

# AMÉLIORATION DE LA SURVEILLANCE DES GAMMAPATHIES MONOCLONALES PAR LE DOSAGE HEVYLITE™ DES IMMUNOGLOBULINES COMPLÈTES

## ■ Auteur

Dr Daniel Marchetti  
FAMH en Immunologie Clinique

## ■ Introduction

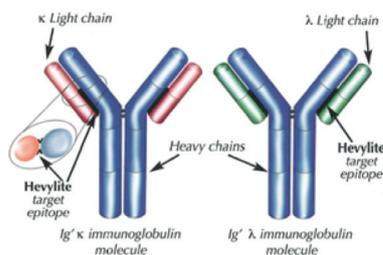
Hevylite™ (HLC) est un test qui quantifie les immunoglobulines monoclonales complètes (IgGκ, IgGλ, IgAκ, IgAλ, IgMκ, IgMλ) mises en évidence préalablement sous forme de pic étroit à l'électrophorèse des protéines sériques. Il quantifie également la répression de synthèse des immunoglobulines polyclonales du même isotype et de chaîne légère opposée, mesurant ainsi un phénomène non quantifiable jusqu'ici.

## ■ Contexte

Ce nouveau test s'inscrit dans le suivi régulier des gammopathies monoclonales. De performance supérieure, il vise à améliorer l'estimation de la concentration de l'immunoglobuline monoclonale par intégration du pic présent à l'électrophorèse des protéines, jusqu'ici considéré par défaut comme le meilleur biomarqueur du diagnostic. Celui-ci reste en effet de détermination délicate, notamment dans les cas où l'immunoglobuline monoclonale est soit masquée par une autre fraction, soit présente en faible concentration.

## ■ Méthode

Les anticorps polyclonaux Hevylite™ hautement spécifiques reconnaissent les quatre épitopes uniques à la jonction des chaînes lourdes et légères des immunoglobulines complètes. Ils permettent ainsi les dosages individuels des IgGκ, IgGλ, IgAκ, IgAλ, IgMκ, IgMλ et des rapports correspondants IgGκ/IgGλ, IgAκ/IgAλ or IgMκ/IgMλ précisant la concentration de l'immunoglobuline monoclonale indépendamment de sa taille et du résultat de l'électrophorèse des protéines sériques.



## ■ Importance clinique

Plusieurs études récentes ont souligné l'intérêt des dosages HLC dans les cas suivants :

**Suivi des myélomes et surveillance de la maladie résiduelle :** rapport Ig κ/Ig λ anormal chez 8 patients en rémission complète dans une série de 31 patients. La rechute a pu être appréhendée chez un patient avant que l'immunofixation ne se positive<sup>[1]</sup>.

**Pronostic du myélome :** l'association des dosages HLC et bêta-2 microglobuline constitue un modèle de stratification pronostique plus discriminant que la classification de l'International Staging System<sup>[2]</sup>.

**Evaluation du risque de progression d'un MGUS vers un myélome :** dans le cadre de MGUS à IgG lambda, par exemple, la répression de synthèse des IgG kappa constitue un facteur de risque indépendant d'évolution pathologique<sup>[3]</sup>.

**Outil de diagnostic rapide d'une maladie des chaînes lourdes :** jusqu'à présent la présence de cette gammopathie monoclonale de faible fréquence ne pouvait être établie que par une technique manuelle longue et délicate, l'immunosélecton.

## ■ Avantages et indications du dosage Hevylite™

En cas de pic monoclonal difficile à quantifier, Hevylite™ offre :

- Une sensibilité supérieure à l'électrophorèse des protéines sériques pour la détection et le suivi des immunoglobulines monoclonales. Pour rappel, l'estimation quantitative du pic monoclonal à l'électrophorèse est imprécise en dessous de 20g/l<sup>[4]</sup>.
- La quantification précise des immunoglobulines monoclonales de faible concentration, invisibles à l'électrophorèse (co-migration au niveau de l'une des fractions électrophorétiques). C'est le cas pour environ 50 % des IgA et 5 % des IgM, monoclonales<sup>[1]</sup>.
- Pour le pronostic des myélomes<sup>[1]</sup> :
  - Le suivi précis de la réponse au traitement
  - l'estimation de la maladie résiduelle
  - la détection précoce des éventuelles récidives.
- Pour distinguer les patients atteints d'un Waldenström parmi ceux présentant une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI) ou (MGUS)<sup>[5]</sup>.

Un rapport Igκ/Igλ qui :

- possède une valeur pronostique, en corrélation avec la répression de synthèse de l'autre paire de même isotype.
- n'est pas affecté par le volume sanguin, le taux d'hématocrite et les modifications du métabolisme qui affectent les tests courants des immunoglobulines sériques.
- fournit des informations relatives au taux de suppression spécifique des cellules tumorales en regard de la suppression des plasmocytes non tumoraux. L'évaluation de la réduction de la tumeur facilite l'estimation de l'efficacité des chimiothérapies.



■ Complémentarité des dosages Freelite™ et Hevylite™

Freelite™ et Hevylite™ sont deux marqueurs indépendants de la surveillance des myélomes multiples : Freelite (FLC) pour suivre la production des chaînes légères libres et Hevylite (HLC) pour le suivi des Ig complètes.

La moelle osseuse des patients atteints de myélome multiple renferme des clones cellulaires pouvant produire :

- a) des immunoglobulines complètes seulement,
- b) des chaînes légères libres seulement,
- c) à la fois des immunoglobulines complètes et des chaînes légères libres, ceci suggérant que les dosages FLC et HLC sont complémentaires dans le suivi de l'évolution de ces pathologies.

■ Diagnostic et suivi des gammopathies monoclonales

- Electrophorèse des protéines sériques
- Immunofixation/Immunotypage des protéines
- Dosage des immunoglobulines (IgG, IgA, IgM, IgD)
- Dosage des chaînes légères libres κ et λ
- Dosage des immunoglobulines complètes κ et λ

Dans les situations où une paraprotéine est mise en évidence à l'immunoélectrophorèse des protéines et/ou le rapport κ/λ est pathologique, la détermination des immunoglobulines complètes correspondantes (Hevylite™) a une valeur diagnostique reconnue [1][6].

Ces analyses constituent des marqueurs biologiques indépendants et sont des indicateurs prédictifs de la progression des dysglobulinémies monoclonales.

■ Valeurs attendues

SÉRUM ADULTE NORMAL (g/L)	MOYENNE	MÉDIANE	GAMME 95 PERCENTILE
IgGκ	7.10	6.75	3.84 - 12.07
IgGλ	3.95	3.90	1.91 - 6.74
Rapport IgGκ/IgGλ	1.84	1.74	1.12 - 3.21
IgAκ	1.35	1.37	0.57 - 2.08
IgAλ	1.18	1.25	0.44 - 2.04
Rapport IgAκ/IgAλ	1.20	1.18	0.78 - 1.94
IgMκ	0.71	0.63	0.19 - 1.63
IgMλ	0.39	0.35	0.12 - 1.01
Rapport IgMκ/IgMλ	1.85	1.81	1.18 - 2.74

■ Informations

Dr Daniel Marchetti 022 716 20 17  
FAMH en Immunologie Clinique  
daniel.marchetti@unilabs.com

■ Édition

Dr Matthias Kaelin, CMO,  
Directeur Médical

■ Résumé

• Les cellules myélomateuses d'un même patient peuvent produire plusieurs clones cellulaires capables de synthétiser des immunoglobulines complètes, des chaînes légères libres ou les deux à la fois.

• Hevylite™ est un test diagnostique hautement sensible, utile pour suivre l'évolution de tous les stades de développement des dyscrasies plasmocytaires (depuis le MGUS jusqu'au myélome).

• Les dosages Hevylite (immunoglobulines complètes) et Freelite (chaînes légères libres détectant, chacune, des biomarqueurs indépendants de l'activité de la maladie, il est important de surveiller les patients avec ces deux tests.

• Les rapports HLC and FLC permettent la stratification des patients avec et sans maladie résiduelle (MRD+/ MRD-). De plus, ils renseignent sur l'efficacité du traitement en cours et la stratégie à adopter.

• Lorsqu'une immunoglobuline monoclonale est détectée par immunofixation et/ou le rapport κ/λ est pathologique, le dosage des immunoglobulines complètes renforce la surveillance des gammopathies monoclonales.

■ Prélèvement

Sérum (0.2 ml)

■ Tarif

CHF 96.-

■ Références

[1]Immunoglobulin heavy/light chain ratios improve paraprotein detection and monitoring, identify residual disease and correlate with survival in multiple myeloma patients. Ludwig, H et al. Leuk (2013); 27 : 213-219

[2]Prognostic utility of intact immunoglobulin Igκ/Igλ ratios in multiple myeloma. Bradwell A, Harding S et al. Leuk (2013); 27: 202-207

[3]Suppression of uninvolved immunoglobulins defined by heavy/light chain pair suppression is a risk factor for progression of MGUS. Katzmann JA et al. Leuk (2013); 27:208-212

[4]Long-Term Biological Variation of Serum Protein Electrophoresis M-Spike, Urine M-Spike and Monoclonal Serum Free Light Chain Quantification : Implications for Monitoring Monoclonal Gammopathies. Clin Chem (2011), 57 : 1687-1692.

[5]Heavy/Light Chain Ratio as a Biomarker for Monitoring Patients with IgM Monoclonal Gammopathy and Anti-MAG Neuropathy. Planche V et al. J Hematol Thrombo Dis (2014), 2 :3

[6]Ludwig H. in Myeloma Today Summer 2014 - MT143, 12