



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

DOSAGE SÉRIQUE DES CHAÎNES LÉGÈRES LIBRES

Classement NABM : non inscrit – code : non codé

DÉCEMBRE 2006

Service évaluation des actes professionnels

L'ÉQUIPE

Ce dossier a été réalisé par le Dr Bach-Nga Pham, chargée de projet en collaboration avec le Dr Denis Jean David, adjoint au chef du service évaluation des actes professionnels.

La recherche documentaire a été effectuée par Mmes Aurélia Meyer et Mireille Cecchin, documentalistes, avec l'aide de Mmes Maud Lefèvre et Pauline David.

L'organisation de la réunion et le travail de secrétariat ont été réalisés par Mme Colette Perrève.

.....
Pour tout contact au sujet de ce dossier :

Tél. : 01 55 93 71 12

Fax : 01 55 93 74 35

E-mail : contact.seap@has-sante.fr

Service évaluation des actes professionnels
Chef de service, Dr Sun Hae Lee-Robin
Adjoint au chef de service, Dr Denis Jean David, docteur ès sciences

SYNTHÈSE

CONTEXTE

On appelle immunoglobuline monoclonale le produit de sécrétion qui résulte de l'expansion d'un clone de cellules de la lignée B. Une immunoglobuline monoclonale est constituée de deux mêmes chaînes lourdes et de deux mêmes chaînes légères. Parfois, il existe une synthèse accrue de chaînes légères par rapport à la synthèse de chaînes lourdes. L'excès de chaînes légères libres (non liées à des chaînes lourdes) monoclonales constitue la protéine de Bence-Jones. Dans d'autres cas, il peut y avoir une synthèse isolée de chaînes légères libres monoclonales (protéine de Bence-Jones), sans synthèse de chaîne lourde.

Les contextes cliniques s'accompagnant d'immunoglobuline monoclonale sérique et/ou urinaire sont variés. La présence d'immunoglobuline monoclonale dans le sérum d'un patient peut être associée à une hémopathie lymphoïde : myélome multiple, macroglobulinémie de Waldenström, leucémie lymphoïde chronique ou lymphome non hodgkinien d'histologies diverses. L'amylose est une maladie rare, secondaire à la synthèse d'une chaîne légère (exceptionnellement lourde) monoclonale d'immunoglobuline, rarement associée à une prolifération maligne (myélome, macroglobulinémie de Waldenström). Enfin, monoclonalité n'est pas synonyme de malignité. Dans environ 50 % des cas, la présence d'immunoglobuline monoclonale n'est associée à aucun contexte précis. Le diagnostic de gammopathie monoclonale de signification indéterminée, ou MGUS pour *Monoclonal gammopathy of undetermined significance*, est retenu devant une affection asymptomatique, quand toutes les autres causes de gammopathies monoclonales ont été éliminées.

Le diagnostic des immunoglobulines monoclonales repose actuellement sur la triade : détection par électrophorèse, typage par immunofixation et dosage par densitométrie.

Il est actuellement possible de doser les chaînes légères libres (CLL) κ et λ dans le sérum, en utilisant le test Freelite® (société *The Binding Site*, Birmingham, Royaume-Uni). La détection des complexes antigènes/anticorps se fait soit par technique néphélométrique, soit par technique turbidimétrique. L'évaluation du dosage sérique des CLL a été demandée par l'Intergroupe francophone du myélome.

Ce test n'a été identifié dans aucune des nomenclatures étrangères consultées.

ÉVALUATION

La méthode proposée par la HAS, pour évaluer le Service attendu des actes professionnels, est fondée sur les données scientifiques de la littérature et la position des professionnels réunis dans un groupe de travail. Une recherche documentaire a été effectuée par interrogation des principales bases de données bibliographiques médicales (*Medline, The Cochrane Library, National Guideline Clearinghouse et INAHTA HTA Database*). Deux cent vingt-sept références ont été identifiées, dont 32 ont été retenues pour l'analyse de la littérature.

Littérature analysée

Ont été sélectionnés, les articles ayant rapport avec les performances analytiques et diagnostiques du dosage, ainsi que les recommandations de bonne pratique et les conférences de consensus. L'intérêt du dosage sérique des CLL a été évalué chez les patients ayant un myélome multiple avec immunoglobuline monoclonale entière, un myélome à chaînes légères, un myélome non excréteur, une amylose AL ou chez des patients ayant un MGUS.

Recommandations et conférences de consensus

Deux recommandations mentionnent le dosage sérique des CLL comme un test possible, et pouvant être utile dans le diagnostic du myélome (niveau de preuve non mentionné). Pour l'amylose AL, une recommandation préconise le dosage sérique des CLL comme élément diagnostique (grade B - niveau de preuve III¹), et une conférence de consensus retient ce test comme élément de suivi de la réponse au traitement (niveau de preuve non mentionné).

¹ Recommandations basées sur des études bien conduites, mais pas sur des études comparatives.

Performances analytiques

Les données de la littérature soulignent les problèmes que peut poser ce dosage en termes de résultats faussement négatifs, de résultats faussement positifs, d'imprécision du dosage, etc. Ce dosage n'est pas à utiliser seul, mais en complément de technique classique de diagnostic des immunoglobulines monoclonales. Il n'est pas non plus à utiliser en situation d'activation polyclonale (infection, inflammation, auto-immunité, etc.).

Performances diagnostiques

Onze publications (séries de cas) totalisant 2 505 patients, ont été identifiées dans la littérature. Chez les patients ayant un myélome multiple avec immunoglobuline monoclonale entière sans protéine de Bence-Jones associée, 96 % des patients avaient un dosage anormal de chaînes légères libres. Chez les patients ayant un myélome à chaînes légères, le dosage sérique des chaînes légères libres, utilisé comme critère de réponse au traitement, était un critère plus sensible que le dosage urinaire des chaînes légères libres. Chez les patients ayant un myélome non excréteur, 67 % des patients avaient un dosage anormal de chaînes légères libres. Chez les patients ayant une amylose AL, le dosage des chaînes légères libres avait une plus grande sensibilité diagnostique que la technique d'immunofixation, et permettait de suivre les patients sous traitement. Enfin, chez les patients ayant un MGUS, le ratio anormal de chaînes légères libres était un facteur de risque de progression vers le myélome ou les syndromes apparentés, indépendamment des deux autres facteurs de risque que sont le type et la concentration de l'immunoglobuline monoclonale.

Position du groupe de travail

L'avis du groupe de travail n'a porté que sur le dosage sérique des chaînes légères libres, le dosage urinaire n'ayant aucune indication. Le dosage sérique des chaînes légères libres est un test pouvant être utile, en complément seulement des tests sanguins et urinaires, classiquement prescrits dans le cadre des gammopathies monoclonales, dans des indications très ciblées :

- élément de diagnostic pour l'amylose AL ;
- paramètre de suivi pour guider la conduite thérapeutique chez les patients ayant un myélome paucisécrétant ou non sécrétant, un myélome à chaînes légères, un plasmocytome, une amylose AL ou une maladie de dépôt des chaînes légères.

Par contre, il n'est pas indiqué d'utiliser ce dosage chez les patients ayant un myélome avec immunoglobuline monoclonale entière quantifiable par électrophorèse. Il n'y a pas d'indication à réaliser un dosage sérique des chaînes légères libres dans les MGUS.

Sur le plan des conditions d'exécution de l'analyse, il est nécessaire que le dosage sérique des chaînes légères libres soit pratiqué dans des laboratoires intégrés à des équipes clinico-biologiques, expérimentées dans la prise en charge des pathologies citées ci-dessus. Le résultat devra contenir les trois valeurs (κ , λ , ratio), la technique utilisée et l'automate utilisé. Dans le cadre du suivi, les examens pour un même patient doivent être réalisés dans le même laboratoire, et avec la même technique et le même automate. Pour l'interprétation des résultats, le degré d'insuffisance rénale est à prendre en compte.

CONCLUSION

L'intérêt diagnostique de cet acte est basé sur les données de la littérature analysées (recommandations de bonne pratique et séries de cas évaluant les performances diagnostiques) et sur l'étude de la position du groupe de travail. Cet acte de biologie médicale ne pose pas de problème de sécurité particulier, car il est réalisé à partir de prélèvement sanguin. Les principales indications pour lesquelles le dosage sérique des chaînes légères libres présente un intérêt sont les suivantes :

- pour l'amylose AL, comme élément de diagnostic, comme paramètre de suivi pouvant guider la conduite thérapeutique et comme critère de réponse au traitement ;
- pour le myélome paucisécrétant ou non sécrétant, le myélome à chaînes légères, le plasmocytome et la maladie de dépôt des chaînes légères, comme paramètre de suivi pouvant guider la conduite thérapeutique.

Dans le diagnostic des maladies citées ci-dessus, ce test se situe en complément de l'électrophorèse et de l'immunofixation des protéines sériques, ainsi que du dosage urinaire de la protéine de Bence-Jones pour interpréter correctement des résultats.

Les données actuelles ne permettent pas de retenir ce test pour les MGUS.

Il n'a été identifié aucune donnée concernant l'intérêt de santé publique de cet acte.

Par ailleurs, des questions se posent encore aujourd'hui sur ce test, en particulier au niveau de la performance analytique (voir page précédente). Ainsi :

- le terme de chaînes légères libres est souvent assimilé, à tort, au terme de chaînes légères libres monoclonales ; or, le test actuel dose aussi bien les chaînes légères libres monoclonales que les chaînes légères libres polyclonales, sans que cela ait la même valeur diagnostique ;
- le dossier de réactovigilance de l'Afssaps souligne la nécessité d'utiliser le dosage des chaînes légères libres, en complément des autres tests biologiques classiques, à savoir l'électrophorèse des protéines sériques, l'immunofixation, le dosage urinaire de la protéine de Bence-Jones, pour interpréter correctement des résultats s'inscrivant dans une démarche clinique précise ;
- il n'existe pas encore pour ce test récent de standard international, et un seul réactif commercialisé existe à ce jour.

Au total, le **Service attendu de cet acte est estimé non déterminé**. Une réévaluation est à prévoir dans 2 ans.

Les données disponibles pour l'appréciation de la population-cible et de la fréquence de répétition de ce test sont les estimations fournies par le groupe de travail. L'estimation globale de la population-cible pour l'ensemble des indications retenues est de 600 à 3 000 patients par an. L'ordre de grandeur pour la fréquence du test est de une fois par trimestre, sauf pour le suivi de la réponse au traitement de l'amylose AL (une fois par mois).

Sur le plan des conditions d'exécution et de l'analyse, il est nécessaire que le dosage sérique des CLL soit pratiqué dans des laboratoires intégrés à des équipes clinico-biologiques expérimentées dans la prise en charge de ces pathologies. Le résultat devra contenir les trois valeurs (κ , λ et ratio), la technique utilisée et l'automate utilisé. Dans le cadre du suivi, les examens pour un même patient doivent être réalisés dans le même laboratoire, et avec la même technique et le même automate. Pour l'interprétation des résultats, le degré d'insuffisance rénale est à prendre en compte. Ce test n'est pas à utiliser en situation d'activation polyclonale (infection, inflammation, auto-immunité, etc.).