de deux à six heures (contre vingt-et-un jours pour les IgG),
83 les CLLs étant rapidement et librement filtrées par les glomérules, puis quasi totalement
84 réabsorbées au niveau du tubule proximal par endocytose, via les récepteurs protéiques
85 saturables mégaline et cubiline [2,6]. Ainsi, en condition physiologique, la quantité excrétée de
86 chaînes légères libres dans les urines est très faible (environ 1-10 mg/jour) [8].

87 Chez les donneurs sains, le ratio κ/λ moyen est de 0,6 (0,26-1,65) [2]. Les CLLs κ sont
88 filtrées trois fois plus rapidement que les CLLs λ car ces dernières forment plus fréquemment
89 des dimères, ce qui double leur poids moléculaire et ralentit leur clairance [9]. En cas de
90 diminution de la filtration glomérulaire, l'élévation des CLLs affecte plus κ que λ car la
91 clairance des CLLs est détournée vers le système réticuloendothélial. La clairance du système
92 réticuloendothélial est indépendante du poids moléculaire. Ainsi, en cas d'insuffisance rénale
93 sévère, le ratio κ/λ est orienté par l'accumulation plus importante de CLL κ , d'où l'utilisation
94 d'un plus grand intervalle de référence (0,37-3,1) [9].

95

96 *Causes d'augmentation des CLLs*

97 *Augmentation monoclonale (ratio κ/λ anormal)

98 Un ratio κ/λ anormal témoigne d'un excès de production d'un même isotype de CLLs, lié à la
99 prolifération d'un clone lymphocytaire B. Les étiologies d'une telle prolifération sont multiples,
100 incluant le myélome, la gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI), la
101 leucémie lymphoïde chronique (LLC), la maladie de Waldenström (MW) et les autres
102 lymphomes de bas grade, l'amylose associée aux chaînes légères (AL), et le plasmocytome.
103 Les critères diagnostiques et la proportion de ratio κ/λ anormal des différentes dyscrasies
104 plasmocytaires sont proposés dans les tableaux 1 et 2 respectivement.

105 *Augmentation polyclonale (ratio κ/λ normal)

106 Un ratio κ/λ normal en cas d'augmentation des CLLs témoigne d'une prolifération polyclonale
107 lymphocytaire B (maladies auto-immunes, infections virales chroniques) et/ou d'une
108 diminution de la filtration glomérulaire des Ig polyclonales (insuffisance rénale, âge élevé) [10].

109

110

111 **Explorations biologiques des chaînes légères libres sériques**

112

113 Pour la suite, les termes CLLi et CLLni seront utilisés respectivement pour les CLLs
114 impliquées (isotype monoclonal sécrété par le clone lymphocytaire B) et les CLLs non
115 impliquées (isotype polyclonal résiduel). Le terme dFLC représentera la différence
116 CLLi – CLLni, et le ratio des chaînes légères impliquées correspondra au rapport CLLi/CLLni.

117

118 *Électrophorèse et immunofixation des protéides sériques*

119 L'électrophorèse des protéides sériques (EPS) est un examen biologique permettant la
120 séparation et l'analyse des protéines sériques selon leur poids moléculaire, via leur migration
121 dans un champ électrique. L'EPS permet ainsi la mise en évidence et la quantification d'une Ig
122 monoclonale entière sous la forme d'une bande étroite (pic) migrant dans la région des γ -
123 globulines (IgG, IgM) ou en β - ou α 2-globulines (IgA). La caractérisation de l'isotype de l'Ig
124 monoclonale est effectuée par immunofixation (IF) sur gel d'agarose ou par immunotypage par
125 électrophorèse capillaire. Ainsi, en cas de myélome à chaînes légères (MCL), l'EPS peut
126 montrer une hypogammaglobulinémie polyclonale résiduelle et plus rarement un pic de chaînes
127 légères. Toutefois, l'EPS ne permet pas une quantification des CLLs, tout comme l'IF des
128 protéines sériques dont le seul rôle est la mise en évidence d'une CLLs et de son caractère
129 monoclonal. Le seuil de détection des CLLs par EPS est de 2 000 mg/L pour κ (migration en
130 β 2-globulines) et de 500 mg/L pour λ (migration en γ -globulines), contre 150 mg/L et 100 mg/L
131 respectivement par IF sérique [2].

132

133 *Dosage pondéral des CLLs*

134 Par anticorps polyclonaux : test Freelite®

135 Le test FreeLite® est actuellement la méthode de référence pour le dosage des CLLs, et
136 le seul recommandé par les sociétés savantes internationales.

137 Ce test mesure, par méthode immuno-néphélométrique automatisée, les concentrations
138 sériques des chaînes κ (N : 3,3-19,4 mg/L) et λ (N : 5,7-26,3 mg/L) et calcule le ratio κ/λ
139 (N : 0,26-1,65) [2]. Les anticorps (Ac) polyclonaux utilisés sont conjugués à des particules de
140 latex, réagissant uniquement avec des épitopes cryptiques des chaînes légères, accessibles
141 uniquement lorsque celles-ci sont de type libres. Ceci permet de réduire ainsi la réactivité
142 croisée avec les chaînes légères liées aux chaînes lourdes des Ig entières. De plus, l'utilisation

143 d'Ac polyclonaux permet une plus large détection d'épitopes de CLLs, comparativement aux
144 Ac monoclonaux. Le test FreeLite[®] fournit des résultats quantitatifs plus rapides (environ trente
145 minutes) que l'EPS et l'IF du fait de l'analyse automatisée et est disponible sur un grand nombre
146 de dispositifs d'analyses néphélométriques (dont Optilite[®] et SPAplus[®] de the Binding Site[©]).
147 Selon des données fabricant, le réactif a un seuil de détection de 3-4 mg/L de CLLs, donc
148 nettement plus bas que celui de l'EPS et de l'IF.

149 La principale limite de ce test est liée aux variabilités des réactifs présents dans les
150 différents lots et appareils de mesure. D'autre part, des résultats faussement élevés peuvent être
151 observés en cas de polymérisation des CLLs [11], phénomène se produisant dans une petite
152 proportion de patients atteints de gammopathie monoclonale. Ainsi, la formation de multimères
153 au lieu de monomères ou dimères, agissant comme des cibles multi-antigéniques, accélère la
154 formation d'agrégats. De rares faux négatifs peuvent aussi être observés en l'absence de
155 détection d'« épitopes privés » de CLLs (épitopes cibles des Ac du test Freelite[®], Cf. Figure 1).
156 Enfin, un effet « excès d'antigène » a été décrit en cas de concentrations très élevées de CLLs,
157 qui vont alors modifier l'interaction antigènes-anticorps, entraînant la formation de complexes
158 immuns plus petits et ainsi une sous-estimation des CLLs [11].

159

160 Par anticorps monoclonaux

161 Deux tests utilisant des Ac monoclonaux ont été développés depuis 2011 dans le but de
162 concurrencer le test Freelite[®]. Une moindre variabilité de lot à lot a été observée avec ces tests
163 [12].

164 a. N Latex FLC assay[®]

165 Le N Latex FLC assay[®] est commercialisé par Siemens[©] depuis 2011. Le dosage n'est
166 réalisable que par néphélométrie avec un panel d'appareils d'analyse disponibles moins
167 important. Les concentrations sériques de référence des chaînes κ et λ pour ce test sont
168 respectivement de 6,7-22,4 mg/L et de 8,3-27,0 mg/L, avec un ratio κ/λ de 0,31-1,56 [3]. Le
169 test FreeLite[®] et le N Latex FLC assay[®] ne sont pas interchangeables dans le suivi sous
170 traitement en raison d'une mauvaise correspondance entre les deux tests (81 % pour κ et 74 %
171 pour λ) [13].

172 A notre connaissance, à ce jour, le N Latex FLC assay[®] n'a été validé que dans l'amylose
173 AL, dans laquelle ses performances diagnostiques et pronostiques sont similaires à celle du test
174 de référence Freelite[®] [14]. Dans le myélome, une seule étude portant sur quarante patients a
175 comparé le N Latex FLC assay[®] au test Freelite[®]. Elle a montré une faible corrélation pour la

176 mesure des CLLs κ et λ , un coefficient de concordance faible de 0,52 pour le ratio κ/λ , et une
177 sensibilité de détection inférieure au test Freelite® (41 % contre 62,5 %) lorsque le ratio κ/λ
178 obtenu par chacune des méthodes était comparé aux résultats d'EPS, EPU, et IF sérique et
179 urinaire [15]. De nouvelles études sont donc nécessaires avant de pouvoir recommander le N
180 Latex FLC assay® en pratique clinique en dehors de l'amylose AL.

181

182 b. Test Seralite®

183 Le test Seralite® est commercialisé depuis 2016 par Abingdon Health®. Il utilise aussi
184 des Ac monoclonaux anti- κ et anti- λ mais la méthode de détection se fait par ELISA (enzyme-
185 linked immunosorbent assay) avec une technique d'inhibition compétitive limitant l'effet
186 « excès d'antigène » [16]. Les concentrations sériques de référence des chaînes κ et λ sont
187 respectivement de 5,2-22,7 mg/L et de 4,0-25,1 mg/L, avec un ratio κ/λ de 0,5-2,5 (données
188 fabricant). Ses avantages sont la facilité de réalisation et la rapidité (résultat disponible en dix
189 minutes). En comparaison au test Freelite® dans le MCL, les valeurs absolues de CLLs étaient
190 différentes mais avec une concordance proche de 100 % au diagnostic et dans le suivi de la
191 réponse thérapeutique avec la détermination de seuils propres (ex. augmentation de la dFLC >
192 30 mg/L pour définir la rechute avec Seralite® et > 200 mg/L avec Freelite®) [17]. Il a aussi été
193 évalué dans l'insuffisance rénale. Ainsi, le ratio κ/λ est adapté en cas d'insuffisance rénale
194 sévère (N : 0,14-2,02), et une dFLC \geq 400 mg/L permet de porter le diagnostic de néphropathie
195 à cylindres myélomateux (NCM) devant une insuffisance rénale aiguë et un ratio κ/λ anormal,
196 avec une sensibilité de 91 % et une spécificité de 100 % [18]. Pour les mêmes raisons que
197 précédemment, les tests Seralite®, Freelite® et le N Latex FLC assay® ne sont pas
198 interchangeables dans le suivi de la réponse thérapeutique [12].

199

200 *CLL urinaires et protéinurie de Bence-Jones*

201 Les CLL urinaires (CLLu) proviennent de l'excrétion urinaire des CLLs, et sont le
202 constituant de la protéinurie de Bence Jones (PBJ) classiquement recherchée sur les urines de
203 24 h dans le myélome. La recherche de PBJ est effectuée par électrophorèse des protéides
204 urinaires (EPU) et IF urinaire. Les CLLs étant réabsorbées en quasi-totalité au niveau du tubule
205 proximal, la présence de CLLu nécessite que les CLLs dépassent les capacités de réabsorption
206 tubulaire [10]. Les CLLu ne représentent donc qu'un marqueur indirect du changement des taux
207 sériques des CLLs, et peuvent être négatives ou disparaître alors que les CLLs restent
208 anormales. Ainsi la recherche de PBJ est supplantée par le dosage des CLL sanguines [19].

209

210

211 **Intérêt du dosage des chaînes légères libres sériques en pratique**

212

213 *Dans les pathologies clonales :*

214 **Myélome**

215 Diagnostic

216 Le myélome est défini, par opposition à la GMSI, par la présence de plus de 10 % de
217 plasmocytes médullaires, et le plus souvent d'une gammopathie monoclonale. Parmi les
218 myélomes à Ig intacte on distingue les formes indolentes (SMM, pour smoldering multiple
219 myeloma), et les formes évolutives.

220 Un ratio κ/λ anormal est observé dans 96 % des myélomes, alors qu'une gammopathie
221 monoclonale n'est mise en évidence que dans 87 % des cas par EPS seule, dans 94 % des cas
222 par EPS + IF, et dans 100 % des cas par EPS + IF + CLLs [20]. Plus clairement, cette différence
223 de détection de 6 % entre 94 % et 100 % pourrait s'exprimer ainsi : pour détecter un myélome
224 supplémentaire ou savoir s'il est mesurable uniquement sur les CLLs il faudrait réaliser dix-
225 sept dosages de CLLs.

226 Les MCL représentent 20 % des myélomes [21]. Dans une étude portant sur 113 patients
227 ayant un MCL, Dejoie et al. ont montré que la totalité de ces patients avaient un ratio κ/λ
228 anormal et un taux de CLLi mesurable pour le suivi selon l'IMWG (≥ 100 mg/L) [22], mais
229 que seulement 64 % avaient une PBJ en EPU mesurable pour le suivi (≥ 200 mg/24h) [19]. Ceci
230 témoigne d'une meilleure sensibilité du dosage des CLLs comparativement à la PBJ pour la
231 détection et le suivi des MCL. Le dosage des CLLs permet ainsi de pouvoir suivre les 36 % de
232 patients ayant un MCL qui ne peuvent être suivis sur la PBJ, et remplace au moins dans ces cas
233 l'EPU pour le suivi.

234 Enfin, environ 1 à 3 % des myélomes sont non sécrétant [21,23], définis par l'absence
235 de composant monoclonal détectable par EPS/EPU et IF, associée à un ratio κ/λ normal [23].
236 Le critère de normalité du ratio, ajouté récemment, a permis de reclasser une majorité de
237 patients étiquetés « non sécrétant » en MCL [24]. Le dosage des CLLs est donc nécessaire
238 devant un myélome sans pic monoclonal, afin d'en vérifier le caractère sécrétant ou non, cette
239 distinction ayant un impact sur le pronostic, la méthode de suivi, et la thérapeutique (les patients
240 ayant un véritable myélome non sécrétant étant exclus des essais thérapeutiques).

241 Le dosage des CLLs est donc obligatoire lors du bilan initial d'un myélome sans pic
242 monoclonal, ou d'un myélome avec pic sans critère CRAB afin de déterminer si le ratio
243 CLLi/CLLni est supérieur à 100 (Cf. paragraphe suivant Thérapeutique). Il est recommandé
244 mais non obligatoire devant un myélome avec pic et présence d'au moins un critère CRAB.

245

246

247 Thérapeutique

248 Un ratio CLLi/CLLni > 100, indépendamment d'une atteinte osseuse, rénale, d'une
249 anémie ou d'une hypercalcémie, est associé à un risque de progression d'un SMM en myélome
250 de 80 % à deux ans, et fait ainsi partie des nouveaux critères d'initiation de traitement dans le
251 myélome, qui ont remplacé la classification de Salmon et Durie [25].

252

253 Pronostic

254 Le risque de progression d'un SMM en myélome est de 10 % par an durant les cinq
255 premières années, puis de 3 % par an les cinq années suivantes, et de 1-2 % par an pour les dix
256 années suivantes [26]. Un ratio CLLi/CLLni > 8 (mais < 100) est associé à un risque significatif
257 de progression vers le myélome ou l'amylose AL (OR 2,3 ; IC 95%, 1,6-3,2) [27], de 40 % à
258 deux ans [25]. Le ratio des CLLs fait ainsi partie des critères de SMM à haut risque évolutif,
259 avec un impact thérapeutique : plutôt qu'une abstention thérapeutique, un traitement
260 individualisé tend à être proposé à ces patients à haut risque évolutif actuellement, dans le cadre
261 d'essais thérapeutiques.

262

263 Suivi et progression précoce du myélome à Ig intacte

264 Il n'existe pas de différence en termes de mortalité d'un suivi précoce sur les CLLs par
265 rapport à un suivi classique par électrophorèse [28]. Bien que le dosage des CLLs dans le suivi
266 des myélomes ne figure actuellement pas dans les recommandations, il est de plus en plus
267 utilisé. Ceci a notamment permis de mettre en évidence un phénomène de sélection clonale
268 (light chain escape). Ainsi, chez certains patients, la rechute du myélome s'accompagne d'une
269 élévation des CLLs, sans réapparition ou ré-augmentation de l'Ig monoclonale intacte, ou alors
270 survenant de façon retardée. Au cours de l'évolution du myélome, près de 12 % des patients
271 vont ainsi passer de la sécrétion d'une Ig intacte à une CLL [29], avec une survie médiane
272 significativement réduite par rapport aux patients rechutant sous la forme d'une Ig intacte isolée
273 [30].

274 Pour les patients en réponse complète (normalisation de l'EPS et de l'EPU), le dosage
275 des CLLs semble plus efficace pour diagnostiquer la rechute [31], mais est actuellement sans
276 impact thérapeutique.

277

278 Suivi de la réponse au traitement

279 Concernant les myélomes à Ig intacte, la normalisation du ratio κ/λ fait partie des
280 critères de réponse stringente de l'IMWG [32]. Cependant l'impact de ces critères sur la survie
281 globale par rapport à une réponse complète est débattu, et une étude rétrospective récente a mis
282 en évidence un ratio anormal chez 12 % de myélomes autogreffés considérés néanmoins en
283 réponse stringente car n'ayant aucun autre signe de myélome (incluant une maladie résiduelle
284 négative) [33].

285 Concernant les MCL, devant l'absence de pic à l'EPS, le suivi de la réponse sous
286 traitement se fait par le dosage des CLLs qui est par ailleurs plus sensible que l'EPU [19]. Un
287 ratio κ/λ anormal après trois cycles de traitement est associé à une moins bonne survie sans
288 progression ($p < 0,0001$) et à une diminution de la survie globale ($p = 0,022$) [19].

289

290

291 Néphropathie à cylindres myélomateux

292 Les experts recommandent le dosage des CLLs dans le bilan initial et pour le suivi de
293 la réponse thérapeutique dans la NCM. En effet, la réponse hématologique dans la NCM est
294 évaluée sur le pourcentage de diminution des CLLs, et un taux de CLLs inférieur à 500 mg/L
295 (seuil de formation des cylindres) après le premier cycle de chimiothérapie est un facteur
296 indépendant de sevrage de la dialyse à un an (OR 3,0 ; IC95%, 1,25-7,18) [34]. Par ailleurs, la
297 majorité des NCM est due à des MCL, de part leur fort taux de production de chaînes légères
298 néphrotoxiques [34]. L'intérêt du dosage des CLLs est donc clair dans la NCM, tant sur le
299 plan diagnostique (MCL), pronostique, que thérapeutique (méthode d'évaluation de la
300 réponse).

301

302

303 Plasmocytome

304 Le dosage des CLLs pour le diagnostic est inutile car peu sensible dans ce cas
305 comparativement à l'EPS (55 % contre 72 % respectivement) [20]. En revanche, son intérêt est

306 pronostique, un ratio κ/λ anormal étant un facteur de risque de progression vers le myélome
307 (44 % contre 26 % à cinq ans, $p = 0,039$) [35].

308

309

310 *Gammapathie monoclonale de signification indéterminée*

311 Diagnostic

312 Avec une sensibilité diagnostique de 42 %, nettement inférieure à celle de l'EPS (82 %),
313 le dosage des CLLs seul a peu d'intérêt pour le diagnostic de la majorité des GMSI [20]. Il est
314 cependant indispensable au diagnostic de GMSI à chaînes légères, représentant environ 20 %
315 des cas de GMSI, où sa sensibilité est de 100 % [20] et où la présence de CLLi peut être prise
316 en défaut par l'EPS + IF seules. Les GMSI à chaînes légères ont un risque de progression
317 maligne plus faible que les GMSI à Ig entière (0,3 % par an et 0,5-1 % par an respectivement)
318 [36,37]. Ainsi, certains auteurs suggèrent de surseoir au myélogramme chez les patients avec
319 GMSI à chaînes légères en cas de ratio CLLi/ni < 8 du fait du faible risque de progression vers
320 un myélome [37].

321

322 Pronostic

323 Un ratio κ/λ anormal est un facteur de risque indépendant de progression dans les GMSI
324 (HR 3,5 ; IC 95%, 2,3-5,5) [38]. L'isotype de l'Ig monoclonale, sa concentration, et le ratio κ/λ
325 permettent de stratifier les GMSI en quatre catégories selon le risque de progression à 20 ans
326 vers un myélome (tableau 3) [26,38]. Une autre étude portant sur 728 patients avec GMSI, a
327 confirmé l'intérêt de ces facteurs et a montré que l'immunoparésie (diminution du taux sérique
328 d'un ou de deux isotypes d'Ig entière(s) non impliquée(s)) était aussi un facteur associé à la
329 progression vers le myélome, après ajustement sur ces trois facteurs (HR 2,79 ; IC 95%, 1,73-
330 4,52) [39]. Néanmoins, compte tenu du coût, le dosage des CLLs dans cette indication est
331 principalement réservé à des patients sélectionnés avec d'autres facteurs de risque de
332 progression, d'autant plus que la présence d'un seul facteur de risque ne modifie pas de manière
333 significative la prise en charge de ces patients.

334

335 Suivi

336 Dans les GMSI, le dosage des CLLs est inutile pour le suivi [26,37,40], hormis dans les
337 GMSI à chaînes légères puisqu'elles ne peuvent être suivies sur le pic. Bien que le risque de
338 progression vers un myélome soit faible (0,3 % par an), les recommandations d'experts

339 proposent un dosage des CLLs à 6 mois puis une fois par an pour le suivi, compte tenu du risque
340 élevé de NCM (23 % des patients) [36,41].

341

342

343 **Amylose AL**

344 Les CLLs sont les précurseurs des fibrilles amyloïdes dans l'amylose AL.

345 Au diagnostic, l'association EPS + EPU + IF + CLLs permet d'obtenir une sensibilité
346 de 100 % pour l'identification du composant monoclonal circulant, contre 96 % pour l'EPS +
347 EPU + IF [42], et 75-98 % selon les études pour les CLLs seules [20,42] .

348 Une dFLC > 180 mg/L est un facteur pronostique indépendant, associé à une survie
349 globale de 10,9 mois contre 37,1 mois si dFLC < 180 mg/L (p < 0,001) [43]. La stratification
350 du risque inclut désormais les trois critères suivants : i) dFLC > 180 mg/L; ii)
351 troponine T ≥ 0,025 ng/mL ; et iii) NT-ProBNP ≥ 1800 pg/mL [44].

352 La dFLC permet aussi de définir quatre catégories de réponse hématologique, corrélées
353 à la mortalité : i) réponse complète (ratio κ/λ normal + IF sérique et urinaire négatives) ; ii) très
354 bonne réponse partielle (dFLC < 40 mg/L) ; iii) réponse partielle (baisse de la dFLC > 50 %) ;
355 et iv) pas de réponse [45].

356

357

358 **Maladie de dépôt des chaînes légères**

359 Selon l'étude de Katzmann et al., le dosage des CLLs fait aussi bien que l'EPS + EPU
360 + IF sérique et urinaire pour la détection de l'Ig monoclonale, avec une sensibilité n'étant que
361 de 78 %, probablement en rapport avec une faible quantité circulante d'Ig monoclonale et/ou
362 au dépôt rapide des CLLs dans le rein [20,46]. L'ajout du dosage de CLLs à l'EPS + EPU + IF
363 sérique et urinaire permet selon cette étude de gagner légèrement en sensibilité en atteignant
364 83 % [20]. Ce gain de détection de 5 % signifie que pour détecter une gammopathie
365 monoclonale supplémentaire devant une maladie de dépôt des chaînes légères il faudrait réaliser
366 vingt dosages de CLLs. Depuis, plusieurs études ont montré que le ratio était anormal dans 100
367 % des maladies de dépôt de chaînes légères [47], appuyant davantage l'intérêt du dosage des
368 CLLs dans le bilan initial de cette pathologie.

369 La diminution du taux des CLLs est associée à une progression plus lente vers
370 l'insuffisance rénale terminale et une absence de récurrence post-transplantation rénale [48].

371

372

373 **Insuffisance rénale et monoclonalité**

374 En cas d'insuffisance rénale aiguë sans étiologie évidente, un dosage des CLLs est
375 recommandé par l'International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group afin de
376 dépister une gammapathie monoclonale sous-jacente potentiellement responsable de la
377 néphropathie. Un taux de CLLs κ ou λ $>$ 500 mg/L est en faveur d'une néphropathie tubulo-
378 interstitielle induite par les CLL. A titre de comparaison, l'IMWG recommande un seuil
379 similaire de CLLs monoclonales (500-1500 mg/L) pour l'identification des NCM [49].

380 Par ailleurs, les experts recommandent le dosage des CLLs lorsque l'on suspecte une
381 gammapathie monoclonale de signification rénale, c'est-à-dire une néphropathie induite par
382 l'immunoglobuline monoclonale sécrétée par un clone B indolent [47].

383

384

385 **Hypogammaglobulinémie**

386 Le dosage des CLLs pourrait intervenir en exploration de deuxième intention dans le
387 cadre du bilan étiologique d'une hypogammaglobulinémie, afin d'orienter vers un MCL ou un
388 syndrome lymphoprolifératif [50].

389

390

391 **Syndromes lymphoprolifératifs**

392 Le taux de CLLs pourrait représenter un marqueur pronostic de la masse tumorale et de
393 la maladie résiduelle, avant et après traitement, dans les lymphomes B de haut grade et la
394 leucémie lymphoïde chronique (LLC) [51]. Un ratio κ/λ anormal constituerait ainsi un sous-
395 type de patients à mauvais pronostic dans la LLC [51]. Cependant, il s'agit d'études
396 préliminaires, et il n'y a à ce jour aucune recommandation pour doser les CLLs dans ces
397 pathologies.

398

399

400 *Dans les pathologies non clonales :*

401 **Maladies auto-immunes**

402 Dans la sclérose en plaque (SEP), des études ont montré depuis les années 1980 un excès
403 de CLL polyclonales dans le LCR par méthode qualitative [52]. Plus récemment, Dobson et al.
404 ont rapporté une augmentation des CLLu κ et λ chez les patients atteints de SEP
405 comparativement aux contrôles sains [53]. Une étude a montré que le dosage des CLL κ dans

406 le LCR était plus sensible et plus spécifique que la recherche de bandes oligoclonales, avec un
407 temps d'analyse et une complexité technique inférieurs, pour le diagnostic de syndromes
408 cliniquement isolés (ex. neuropathie optique), de SEP rémittente/récurrente, et de SEP primaire
409 progressive [54]. Une concentration de CLL $\kappa > 0,53$ mg/L dans le LCR était un facteur
410 prédictif indépendant de conversion d'un syndrome cliniquement isolé vers une SEP [54]. Les
411 CLLs étant capables de diffuser passivement dans le LCR, l'index CLL κ a été créé pour limiter
412 les faux positifs, et se calcule par la formule suivante : $[(\text{CLL } \kappa \text{ LCR} / \text{CLL } \kappa \text{ sérique}) /$
413 $(\text{albumine LCR} / \text{albumine sérique})] \times 1000$. Une étude a montré que cet index était un
414 biomarqueur quantitatif plus sensible (96 %) et plus spécifique (86 %) pour le diagnostic de
415 SEP que la détection de bandes oligoclonales et l'index de synthèse intra-thécale d'IgG [55],
416 mais il n'existe actuellement pas de recommandation pour l'utilisation de l'index CLL κ dans
417 la SEP.

418 Dans d'autres maladies auto-immunes telles que le lupus ou la polyarthrite rhumatoïde,
419 le dosage des CLLs pourrait avoir un intérêt comme marqueur d'activité mais aussi de réponse
420 au rituximab [6]. Plusieurs études ont en effet montré qu'un taux élevé de CLLs était notamment
421 corrélé à l'activité du lupus érythémateux systémique. Chiche et al ont notamment rapporté,
422 dans une étude rétrospective sur onze patients atteints de lupus érythémateux systémique, qu'il
423 existait une corrélation inverse entre les taux de CLLs et de c3, qui persistait (pour les κ) après
424 traitement par rituximab ($r = -0,543$, $p = 0,003$). De plus, les taux de CLLs κ et λ diminuaient
425 significativement après traitement par rituximab [56]. Une diminution des CLLs polyclonales
426 témoignerait ainsi de la déplétion lymphocytaire B sanguine induite par le rituximab.
427 L'utilisation des CLLs comme marqueur de réponse au rituximab semble séduisante, mais
428 demande à être évaluée dans des études prospectives.

429 L'intérêt potentiel du dosage des CLLs a aussi été évoqué dans différentes pathologies
430 telles que le cancer, l'hypersensibilité et les allergies, les infections virales, le diabète, etc... [6].
431 Des études supplémentaires sont cependant nécessaires avant de pouvoir recommander leur
432 dosage dans ces pathologies.

433

434

435 *Absence d'indication :*

436 **Maladie de Waldenström**

437 Le dosage des CLL a peu d'intérêt global dans la MW. En effet, sa sensibilité seule pour
438 le diagnostic est de 73-83 %, contre 100 % pour l'EPS qui a de plus un coût inférieur [20,57].

439 En terme de pronostic ou de suivi, le dosage des CLLs n'a par ailleurs aucun impact clinique
440 [58,59].

441

442

443 **Syndrome POEMS**

444 Dans le syndrome POEMS (Polyneuropathie, Organomégalie, Endocrinopathie,
445 gammopathie Monoclonale et anomalies cutanées (Skin changes)), les CLLs sont élevées chez
446 90 % des patients, mais le ratio κ/λ est normal dans 82 % des cas à la différence des autres
447 dyscrasies plasmocytaires, apportant ainsi peu d'intérêt pour le diagnostic positif [60]. Cette
448 élévation des CLLs λ sans altération du ratio κ/λ serait due, selon les auteurs, à une altération
449 fréquente (mais légère) de la fonction rénale d'une part (Cf. supra : physiologie des CLLs), et
450 à une activation plasmocytaire polyclonale extra-médullaire.

451

452

453 **Insuffisance rénale chronique**

454 Il a été montré qu'un taux élevé de CLLs polyclonales était un facteur indépendant de
455 mortalité chez les patients insuffisants rénaux chroniques (HR 2,71 ; IC 95%, 1,98-3,70) [61].
456 Cependant il n'y a actuellement pas d'intérêt de leur dosage en pratique courante dans cette
457 indication.

458

459

460 **Synthèse des indications**

461

462 Une synthèse des différentes indications de dosage des CLLs est proposée dans le
463 tableau 4. Celles dans lesquelles le dosage des CLLs est aujourd'hui en mesure de modifier le
464 pronostic sont les suivantes : le myélome (critère d'initiation de traitement, réponse
465 thérapeutique dans la NCM), le diagnostic et le suivi de formes particulières de myélomes et
466 GMSI (MCL et GMSI à chaînes légères), l'amylose AL (réponse thérapeutique évaluée par la
467 dFLC).

468

469

470 **Coût**

471

472 Le dosage des CLLs, quelle que soit l'indication, est pour le moment uniquement
473 remboursé en secteur hospitalier. En ville, sa réalisation est donc à la charge du patient avec
474 des tarifs non uniformisés, autour de 100 € dans notre expérience pour le dosage des CLLs.

475 A ce jour, une seule étude de coût-efficacité du dosage des CLLs a été réalisée. Cook et
476 al ont développé en 2014 un modèle pharmaco-économique d'évaluation du dosage des CLLs
477 par le test Freelite® dans la détection précoce de la NCM chez les patients se présentant avec
478 une insuffisance rénale aiguë inexplicée [62]. Cette étude a comparé l'algorithme de détection
479 recommandé par l'IMWG (EPS + CLLs) à différents tests : EPS seule, EPS + EPU, et EPS +
480 EPU + IF sérique et urinaire. Le couple EPS + CLLs présentait la meilleure balance
481 coût/efficacité, avec des gains en termes de coûts et d'années de vie, pondérés par la qualité
482 (indicateur QALY).

483 De plus, nous pouvons supposer que le test Freelite® permette des économies dans la
484 prise en charge des GMSI via une stratification du risque d'évolution. En effet, une GMSI à bas
485 risque (Cf. précédemment) ne nécessite pas de myélogramme ni de bilan osseux radiologique,
486 et une surveillance clinico-biologique moins rapprochée. Étant donné qu'environ 50 % des
487 patients atteints de GMSI sont à bas risque au diagnostic [38], cette stratification permettrait
488 une diminution des coûts de santé sans impacter le pronostic des patients.

489 Par ailleurs, un ratio $\kappa/\lambda > 100$ dans le myélome étant un critère d'évolutivité posant
490 l'indication précoce de traitement [25], ceci pourrait permettre d'anticiper l'apparition de
491 complications notamment rénales, sources de morbi-mortalité significative et de diminution de
492 la qualité de vie.

493 Cependant, la surutilisation inappropriée du test Freelite® semble fréquente et coûteuse
494 pour le système de santé. Ainsi dans une étude monocentrique de Heaton et al. de 2016 [63],
495 seuls 42 % des tests Freelite® étaient justifiés. Les tests non justifiés étaient réalisés dans 97 %
496 des cas pour le suivi d'un pic monoclonal détectable en EPS. Cette surutilisation inappropriée
497 était responsable d'un coût significatif pour le système de santé.

498

499

500 **Conclusion**

501

502 L'apparition du dosage des CLLs a révolutionné la prise en charge des patients atteints
503 de dyscrasies plasmocytaires. Les principales indications « historiques » du dosage en
504 pathologie hématologique restent le diagnostic et le suivi du myélome, le diagnostic des GMSI,
505 et le suivi de la réponse thérapeutique dans l'amylose AL. Sur les trois tests disponibles à ce

506 jour, seul le test Freelite® a validé l'ensemble de ces résultats. S'il est utilisé dans les
507 indications correctes, le dosage des CLLs apporte ainsi une information permettant de modifier
508 la prise en charge des malades. Progressivement, le dosage des CLLs voit ses indications
509 s'élargir, notamment dans les pathologies non tumorales comme la SEP, et peut être
510 prochainement d'autres pathologies auto-immunes comme le lupus, avec un intérêt particulier
511 porté à l'évaluation de la réponse au rituximab. Néanmoins le niveau de preuve dans les
512 maladies auto-immunes reste assez faible et nécessite une meilleure évaluation afin de cerner
513 les situations dans lesquelles ce dosage pourrait apporter une information modifiant la prise en
514 charge des malades.

515

516

517 **Conflit d'intérêts**

518

519 MP a obtenu des kits de dosage du laboratoire The Binding Site® à des fins de recherche
520 clinique.

521

522

523 **Références**

- 524 1. Jones HB. Papers on chemical pathology. The Lancet 1847;50:88-92.
- 525 2. Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP, Tang LX, Showell PJ, Drayson MT, et al.
526 Highly sensitive, automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and
527 urine. Clin Chem 2001;47:673-80.
- 528 3. te Velthuis H, Knop I, Stam P, van den Broek M, Bos HK, Hol S, et al. N Latex FLC -
529 new monoclonal high-performance assays for the determination of free light chain kappa and
530 lambda. Clin Chem Lab Med 2011;49:1323-32.
- 531 4. Gubler B. Les lymphocytes B : diversité et ontogenèse. In: Carcelain G, éd.
532 Immunologie fondamentale et immunopathologie. Enseignements thématique et intégré - Tissu
533 lymphoïde et sanguin / Immunopathologie et immuno-intervention. Paris : Elsevier; 2018. p.
534 70-78.
- 535 5. Nakano T, Matsui M, Inoue I, Awata T, Katayama S, Murakoshi T. Free
536 immunoglobulin light chain: its biology and implications in diseases. Clin Chim Acta Int J Clin
537 Chem 2011;412:843-9.
- 538 6. Basile U, Gulli F, Gragnani L, Napodano C, Pocino K, Rapaccini GL, et al. Free light
539 chains: Eclectic multipurpose biomarker. J Immunol Methods 2017;451:11-9.
- 540 7. Cooper EL. Structure of immunoglobulins. In: Cooper EL. General Immunology.
541 Elsevier; 2014. p. 175-94.
- 542 8. Basnayake K, Stringer SJ, Hutchison CA, Cockwell P. The biology of immunoglobulin
543 free light chains and kidney injury. Kidney Int 2011;79:1289-301.
- 544 9. Hutchison CA, Harding S, Hewins P, Mead GP, Townsend J, Bradwell AR, et al.
545 Quantitative assessment of serum and urinary polyclonal free light chains in patients with
546 chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol 2008;3:1684-90.

- 547 10. Bradwell AR. Serum free light chain measurements move to center stage. *Clin Chem*
548 2005;51:805-7.
- 549 11. Tate J, Bazeley S, Sykes S, Mollee P. Quantitative serum free light chain assay--
550 analytical issues. *Clin Biochem Rev* 2009;30:131-40.
- 551 12. Te Velthuis H, Drayson M, Campbell JP. Measurement of free light chains with assays
552 based on monoclonal antibodies. *Clin Chem Lab Med* 2016;54:1005-14.
- 553 13. Lock RJ, Saleem R, Roberts EG, Wallage MJ, Pesce TJ, Rowbottom A, et al. A
554 multicentre study comparing two methods for serum free light chain analysis. *Ann Clin*
555 *Biochem* 2013;50:255-61.
- 556 14. Palladini G, Jaccard A, Milani P, Lavergne D, Foli A, Bender S, et al. Circulating free
557 light chain measurement in the diagnosis, prognostic assessment and evaluation of response of
558 AL amyloidosis: comparison of Freelite and N latex FLC assays. *Clin Chem Lab Med*
559 2017;55:1734-43.
- 560 15. Kubicki T, Dytfeld D, Baszczuk A, Wysocka E, Komarnicki M, Lewandowski K.
561 Clinical usefulness of serum free light chains measurement in patients with multiple myeloma:
562 comparative analysis of two different tests. *Postepy Hig Med Doswiadczalnej Online*
563 2017;71:40-6.
- 564 16. Campbell JP, Heaney JLJ, Shemar M, Baldwin D, Griffin AE, Oldridge E, et al.
565 Development of a rapid and quantitative lateral flow assay for the simultaneous measurement
566 of serum κ and λ immunoglobulin free light chains (FLC): inception of a new near-patient FLC
567 screening tool. *Clin Chem Lab Med* 2017;55:424-34.
- 568 17. Heaney JLJ, Campbell JP, Griffin AE, Birtwistle J, Shemar M, Child JA, et al. Diagnosis
569 and monitoring for light chain only and oligosecretory myeloma using serum free light chain
570 tests. *Br J Haematol* 2017;178:220-30.
- 571 18. Heaney JLJ, Campbell JP, Yadav P, Griffin AE, Shemar M, Pinney JH, et al. Multiple
572 myeloma can be accurately diagnosed in acute kidney injury patients using a rapid serum free
573 light chain test. *BMC Nephrol* 2017;18.
- 574 19. Dejoie T, Corre J, Caillon H, Hulin C, Perrot A, Caillot D, et al. Serum free light chains,
575 not urine specimens, should be used to evaluate response in light-chain multiple myeloma.
576 *Blood* 2016;128:2941-8.
- 577 20. Katzmman JA, Kyle RA, Benson J, Larson DR, Snyder MR, Lust JA, et al. Screening
578 panels for detection of monoclonal gammopathies. *Clin Chem* 2009;55:1517-22.
- 579 21. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of
580 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003;78:21-33.
- 581 22. Rajkumar SV, Harousseau J-L, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, et al.
582 Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the
583 International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood* 2011;117:4691-5.
- 584 23. Corso A, Mangiacavalli S. Non-Secretory Myeloma: Ready for a new Definition?
585 *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2017;9:e2017053.
- 586 24. Drayson M, Tang LX, Drew R, Mead GP, Carr-Smith H, Bradwell AR. Serum free
587 light-chain measurements for identifying and monitoring patients with nonsecretory multiple
588 myeloma. *Blood* 2001;97:2900-2.
- 589 25. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M-V, et al.
590 International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma.
591 *Lancet Oncol* 2014;15:e538-548.
- 592 26. Kyle RA, Durie BGM, Rajkumar SV, Landgren O, Blade J, Merlini G, et al. Monoclonal
593 gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple
594 myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for
595 monitoring and management. *Leukemia* 2010;24:1121-7.
- 596 27. Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmman JA, Therneau TM, Larson D, Benson J, et al.

597 Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of
598 smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *Blood* 2008;111:785-9.

599 28. Dispenzieri A, Zhang L, Katzmann JA, Snyder M, Blood E, DeGoey R, et al. Appraisal
600 of immunoglobulin free light chain as a marker of response. *Blood* 2008;111:4908-15.

601 29. Ayliffe MJ, Davies FE, de Castro D, Morgan GJ. Demonstration of changes in plasma
602 cell subsets in multiple myeloma. *Haematologica* 2007;92:1135-8.

603 30. Milani P, Palladini G, Merlini G. Serum-free light-chain analysis in diagnosis and
604 management of multiple myeloma and related conditions. *Scand J Clin Lab Investig Suppl.*
605 2016; (Suppl. 245):S113-S118.

606 31. Dejoie T, Attal M, Moreau P, Harousseau J-L, Avet-Loiseau H. Comparison of serum
607 free light chain and urine electrophoresis for the detection of the light chain component of
608 monoclonal immunoglobulins in light chain and intact immunoglobulin multiple myeloma.
609 *Haematologica* 2016;101:356-62.

610 32. Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, et al.
611 International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006;20:1467-73.

612 33. Abbi KKS, Silverman M, Farooq U, Tricot A, Dozeman L, Nadiminti K, et al. Potential
613 pitfalls of serum free light chain analysis to assess treatment response for multiple myeloma.
614 *Br J Haematol* 2016;174:536-40.

615 34. Bridoux F, Carron P-L, Pegourie B, Alamartine E, Augeul-Meunier K, Karras A, et al.
616 Effect of High-Cutoff Hemodialysis vs Conventional Hemodialysis on Hemodialysis
617 Independence Among Patients With Myeloma Cast Nephropathy: A Randomized Clinical
618 Trial. *JAMA* 2017;318:2099-110.

619 35. Dingli D, Kyle RA, Rajkumar SV, Nowakowski GS, Larson DR, Bida JP, et al.
620 Immunoglobulin free light chains and solitary plasmacytoma of bone. *Blood* 2006;108:1979-83.

621 36. Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyle RA, Larson DR, Melton LJ, Colby CL, et al.
622 Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined
623 significance: a retrospective population-based cohort study. *Lancet Lond Engl*
624 2010;375:1721-8.

625 37. Go RS, Rajkumar SV. How I manage monoclonal gammopathy of undetermined
626 significance. *Blood* 2018;131:163-73.

627 38. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, Melton LJ, Bradwell AR, Clark RJ, et al. Serum
628 free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy
629 of undetermined significance. *Blood* 2005;106:812-7.

630 39. Turesson I, Kovalchik SA, Pfeiffer RM, Kristinsson SY, Goldin LR, Drayson MT, et al.
631 Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of lymphoid and myeloid
632 malignancies: 728 cases followed up to 30 years in Sweden. *Blood* 2014;123:338-45.

633 40. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, Miguel JS, Ludwig H, Hajek R, et al. International
634 Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma
635 and related disorders. *Leukemia* 2009;23:215-24.

636 41. Van de Donk NWCJ, Palumbo A, Johnsen HE, Engelhardt M, Gay F, Gregersen H, et
637 al. The clinical relevance and management of monoclonal gammopathy of undetermined
638 significance and related disorders: recommendations from the European Myeloma Network.
639 *Haematologica* 2014;99:984-96.

640 42. Palladini G, Russo P, Bosoni T, Verga L, Sarais G, Lavatelli F, et al. Identification of
641 amyloidogenic light chains requires the combination of serum-free light chain assay with
642 immunofixation of serum and urine. *Clin Chem* 2009;55:499-504.

643 43. Kumar S, Dispenzieri A, Katzmann JA, Larson DR, Colby CL, Lacy MQ, et al. Serum
644 immunoglobulin free light-chain measurement in primary amyloidosis: prognostic value and
645 correlations with clinical features. *Blood* 2010;116:5126-9.

646 44. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Colby C, et al. Revised

647 prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and
648 serum free light chain measurements. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2012;30:989-95.

649 45. Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, Kumar S, Wechalekar A, Hawkins PN, et al.
650 New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free
651 light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. *J Clin Oncol*
652 *Off J Am Soc Clin Oncol* 2012;30:4541-9.

653 46. Bridoux F, Leung N, Hutchison CA, Touchard G, Sethi S, Ferman J-P, et al. Diagnosis
654 of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney Int* 2015;87:698-711.

655 47. Javaugue V, Bouteau I, Sirac C, Quellard N, Diolez J, Colombo A, et al. Classification
656 and therapeutic management of monoclonal gammopathies of renal significance. *Rev Med*
657 *Interne* 2018;39:161-70.

658 48. Sayed RH, Wechalekar AD, Gilbertson JA, Bass P, Mahmood S, Sachchithanatham S,
659 et al. Natural history and outcome of light chain deposition disease. *Blood* 2015;126:2805-10.

660 49. Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N, Merlini G, Ludwig H, Kastritis E, et al.
661 International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management
662 of Myeloma-Related Renal Impairment. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*
663 2016;34:1544-57.

664 50. Samson M, Audia S, Lakomy D, Bonnotte B, Tavernier C, Ornetti P. Diagnostic strategy
665 for patients with hypogammaglobulinemia in rheumatology. *Jt Bone Spine Rev Rhum*
666 2011;78:241-5.

667 51. Charafeddine KM, Jabbour MN, Kadi RH, Daher RT. Extended use of serum free light
668 chain as a biomarker in lymphoproliferative disorders: a comprehensive review. *Am J Clin*
669 *Pathol* 2012;137:890-7.

670 52. Rudick RA, Peter DR, Bidlack JM, Knutson DW. Multiple sclerosis. *Neurology*
671 1985;35:1443.

672 53. Dobson R, Miller RF, Palmer HE, Feldmann M, Thompson EJ, Thompson AJ, et al.
673 Increased urinary free immunoglobulin light chain excretion in patients with multiple sclerosis.
674 *J Neuroimmunol* 2010;220:99-103.

675 54. Hassan-Smith G, Durant L, Tsentemeidou A, Assi LK, Faint JM, Kalra S, et al. High
676 sensitivity and specificity of elevated cerebrospinal fluid kappa free light chains in suspected
677 multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2014;276:175-9.

678 55. Presslauer S, Milosavljevic D, Brücke T, Bayer P, Hübl W, Hübl W. Elevated levels of
679 kappa free light chains in CSF support the diagnosis of multiple sclerosis. *J Neurol*
680 2008;255:1508-14.

681 56. Chiche L, Cournac JM, Mancini J, Bardin N, Thomas G, Jean R, et al. Normalization of
682 serum-free light chains in patients with systemic lupus erythematosus upon rituximab treatment
683 and correlation with biological disease activity. *Clin Rheumatol* 2011;30:685-9.

684 57. Itzykson R, Le Garff-Tavernier M, Katsahian S, Diemert M-C, Musset L, Leblond V.
685 Serum-free light chain elevation is associated with a shorter time to treatment in Waldenström's
686 macroglobulinemia. *Haematologica* 2008;93:793-4.

687 58. Leleu X, Moreau A-S, Weller E, Roccaro AM, Coiteux V, Manning R, et al. Serum
688 immunoglobulin free light chain correlates with tumor burden markers in Waldenström
689 macroglobulinemia. *Leuk Lymphoma* 2008;49:1104-7.

690 59. Leleu X, Xie W, Bagshaw M, Banwait R, Leduc R, Roper N, et al. The role of serum
691 immunoglobulin free light chain in response and progression in Waldenström
692 macroglobulinemia. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2011;17:3013-8.

693 60. Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2017 Update on diagnosis, risk stratification, and
694 management. *Am J Hematol* 2017;92:814-29.

695 61. Hutchison CA, Burmeister A, Harding SJ, Basnayake K, Church H, Jesky MD, et al.
696 Serum polyclonal immunoglobulin free light chain levels predict mortality in people with

- 697 chronic kidney disease. Mayo Clin Proc 2014;89:615-22.
698 62. Cook M, Cockwell P, Almond C, Cranmer H, Harding S, Hughes R, et al. Serum Free
699 Light Chain Assays in the Early Detection of Cast Nephropathy in Patients Presenting with
700 Unexplained Acute Kidney Injury (AKI): Results from a Pharmacoeconomic Evaluation. Blood
701 2014;124:2612-2612.
702 63. Heaton C, Vyas SG, Singh G. Audit of Use and Overuse of Serum Protein
703 Immunofixation Electrophoresis and Serum Free Light Chain Assay in Tertiary Health Care: A
704 Case for Algorithmic Testing to Optimize Laboratory Utilization. Am J Clin Pathol
705 2016;145:531-7.
706 64. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International
707 Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease
708 assessment in multiple myeloma. Lancet Oncol 2016;17:e328-46.
709
710

711 **Liste des tableaux et figures**

- 712
713 Tableau 1. Critères diagnostiques des principales dyscrasies plasmocytaires selon l'IMWG
714 2014 [25]
715 Tableau 2. Fréquence d'anomalie du ratio κ/λ anormal selon les dyscrasies plasmocytaires
716 (d'après [20,27,38])
717 Tableau 3. Stratification du risque de progression d'une gammopathie monoclonale de
718 signification indéterminée vers un myélome [26,38]
719 Tableau 4. Synthèses des indications au dosage des chaînes légères libres sériques (d'après
720 [30,40,64])
721 Figure 1. Structure d'une immunoglobuline entière (chaînes légères et chaînes lourdes) et des
722 chaînes légères libres κ et λ . Figure fournie par The Binding Site[©]

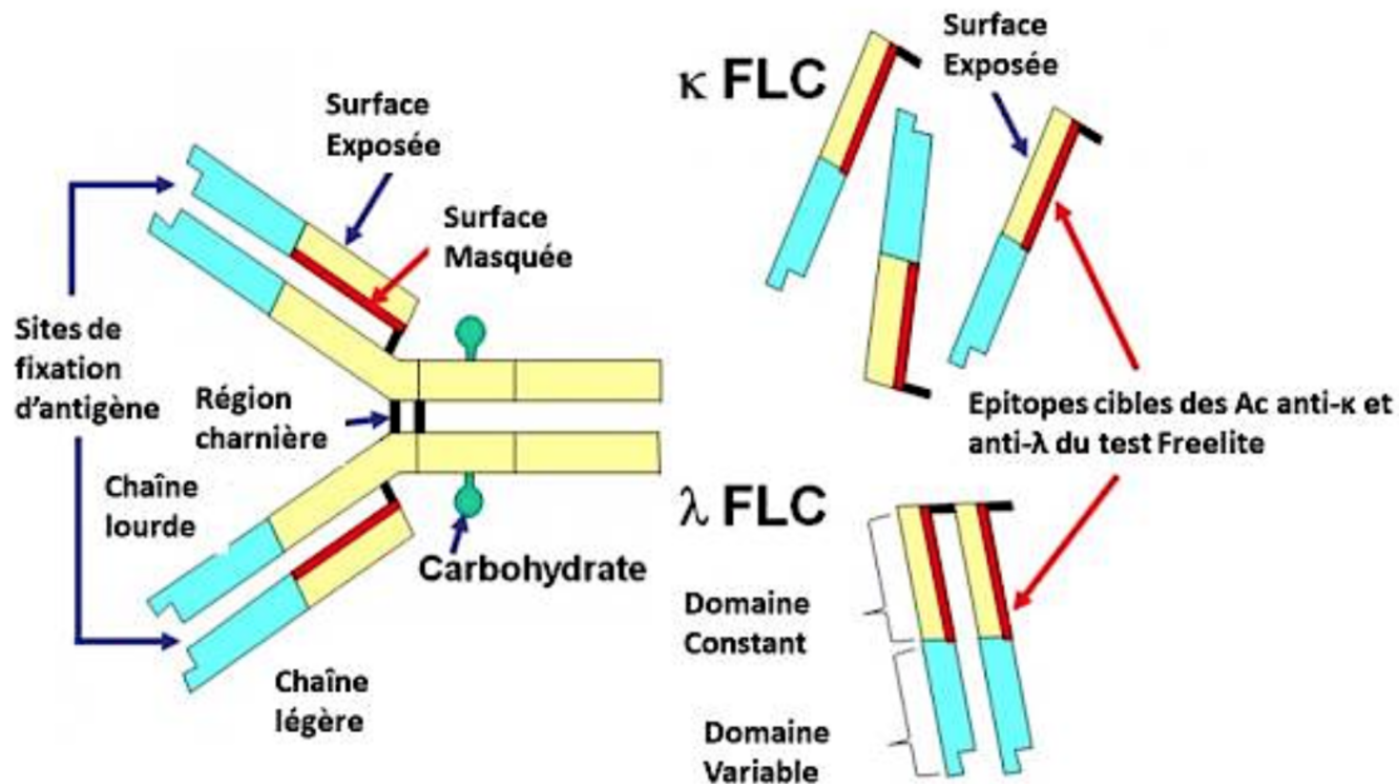


Tableau 1. Critères diagnostiques des principales dyscrasies plasmocytaires selon l'IMWG 2014 [25]

	Plasmocytes >10 %	Plasmocytes 10-60 %	Ig monoclonale sérique > 30 g/L ou urinaire > 500 mg/j	≥ 1 marqueur d'évolutivité ¹	Signes d'amylose ²	Biopsie ³	κ/λ anormal ⁴	Ig monoclonale sérique < 30 g/L
GMSI								X
SMM			X ⁵					
Myélome	X			X				
Plasmocytome						X		
Amylose AL					X	X	X	

¹ : ratio CLLi/CLLni > 100, ou ≥ 1 lésion focale à l'IRM de plus de 5 mm ou plus, ou plasmocytose médullaire ≥ 60% ou au moins 1 des événements suivants : hypercalcémie > 2.75 mmol/L, insuffisance rénale avec clairance de la créatinine < 40 mL/min reliée au myélome, hémoglobine inférieure à 10 g/dL, ≥ 1 lésion osseuse ostéolytique radiologique

² : atteinte rénale, cardiaque, gastro-intestinale, hépatique, ou des nerfs périphériques

³ : Coloration au rouge Congo positive et mise en évidence de chaînes légères par spectrométrie de masse ou microscopie électronique

⁴ : preuve d'un clone plasmocyttaire soit par EPS, EPU, FLC ou myélogramme

⁵ : et/ou

GMSI : Gammapathie monoclonale de signification indéterminée

SMM : Myélome multiple indolent (Smoldering multiple myeloma en anglais)

Ig : Immunoglobuline

Tableau 2. Fréquence d'anomalie du ratio κ/λ anormal selon les dyscrasies plasmocytaires (d'après [20,27,38])

	GMSI¹	SMM²	Myélome	MCL³	Amylose AL	Plasmocytome
Ratio κ/λ anormal	33-42 %	70-81%	96 %	100 %	88 %	55 %

¹ : Gammapathie monoclonale de signification indéterminée

² : Myélome multiple indolent (Smoldering multiple myeloma)

³ : Myélome à chaînes légères

Tableau 3. Stratification du risque de progression d'une gammopathie monoclonale de signification indéterminée vers un myélome [26,38]

Risque	Isotype non IgG	Ig monoclonale > 15 g/L	Ratio κ/λ anormal	Risque de progression à 20 ans
Bas				2-5 %
Intermédiaire bas	1 parmi les 3			21 %
Intermédiaire haut	2 parmi les 3			37 %
Haut	X	X	X	58 %

Ig : Immunoglobuline

Tableau 4. Synthèses des indications au dosage des chaînes légères libres sériques (d'après [30,40,64])

	Diagnostic	Stratification du risque	Suivi	Réponse thérapeutique
GMSI	X	X	X ¹	
Myélome :				
- SMM	X	X		
- Myélome	X		Discuté	X ²
- MCL	X		X	X
Plasmocytome	X			
Amylose AL	X	X	X	X
Maladie de Waldenström				
Maladie de dépôt de chaînes légères	X		X	X
POEMS				
Hypogammaglobulinémie	X			
IRA sans étiologie évidente	X			
SEP	X ³			

En gras (X) : Indications recommandées par une société savante (European Myeloma Network, ou International Myeloma Working Group)

¹ : uniquement si GMSI à chaînes légères

² : à chaque cycle si (Ig monoclonale sérique < 10 g/L et urinaire < 200 mg/24h et CLLi > 100 mg/L) ou pour évaluer si réponse complète stringente ou si suspicion de progression

³ : index CLL κ (ratio LCR/sérum)

GMSI : Gammapathie monoclonale de signification indéterminée

SMM : Myélome multiple indolent (Smoldering multiple myeloma en anglais)

MCL : Myélome à chaînes légères

POEMS : Syndrome associant Polyneuropathie, Organomégalie, Endocrinopathie, gammapathie Monoclonale, anomalie cutanée (Skin)

IRA : Insuffisance rénale aigue

SEP : Sclérose en plaque