

Les Chaînes Légères Libres sériques K et L

Biomarqueurs incontournables dans l'Amylose AL

Définition d'une Amylose AL

C'est une maladie rare caractérisée par le **dépôt systémique de chaînes légères libres monoclonales K ou L**, produites par un clone de plasmocytes monoclonaux de la moelle osseuse. Ces **chaînes légères libres monoclonales** s'organisent en feuillets β plissés insolubles, se déposent dans les tissus (dépôts amyloïdes) de plusieurs organes et provoquent leur dysfonctionnement. Les organes les plus touchés sont les reins et le cœur (environ 70%), mais également le foie ou le système nerveux périphérique (environ 20%). La coloration au rouge Congo sous lumière polarisée identifie spécifiquement ces feuillets β .

Quel est l'apport de Freelite® dans la prise en charge des Amyloses AL ?

- Dans la démarche diagnostic d'une amylose AL il est nécessaire de rechercher la présence d'une chaîne légère libre monoclonale. Le dosage des chaînes légères libres sériques Freelite® fait partie du **bilan non invasif des amyloses AL**. Sa sensibilité est supérieure à celle des autres techniques.
- La **classification du stade** de l'amylose AL est basée sur des facteurs d'atteintes cardiaques (troponine T et NT-proBNP) et sur la **dFLC (>180 mg/L)**.
- Les **critères de réponse hématologique** sont exclusivement basés sur les chaînes légères libres sériques.

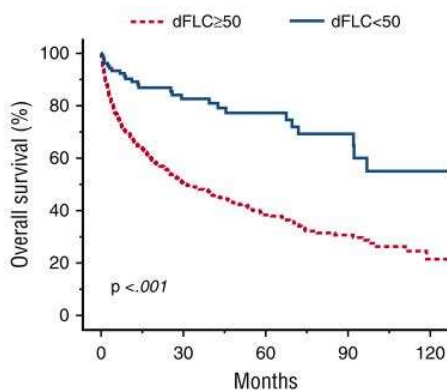
Notion de maladie mesurable et « non-mesurable » au diagnostic

dFLC : différence entre la concentration sérique des chaînes légères libres impliquées ou monoclonales (iFLC) et celle des chaînes légères libres non-impliquées ou polyclonales (uFLC) : **dFLC = iFLC - uFLC**

Au diagnostic :

- la maladie est dite mesurable pour les patients dont la **dFLC > 50 mg/L**.
- la maladie est dite « non-mesurable » pour les patients dont la **dFLC < 50 mg/L**.

Les atteintes cardiaques sont moins fréquentes dans le groupe dFLC < 50 mg/L.



Variable	Low-dFLC group (203 patients)	High-dFLC group (866 patients)	P
Organ involvement			
Heart	87 (43)	723 (83)	<.001
Kidney	157 (77)	547 (63)	<.001

%

La survie Globale après la 1^{ère} ligne de traitement est significativement meilleure dans le groupe dFLC < 50 mg/L. Médiane 31 mois vs non atteinte.

En pratique

- Poser le **diagnostic d'Amylose AL**, incluant une électrophorèse et une immunofixation sériques, un **dosage des chaînes légères libres sériques** ainsi qu'une électrophorèse et une immunofixation urinaires.
- Au cours du traitement, évaluer la **réponse hématologique** basée sur les **variations de la dFLC**.

Maladie mesurable

Réponse hématologique	Critères
Réponse Complète (RC)	Ratio K/L normal et IF sérique et urinaire négatives
Très Bonne Réponse Partielle (TBRP)	dFLC < 40 mg/L
Réponse Partielle (RP)	Diminution de la dFLC > 50%
Non Répondant (NR)	Toute autre situation

Maladie « non-mesurable » (et dFLC > 20 mg/L)

Réponse hématologique	Critères
Réponse Complète (RC)	Ratio K/L normal et IF sérique et urinaire négatives
Low-dFLC PR*	dFLC < 10 mg/L
Non Répondant (NR)	Toute autre situation

*Ce nouveau critère d'évaluation permettrait d'inclure dans les études cliniques près de 60% des patients qui en étaient exclus.

Exemple de suivi d'une Amylose AL avec CLL kappa et maladie mesurable au diagnostic :

Au diagnostic : K= 600 mg/L L = 30 mg/L K / L = 20 dFLC = 570 mg/L
Au moment de l'évaluation de la réponse : K = 100 mg/L L = 5 mg/L K / L = 20 dFLC = 95 mg/L

La dFLC a diminué de 83 % (570 mg/L → 95 mg/L), ce qui correspond à une Réponse Partielle (>50%).

Les MGRS : Gammopathies Monoclonales de Signification Rénale

Les MGRS désignent les troubles rénaux provoqués par un composant monoclonal (immunoglobuline et/ou chaîne légère libre) sécrété par un clone de plasmocytes. Elles répondent aux critères de définition de la gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) avec une morbidité associée aux lésions rénales induites par le composant monoclonal. **Un diagnostic précoce est crucial**, car la suppression du composant monoclonal néphrotoxique via une chimiothérapie ciblant le clone sécréteur améliore la survie.

On distingue deux catégories de MGRS suivant l'organisation des dépôts, organisés (dont l'Amylose AL) ou non-organisés.

Steiner *et al.* montrent que 1,5% des patients de sa cohorte de MGUS sont des MGRS, dont 27 % d'entre eux sont identifiés comme amylose AL.

MGRS N= 44 (100%)	
AL-amyloidosis	12 (27) [100]
Light chain deposition disease	9 (21) [78]
CKD G4/5 secondary to paraproteinemia	7 (16) [0]
Membranoproliferative glomerulopathy	8 (18) [100]
Membranous glomerulopathy	4 (9) [100]
Mesangioproliferative glomerulopathy	1 (2) [100]
Nephrotic syndrome	3 (7) [0]

Un bilan hématologique complet avec électrophorèse et immunofixation des protéines sériques et urinaires ainsi qu'un dosage de chaînes légères libres sériques est nécessaire.

Lorsque le composant monoclonal est une chaîne légère libre, les critères de réponse hématologique utilisés sont ceux de l'Amylose AL pour le suivi du patient.

Bibliographie

- Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. J Clin Oncol 2012
- Palladini et al. New Criteria for response to treatment in immunoglobulin Light Chain Amyloidosis based on Free Light Chain Measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. JCO 2012; MKG703
- Fermand JP et al. How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). Blood 2013
- Bridoux et al. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. Kidney Int 2015
- Gertz et al. Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis: 2016 Update on Diagnosis, Prognosis, and Treatment. Am J Hematology 2016
- Milani et al. Patients with light-chain amyloidosis and low free light-chain burden have distinct clinical features and outcome. Blood 2017
- Sidana et al. Clinical presentation and outcomes in light chain amyloidosis patients with non-evaluable serum free light chains. Leukemia 2017
- Dittrich et al. AL amyloidosis patients with low amyloidogenic free light chain levels at first diagnosis have an excellent prognosis. Blood 2017
- Steiner et al. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) increases the risk for progression to multiple myeloma: an observational study of 2935 MGUS patients. Oncotarget, 2018

Ressource pédagogique en ligne : wikilite.com

Pour recevoir la bibliographie : biblio@bindingsite.fr

Ces données de dosages ont été validées avec le réactif Freelite® exclusivement.