



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

DOSAGE SÉRIQUE DES CHAÎNES LÉGÈRES LIBRES

Classement NABM : non inscrit – code : non codé

DÉCEMBRE 2006

Service évaluation des actes professionnels

Ce dossier est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de santé
Service communication
2 avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. :+33 (0)1 55 93 70 00 – Fax :+33 (0)1 55 93 74 00

Ce document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de santé en **décembre 2006**.

HAS (Haute Autorité de santé)

Service communication

2 avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX

Tél. : 01 55 93 70 00 – Fax : 01 55 93 74 00

© HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ - 2006

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

TABLE DES MATIÈRES

L'ÉQUIPE	3
SYNTHÈSE	6
LISTE DES ABRÉVIATIONS	9
INTRODUCTION	10
CONTEXTE	11
I. INTRODUCTION	11
II. LES TESTS ACTUELLEMENT UTILISÉS	12
II.1. Électrophorèse.....	12
II.2. Immunofixation	12
II.3. Dosage d'une immunoglobuline monoclonale.....	13
II.4. Protéinurie de Bence-Jones.....	13
III. DESCRIPTION DU TEST À ÉVALUER	13
III.1.Précision et linéarité du dosage	13
III.2.Sensibilité	13
III.3.Avantages du test	14
IV. PATHOLOGIES CONCERNÉES	14
IV.1. Myélomes	14
IV.2. Macroglobulinémie de Waldenström	15
IV.3. Amylose.....	15
IV.4. Néphropathies et gammopathies monoclonales.....	15
IV.5. MGUS.....	16
V. CONDITION ACTUELLE DE LA PRISE EN CHARGE EN FRANCE	16
VI. IDENTIFICATION DANS LES NOMENCLATURES ÉTRANGÈRES	16
ÉVALUATION	17
I. ANALYSE CRITIQUE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE	17
I.1. Recherche documentaire.....	17
I.1.1. Sources d'informations	17
I.1.2. Stratégie et résultats de la recherche	18
I.2. Recommandations et conférence de consensus.....	19
I.2.1. Myélome	19
I.2.2. Amylose AL.....	19
I.3. Performances analytiques et diagnostiques du dosage sérique des chaînes légères libres.....	21
I.3.1. Performances analytiques.....	21
I.3.2. Interprétation des résultats.....	22

I.3.3. Spécificité	22
I.3.4. Sensibilité	22
I.3.4.1. Études de sensibilité diagnostique chez les patients ayant un myélome	23
I.3.4.2. Études de sensibilité diagnostique chez les patients ayant une amylose AL	24
I.3.4.3. Études de sensibilité diagnostique dans le cadre des MGUS	24
II. POSITION DU GROUPE DE TRAVAIL	26
II.1. Discussion	26
II.2. Conclusion	27
ANNEXES	29
I. MÉTHODE GÉNÉRALE D'ÉVALUATION DES ACTES PAR LE SERVICE ÉVALUATION DES ACTES PROFESSIONNELS	29
II. MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL	31
III. DÉCLARATIONS D'INTÉRÊT	31
RÉFÉRENCES.....	32
AVIS DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ	35

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).

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.

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

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.).

LISTE DES ABRÉVIATIONS

CLL : chaînes légères libres

MGUS : *monoclonal gammopathy of undetermined significance*

INTRODUCTION

Dans le cadre de ses missions, la Haute Autorité de santé (HAS) évalue le service attendu des actes professionnels puis, rend un avis quant aux conditions d'inscription ou à la radiation de ces actes sur la liste prévue à l'article L.162-1-7 du Code de la sécurité sociale (c'est-à-dire la liste des actes pris en charge par l'Assurance maladie). L'avis de la HAS est notamment transmis à l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM) qui prend la décision d'inscrire, de modifier les conditions d'inscription ou de radier les actes.

L'évaluation du service attendu de l'acte prend en compte l'intérêt diagnostique ou thérapeutique et l'intérêt de santé publique. Dans l'appréciation de l'intérêt diagnostique ou thérapeutique sont considérées l'efficacité, la sécurité et la place de l'acte dans la stratégie diagnostique ou thérapeutique. L'intérêt de santé publique est évalué en termes d'impact sur la santé de la population (mortalité, morbidité, qualité de vie, besoin thérapeutique non couvert eu égard à la gravité de la pathologie), d'impact sur le système de soins, et d'impact sur les programmes et politiques de santé publique. Ces différents critères d'évaluation du service attendu de l'acte sont définis dans l'article R. 162-52-1 du Code de la sécurité sociale.

Ce rapport décrit les résultats de l'évaluation de l'acte « Dosage sérique des chaînes légères libres ». Cette évaluation a été demandée par l'Intergroupe francophone du myélome.

CONTEXTE

I. INTRODUCTION

La présence, dans le sérum ou les urines, d'une immunoglobuline monoclonale définit les gammopathies monoclonales. On appelle immunoglobuline monoclonale le produit de sécrétion qui résulte de l'expansion d'un clone de cellules de la lignée B. L'immunoglobuline monoclonale est habituellement normale sur les plans structural et fonctionnel. Elle est constituée de deux mêmes chaînes lourdes et de deux mêmes chaînes légères. La chaîne lourde est de type μ , γ , α , δ ou ϵ . La chaîne légère est de type κ ou λ . Le plus souvent, il existe une synthèse équilibrée de chaînes lourdes et de chaînes légères. Le produit de sécrétion du clone B est alors une immunoglobuline monoclonale entière. 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. Le produit de sécrétion du clone B est alors constitué d'immunoglobuline monoclonale entière, accompagnée de protéine de Bence-Jones. Enfin, il peut y avoir une synthèse isolée de chaînes légères libres monoclonales (protéine de Bence-Jones), sans synthèse de chaîne lourde. Le produit de sécrétion du clone B est alors constitué d'une protéine de Bence-Jones isolée, sans immunoglobuline monoclonale entière.

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, dont l'exemple type est le myélome multiple ou maladie de Kahler. Le myélome multiple est une hémopathie caractérisée par une prolifération plasmocytaire médullaire maligne, représentant 10 à 20 % des hémopathies malignes, pour environ 3 000 nouveaux cas par an en France (1). La macroglobulinémie de Waldenström est une autre hémopathie lymphoïde associée à la présence d'immunoglobuline monoclonale. Cette maladie est définie par l'association d'une immunoglobuline monoclonale de type IgM et d'une prolifération lymphoïde médullaire polymorphe comportant lymphocytes, lymphoplasmocytes et plasmocytes. L'incidence annuelle de la macroglobulinémie de Waldenström est d'environ 300 nouveaux cas par an (2). Les autres hémopathies lymphoïdes, associées à la présence d'immunoglobuline monoclonale, sont notamment la leucémie lymphoïde chronique ou un lymphome non hodgkinien d'histologies diverses. Certains types de lymphomes non hodgkiniens sont plus fréquemment en cause : les lymphomes de Burkitt et les lymphomes de *mucosa-associated lymphoid tissue* (MALT) et de la zone marginale. Enfin, l'amylose AL 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). L'incidence de l'amylose AL est d'environ 500 nouveaux cas par an en France. L'incidence de l'amylose dans le myélome (variant en fonction du recrutement des patients), est de l'ordre de 10 à 36 %. L'amylose ne serait détectée que chez 5 % des patients ayant une macroglobulinémie de Waldenström (3).

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. Les MGUS sont découvertes à un âge médian de 72 ans. Leur

prévalence est évaluée à environ 3 % à l'âge de 50 ans, 5 % à 70 ans et 5 % à 80 ans (4). Cette prévalence dépend de la sensibilité des techniques utilisées.

II. LES TESTS ACTUELLEMENT UTILISÉS

L'homogénéité structurale des molécules constituant l'immunoglobuline monoclonale implique une homogénéité de charge électrique, d'où une mobilité électrophorétique étroite propre à chaque immunoglobuline monoclonale. Cette caractéristique biochimique est à la base des différentes techniques actuellement utilisées pour distinguer l'immunoglobuline monoclonale des immunoglobulines polyclonales normales.

Les tests décrits ci-dessous sont les tests utilisés de façon courante pour faire le diagnostic d'immunoglobuline monoclonale dans le sérum et/ou dans les urines. La première étape de ce diagnostic biologique consiste à réaliser une électrophorèse des protéines. L'électrophorèse étant nécessaire, mais non suffisante, la deuxième étape consiste à utiliser une technique de typage des immunoglobulines monoclonales. Enfin, il faut doser l'immunoglobuline monoclonale qui a été mise en évidence.

Les chaînes légères ont une masse moléculaire d'environ 25 000 Da. Elles ont la propriété de pouvoir se polymériser (monomères, dimères, multimères). Vu leur faible masse moléculaire, les chaînes légères libres monomériques sont rapidement filtrées par le glomérule rénal. Les chaînes légères libres monoclonales font classiquement l'objet d'une recherche sérique, mais surtout urinaire, vu leur concentration dans les urines.

II.1. Électrophorèse

La présence d'une immunoglobuline monoclonale se traduit par la présence d'un pic étroit à l'électrophorèse des protéines. Le seuil de détection de l'électrophorèse est de l'ordre de 500 mg/l de protéines. L'électrophorèse à haute résolution donne une meilleure résolution que l'électrophorèse classique, améliorant la détection des immunoglobulines monoclonales de faible concentration sérique. L'examen visuel des gels d'électrophorèse à haute résolution permet de mettre en évidence des immunoglobulines monoclonales non détectées par la densitométrie (5).

II.2. Immunofixation

L'immunofixation est la technique la plus utilisée pour typer une immunoglobuline monoclonale (6). Après fractionnement électrophorétique des constituants du sérum, l'incubation des pistes électrophorétiques avec différents immun-sérums monospécifiques permet la précipitation *in situ* des immunoglobulines. Après lavage, les immunoglobulines précipitées sont révélées par un colorant. L'immunofixation n'est pas une technique quantitative. La qualité des immun-sérums utilisés est importante à prendre en compte.

Le seuil de détection de l'immunofixation est de l'ordre de 250 mg/l de composant monoclonal. L'immunofixation est une technique plus sensible que l'électrophorèse à haute résolution pour détecter une immunoglobuline monoclonale.

II.3. Dosage d'une immunoglobuline monoclonale

Les immunoglobulines monoclonales sont dosées par densitométrie, après avoir réalisé une électrophorèse lorsqu'il existe un pic étroit individualisé. Il ne faut pas utiliser de techniques néphélométriques ou turbidimétriques. Les techniques néphélométriques ou turbidimétriques sont les techniques les plus fréquemment employées pour doser les immunoglobulines polyclonales, vu leur reproductibilité et leur facilité d'utilisation. Cependant, elles ne sont pas fiables pour doser une immunoglobuline monoclonale, la concentration de l'immunoglobuline monoclonale pouvant être sous-estimée ou, au contraire, surestimée par ces techniques de précipitation (5).

II.4. Protéinurie de Bence-Jones

On travaille sur des urines concentrées de 24 heures pour améliorer les conditions techniques de recherche de protéinurie de Bence-Jones. Après avoir réalisé une électrophorèse des protéines urinaires, le typage du composant monoclonal est effectué par immunofixation, le niveau de détection de l'immunofixation étant particulièrement intéressant pour l'analyse immunochimique des urines. Cependant, l'interprétation de l'immunofixation est parfois délicate. Les chaînes légères libres polyclonales sont sans signification pathologique. Aussi ne faut-il pas confondre chaînes légères libres polyclonales et chaînes légères libres monoclonales (protéinurie de Bence-Jones) (5).

III. DESCRIPTION DU TEST À ÉVALUER

Le test Freelite® (société *The Binding Site*, Birmingham, Royaume-Uni) permet de doser les chaînes légères libres (CLL) κ et λ dans le sérum des patients. Des anticorps polyclonaux de mouton, dirigés contre les chaînes légères humaines κ ou λ , sont fixés sur des particules de latex. La détection des complexes antigènes/anticorps se fait soit par technique néphélométrique, soit par technique turbidimétrique. La qualité des immun-sérums spécifiques des chaînes légères libres, c'est-à-dire non liées à des chaînes lourdes d'immunoglobulines, est essentielle.

Les valeurs normales vont de 3,3 à 19,4 mg/l pour les chaînes κ , et de 5,7 à 26,3 mg/l pour les chaînes λ . Normalement, le ratio κ/λ est compris entre 0,26 et 1,65. Selon la notice d'emploi du réactif, un ratio sérique $< 0,26$ indique la présence d'une chaîne légère libre monoclonale de type λ , tandis qu'un ratio $> 1,65$ indique la présence d'une chaîne légère libre monoclonale de type κ .

III.1. Précision et linéarité du dosage

Selon des données fournies par le fabricant, en ce qui concerne la précision du dosage, le coefficient de variation interséries est de 4 % pour les chaînes légères κ , et de 6 % pour les chaînes légères λ . Le test est linéaire de 3,6 à 172 mg/l pour les chaînes légères κ , et de 5,6 à 268 mg/l pour les chaînes légères λ .

III.2. Sensibilité

Selon des données fournies par le fabricant, le réactif a un seuil de détection de 3-4 mg/l de CLL. À titre de comparaison, l'électrophorèse sérique détecte 500 mg/l de composant monoclonal, l'immunofixation 150 mg/l.

III.3. Avantages du test

Le test est un dosage sanguin, plus maniable que les dosages urinaires. Par ailleurs, vu le temps de demi-vie de 2-3 heures pour les chaînes κ , et de 5-6 heures pour les chaînes λ , le test permettrait d'avoir une estimation plus précoce de la réponse au traitement que si cette réponse était évaluée sur les immunoglobulines monoclonales entières (pour exemple, le temps de demi-vie des IgG est de 21 jours).

IV. PATHOLOGIES CONCERNÉES

IV.1. Myélomes

Il existe plusieurs variétés immunochimiques de myélome : la variété « immunoglobuline monoclonale entière », la variété « immunoglobuline entière accompagnée de protéine de Bence-Jones », la variété « protéine de Bence-Jones isolée », et la variété « non excréteur ». Les deux premières formes de myélomes correspondent à environ 70 % des cas de myélome, le myélome à chaînes légères (ou myélome à protéine de Bence-Jones) à 15-20 % des cas, et le myélome non excréteur à 1-5 % des cas.

L'immunoglobuline monoclonale détectée est de type IgG dans 53 % des cas, de type IgA dans 25 % des cas, de type IgD dans 1 % des cas, de type protéine de Bence-Jones isolée dans 20 % des cas. Une protéine de Bence-Jones urinaire est présente chez les 2/3 des patients ayant une immunoglobuline monoclonale (7).

Des recommandations, *Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma* (8), ont été élaborées en 2005, sous l'égide du *Nordic Myeloma Study Group* et du *UK Myeloma Forum (British Committee for Standards in Haematology)*, pour aider au diagnostic et au traitement du myélome multiple. Ces recommandations ont été élaborées par des experts sur les données issues de la littérature et des travaux non publiés, après évaluation critique de l'ensemble des résultats et discussion. La méthode utilisée pour l'élaboration du document est parfaitement décrite.

1) Dans ces recommandations, il est spécifié que les analyses immunochimiques, contribuant à faire le diagnostic de myélome sont l'électrophorèse du sérum et l'électrophorèse des urines concentrées, suivies de l'immunofixation pour typer l'immunoglobuline monoclonale. Il est recommandé de demander une immunofixation en cas de forte suspicion de myélome, même si l'électrophorèse ne présente pas d'anomalie qualitative évidente. Le dosage de l'immunoglobuline monoclonale sérique doit être réalisé par densitométrie. Le dosage de la chaîne légère libre urinaire peut être réalisé sur les urines de 24 heures ou être calculé à partir d'un échantillon d'urines en fonction de la créatinine urinaire.

2) L'évaluation de la réponse au traitement repose sur des critères précis :

- réponse complète : absence de composant monoclonal dans le sérum ou les urines en immunofixation pendant au moins six semaines, et moins de 5 % de plasmocytes dans la moelle osseuse ; l'immunofixation est nécessaire en cas d'électrophorèse ne présentant pas d'anomalie qualitative évidente ;
- réponse partielle : diminution de 50 % de la concentration du composant monoclonal sérique, et/ou diminution de 90 % de la chaîne légère libre dans les urines ou diminution à moins de 200 mg/24h pendant six semaines ;
- réponse minimale : diminution de 25-49 % de la concentration du composant monoclonal sérique, et/ou diminution de 50-89 % de la chaîne légère libre dans les urines qui reste supérieure à 200 mg/24h pendant six semaines ;

- pas de changement : critères non compatibles avec une réponse minimale ou une progression de la maladie ;
- plateau : pas d'argument en faveur de lésions tissulaires ou d'organe d'origine myélomateuse ; modification de la concentration d'immunoglobuline monoclonale et d'excrétion de la chaîne légère inférieure à 25 % ;
- progression de la maladie : lésions tissulaires ou d'organe d'origine myélomateuse malgré le traitement ou réapparition après une phase en plateau ; augmentation supérieure à 25 % de la concentration du composant monoclonal sérique (> 5g/l), et/ou augmentation supérieure à 25 % de la chaîne légère libre dans les urines (> 200 mg/24h), et/ou augmentation > 25 % de la plasmocytose médullaire ;
- rechute : réapparition de la maladie après une réponse au traitement, avec la détection du composant monoclonal en immunofixation.

IV.2. Macroglobulinémie de Waldenström

Des recommandations ont été élaborées en 2003 pour aider au diagnostic et au traitement de la macroglobulinémie de Waldenström ; il s'agit du *Consensus panel recommendations from the second international workshop on Waldenström's macroglobulinemia* (9) : la présence d'IgM monoclonale est un critère définissant la macroglobulinémie de Waldenström. Sa concentration sérique ne fait pas partie des critères retenus pour débiter un traitement chez les patients, car il n'y a pas de corrélation entre la concentration d'IgM monoclonale et les manifestations cliniques. Cependant, il est souhaitable de débiter un traitement chez les patients ayant des signes d'aggravation de la maladie, et chez qui la concentration d'IgM monoclonale augmente. Pour doser l'IgM monoclonale, il est recommandé de réaliser une densitométrie. La méthode d'élaboration de ces recommandations n'est pas donnée.

IV.3. Amylose

Chez les patients ayant une amylose AL, une immunoglobuline monoclonale est détectée dans environ 90 % des cas. Il existe une protéinurie de Bence-Jones dans 70 % des cas. Elle est deux fois plus souvent de type λ que de type κ , alors que le rapport λ/κ observé dans le myélome sans amylose est de 1/2 (3). Il est important de rechercher une protéine de Bence-Jones, et ne pas s'arrêter à la recherche d'immunoglobuline monoclonale entière. En effet, certains patients ayant une amylose familiale (AF), secondaire (AA), ou une amylose systémique sénile (SSA), peuvent avoir une immunoglobuline monoclonale dans le cadre d'une dysglobulinémie associée à une amylose d'origine non immunoglobulinique.

La présence d'immunoglobuline monoclonale sérique ou urinaire est détectée chez 50 à 90 % des patients ayant une amylose AL (3,10). Lorsqu'il existe une immunoglobuline monoclonale entière, sa concentration sérique est inférieure à 10 g/l dans 30 % des cas, < 20 g/l dans 70 % des cas et de 30 g/l dans moins de 10 % des cas. Il est recommandé de réaliser une immunofixation, la concentration d'immunoglobuline monoclonale étant souvent faible (10) (recommandations élaborées par des experts sur les données issues de la littérature et des travaux non publiés, après évaluation critique de l'ensemble des résultats et discussion).

IV.4. Néphropathies et gammopathies monoclonales

Les patients ayant une gammopathie monoclonale peuvent développer des manifestations rénales. Les lésions résultent soit d'un dépôt tissulaire d'immunoglobuline monoclonale (chaîne légère, chaîne lourde ou immunoglobuline

complète), soit d'une toxicité ou obstruction tubulaire ou encore d'une infiltration interstitielle par des cellules lymphoïdes malignes. Les néphropathies les plus souvent associées aux gammopathies monoclonales sont la tubulopathie myélomateuse, l'amylose AL, les maladies de dépôt des chaînes légères, et les glomérulonéphrites de type cryoglobulinémiques ou syndromes apparentés (11).

IV.5. MGUS

Les MGUS sont définies par la présence d'une immunoglobuline monoclonale sérique à une concentration inférieure à 30g/l, une plasmocytose médullaire inférieure à 10 %, l'absence d'anémie, d'hypercalcémie, de lésions osseuses ou de lésions rénales en rapport avec la prolifération plasmocytaire (4). Cependant, la négativité de l'enquête ne préjuge pas de l'évolution de l'affection. Le suivi à long terme de patients ayant une MGUS a montré que le risque de progression de la gammopathie vers le myélome multiple ou les syndromes apparentés était de l'ordre de 1 % par an (12). Deux facteurs prédictifs de risque de progression vers un processus malin ont été identifiés. La concentration ainsi que la classe de l'immunoglobuline monoclonale seraient deux facteurs indépendants. Le risque de progression vers un syndrome immunoprolifératif à 10 ans a été évalué à 6, 11 et 34 %, lorsque la concentration de l'immunoglobuline monoclonale au moment du dépistage était respectivement de 5, 15 et 30 g/l. Par ailleurs, les patients ayant une immunoglobuline monoclonale de classe IgA ou IgM seraient plus à risque de progression que ceux ayant une immunoglobuline monoclonale de classe IgG (p = 0,001).

V. CONDITION ACTUELLE DE LA PRISE EN CHARGE EN FRANCE

Le test de dosage des chaînes légères libres n'est pas actuellement inscrit à la NABM. Ce test a obtenu un marquage CE par automarquage.

VI. IDENTIFICATION DANS LES NOMENCLATURES ÉTRANGÈRES

Aucun libellé décrivant le dosage des CLL n'a été identifié dans les quatre nomenclatures identifiées (*tableau 1*).

Tableau 1. Comparaisons avec les nomenclatures étrangères.

Nomenclature	Code	Libellé
Américaine (CPT 2005)		Non identifié
Australienne (MBS 2006)		Non identifié
Belge (2005)		Non identifié
Québécoise (2005)		Non identifié

ÉVALUATION

La méthode proposée par la Haute Autorité de santé (cf. *annexe I*) pour évaluer le Service attendu d'un acte est fondée sur :

1. l'analyse critique des données la littérature scientifique ;
2. la position des professionnels réunis dans un groupe de travail.

I. ANALYSE CRITIQUE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

I.1. Recherche documentaire

I.1.1. Sources d'informations

Base de données bibliographiques consultées :

- *Medline* (NLM, États-Unis) ;
- *Pascal* (INIST, France) ;
- *HTA Database* (INAHTA, international network)
- *Cochrane Library* (Wiley Interscience, États-Unis) ;
- *National Guideline Clearinghouse* (AHRQ, États-Unis) ;
- Catalogue et index des sites médicaux francophones (CHU Rouen, France) ;

Autres sources :

- Haute Autorité de santé ;
- Bibliothèque Lemanissier ;
- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ;
- *Organising Medical Networked Information* ;
- Société de pneumologie de langue française ;
- *Guidelines International Network* ;
- Organisation mondiale de la Santé ;
- *UK National Health Services* ;
- *National Institute for Clinical Excellence* ;
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* ;
- *Agency for Healthcare Research and Quality* ;
- *National Institute of Health* ;
- *New Zealand Guidelines Group* ;
- *The European Information Network on New and Changing Health Technologies*.

I.1.2. Stratégie et résultats de la recherche

La stratégie de recherche est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus d'un thésaurus (descripteurs du MESH par exemple pour Medline), soit des termes du titre ou du résumé (mots libres). Ils sont combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs booléens. Ils sont également combinés avec les termes descripteurs de type d'étude.

Le *tableau 2* présente la stratégie et les résultats de la recherche en termes de nombre de références obtenues par type d'étude et par sujet sur une période donnée.

Tableau 2. Stratégie et résultats de la recherche documentaire.

Type d'étude/sujet	Termes utilisés	Période	Nombre de références
Recommandations			
Étape 1	Immunoglobulin Light Chains/analysis OU Immunoglobulin kappa-Chains/analysis OU Immunoglobulin lambda-Chains/analysis OU Immunoglobulin Light Chains/blood OU Immunoglobulin Light Chains/diagnostic use OU Immunoglobulin Light Chains/metabolism OU Immunoglobulin kappa-Chains/metabolism OU Immunoglobulin lambda-Chains/metabolism OU Immunoglobulin Light Chains (titre/résumé) OU Immunoglobulin lambda Chains (titre/résumé) OU Immunoglobulin kappa Chains (titre/résumé)	01/2000-10/2006	Pu : 2
ET Étape 2	Practice Guideline OU Guideline OU Health Planning Guidelines OU Consensus Development Conferences OU Consensus Development Conferences OU Consensus Development Conference, NIH		
Méta-analyses, revues de littérature			
Étape 1 ET Étape 3	Meta analysis OU Review literature OU Review	01/2000-10/2006	Pu : 50
Essais contrôlés randomisés			
Étape 1 ET Étape 4	Controlled Clinical Trial OU Randomized Controlled Trial OU single-blind Method OU Double-blind Method OU Random Allocation OU Comparative Study	01/2000-10/2006	Pu : 39
Essais contrôlés			
Étape 1 ET Étape 5	Clinical Trial OU Case-Control Studies OU Restrospective Studies OU Comparative Study	01/2000-10/2006	Pu : 68
Études de cohortes			
Étape 1 ET Étape 6	Cohort Studies OU Longitudinal Studies OU Follow-Up Studies OU Prospective Studies	01/2000-10/2006	Pu : 25

Tableau 2 (suite) Stratégie et résultats de la recherche documentaire.

Type d'étude/sujet	Termes utilisés	Période	Nombre de références
Indications		01/2000-10/2006	Pu : 37
Étape 8	Multiple Myeloma OU Myeloma (titre/résumé) OU Waldenstrom Macroglobulinemia OU Waldenstrom (titre/résumé) OU Amyloidosis OU Amyloidosis (titre/résumé)		
ET Étape 2	Practice Guideline OU Guideline OU Health Planning Guidelines OU Consensus Development Conferences OU Consensus Development Conferences OU Consensus Development Conference, NIH		
Noms commerciaux du test		Sans	Pu : 3
Étape 9	Freelite		
Nombre total de références obtenues			227

Pu : Pubmed (Medline) ; Pa : Pascal ; * : Troncature.

I.2. Recommandations et conférence de consensus

Le dosage des chaînes légères libres est retrouvé dans des recommandations ou des conférences de consensus pour la prise en charge du myélome et de l'amylose AL.

I.2.1. Myélome

Dans les *Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma* publiées en 2005 sous l'égide du *Nordic Myeloma Study Group* et du *UK Myeloma Forum (British Committee for Standards in Haematology)* (8), il est précisé que pour aider au diagnostic de myélome, le dosage sérique des CLL et le ratio κ/λ peuvent être une alternative à la quantification des chaînes légères libres urinaires (niveau de preuve non indiqué). Le dosage sérique des CLL est particulièrement intéressant en cas de myélome à chaînes légères ou de myélome non excréteur.

Dans les *Clinical Practice Guidelines in Oncology du National Comprehensive Cancer Network* concernant le myélome multiple (13), il est dit que le dosage sérique des CLL peut être utile chez les patients ayant un myélome non excréteur ou une amylose AL (niveau de preuve non indiqué).

En conclusion, le dosage sérique des CLL est mentionné dans deux recommandations sur le diagnostic de myélome. Le niveau de preuve n'est toutefois pas mentionné. Il est précisé que ce test peut être utile.

I.2.2. Amylose AL

Le *UK Myeloma Forum (British Committee for Standards in Haematology)* a publié ses *Guidelines on the diagnosis and management of AL amyloidosis* en 2004 (10). Ces recommandations ont été élaborées par des experts sur les données issues de la littérature et des travaux non publiés, après évaluation critique de l'ensemble des résultats et discussion. Pour faire le diagnostic d'amylose AL, il est notamment recommandé de réaliser une immunofixation et un dosage sérique des CLL

(recommandation de grade B, niveau de preuve III²). En effet, malgré une recherche par immunofixation, il n'y a ni immunoglobuline monoclonale sérique ni immunoglobuline monoclonale urinaire dans 20 % des cas. Le dosage sérique des CLL donne un résultat positif (augmentation de la concentration de chaînes κ ou λ avec ratio κ/λ anormal) chez 98 % des patients ayant une amylose AL, ce pourcentage comprenant les patients ayant une immunoglobuline monoclonale non détectée par les techniques classiques. Par ailleurs, chez les patients sous traitement, le dosage sérique des CLL permet d'évaluer la réponse au traitement (diminution de la concentration de chaîne légère libre).

Un consensus pour la prise en charge de patients atteints d'amylose AL – *Consensus opinion from the 10th international symposium on amyloid and amyloidosis* (14) – a été publié par treize experts spécialisés dans la prise en charge de patients atteints d'amylose AL après discussion. Pour chaque organe cible (rein, cœur, foie, système nerveux, tractus gastro-intestinal, poumons, tissus mous), des critères spécifiques ont été établis pour définir l'atteinte de l'organe et la réponse au traitement. En termes de réponse au traitement, les critères de réponse hématologique sont calqués sur les critères de réponse du myélome, mais l'interprétation est plus difficile, et la place de la protéine de Bence-Jones sérique plus importante :

- réponse complète : absence de composant monoclonal dans le sérum et les urines en immunofixation ; ratio CLL normal confirmé par un résultat d'immunofixation négatif ; chez les patients sans insuffisance rénale, le résultat de la concentration sérique des CLL incriminées, doit être normal ;
- réponse partielle : diminution de 50 % de la concentration du composant monoclonal sérique s'il était > 5 g/l ; diminution de 50 % de la chaîne légère libre dans les urines si elle était à l'origine d'un pic visible à l'électrophorèse et > 100 mg/jour ; diminution de 50 % de la chaîne légère libre si elle était > 100 mg/l.
- progression de la maladie : chez les patients ayant répondu complètement au traitement, réapparition dans le sérum ou les urines du composant monoclonal initialement détecté (analyse en immunofixation) ou augmentation de la concentration de chaîne légère libre sérique d'une valeur normale à une valeur anormale ; pour la chaîne légère libre sérique, il faut au minimum un doublement de la valeur normale pour parler de progression ; l'immunofixation est un « test de confirmation » important, pour affirmer que le changement de concentration de la chaîne légère libre est directement lié à la réapparition du composant monoclonal ; chez les patients avec réponse partielle au traitement ou ayant une maladie stable, on parle de progression de la maladie en cas d'augmentation de 50 % du composant monoclonal sérique avec une concentration > 5 g/l ou d'augmentation de 50 % du composant monoclonal urinaire avec une concentration > 200 mg/jour ; un pic étroit doit être visible ; de plus, la concentration de chaîne légère libre augmente de façon concomitante de 50 % à plus 100 mg/l ;
- maladie stable : pas de réponse complète ou partielle au traitement ni de critères de progression de la maladie.

Dans cette conférence de consensus, il est noté que la meilleure technique pour doser une immunoglobuline monoclonale est la densitométrie. C'est aussi par cette technique qu'il est recommandé de suivre s'il y a une réponse au traitement de l'amylose AL ou pas. Le dosage des CLL est particulièrement intéressant chez les patients n'ayant pas de composant monoclonal quantifiable. Il semblerait que la diminution de 50 % de la concentration de chaîne légère libre soit un critère de survie, et soit associée à une amélioration fonctionnelle clinique. Cependant, il faut que la concentration de chaîne légère libre soit supérieure à 100 mg/l avant traitement pour être mesurable. Il est

² Grade B et niveau de preuve III : recommandations basées sur des études bien conduites, mais par sur des études comparatives.

recommandé de ne pas prendre comme critères de réponse hématologique les résultats inférieurs à 100 mg/l, même si les valeurs normales sont de l'ordre de 30-40 mg/l (niveau de preuve non précisé).

En conclusion, le dosage sérique des CLL est préconisé comme étant un des éléments diagnostiques par une recommandation de bonne pratique sur le diagnostic et la prise en charge de l'amylose AL. Une conférence de consensus retient ce test comme élément de suivi de la réponse au traitement, quand le composant monoclonal n'est pas quantifiable.

I.3. Performances analytiques et diagnostiques du dosage sérique des chaînes légères libres

Les performances du dosage sérique des CLL sont difficiles à évaluer, car il n'existe pas de *gold standard*. La comparaison des résultats du dosage sérique des CLL avec ceux de l'électrophorèse, la densitométrie et l'immunofixation n'est pas totalement satisfaisante.

I.3.1. Performances analytiques

Selon Katzmann *et al.*(15), les valeurs normales des CLL κ et λ augmenteraient avec l'âge, particulièrement au-delà de 80 ans, d'où l'importance d'interpréter les valeurs en fonction de l'âge. Le ratio κ/λ resterait quant à lui compris entre 0,26 et 1,65, indépendamment de l'âge.

La précision du dosage serait inférieure à celle annoncée par le fabricant. Selon Tate *et al.*(16), le coefficient de variation serait de l'ordre de 6-11 % contre 4-6 % dans la notice d'emploi. Ces coefficients de variation pourraient atteindre 19 % (chaînes κ) et 35 % (chaînes λ), si la maintenance des automates n'est pas réalisée selon les instructions données dans la notice d'emploi du réactif Freelite®. La possible imprécision du dosage sur les chaînes légères κ ou λ deviendrait une source d'imprécision pour le calcul du ratio κ/λ . Le coefficient de variation serait d'environ 16 % pour le ratio κ/λ calculé.

Comme toutes les techniques de précipitation, ce test n'est pas adapté à la quantification des composants monoclonaux (16).

S'il y a nécessité de diluer un échantillon (résultat sortant de la gamme de linéarité), le résultat calculé à partir du facteur de dilution ne sera pas juste.

Les CLL sériques ayant la propriété de pouvoir se polymériser, la technique de dosage peut être prise à défaut quand il y a un mélange de monomères et multimères de chaînes légères, avec une surestimation des valeurs multipliées par un facteur de 2,5 à 3,5 (16). Chez un patient ayant une protéine de Bence-Jones lambda dimérique, évaluée à 23 g/l par densitométrie, le dosage CLL a rendu un résultat faussement élevé à 344 g/l (17).

À l'inverse, le test sujet au phénomène de zone, comme toute technique de précipitation, peut donner des résultats faussement bas, voire normaux. En 2006, l'Autorité de santé compétente Irlandaise (IMB) a signalé à l'Afssaps³ un problème concernant le réactif Freelite®, avec sous-estimation notable des concentrations de chaînes légères libres dosées par le réactif. Le problème a été identifié pour 5 patients

³ Cf. Les alertes sanitaires recensées par l'Afssaps : <http://agmed.santé.gouv.fr/htm/alertes/indreco.htm>.

différents ayant un myélome. Il est reproductible. Seule la dilution des échantillons a permis de rendre un résultat compatible avec les éléments cliniques.

Il existe une possibilité de résultats discordants entre les automates utilisés pour le dosage CLL (16).

Les résultats de dosage de CLL peuvent fluctuer en fonction des lots de réactifs utilisés (16).

I.3.2. Interprétation des résultats

Le test ne permet pas de faire la différence entre chaînes légères libres polyclonales et chaînes légères libres monoclonales (18,19). Les chaînes légères libres peuvent être présentes sous forme polyclonales dans le sérum de certains patients : patients atteints de maladies auto-immunes de type lupus systémique, infections bactériennes chroniques de type tuberculose, maladies inflammatoires, diabète insulino-dépendant, etc. Dans ces situations, il est conseillé de faire une électrophorèse pour confirmer la non-monoclonalité des composants dosés.

I.3.3. Spécificité

La **spécificité analytique** du test n'est pas de 100 % pour les chaînes légères libres. Bradwell *et al.*(20) ont montré qu'il existait une possibilité de réaction croisée avec des immunoglobulines monoclonales entières ayant une chaîne légère de type κ , d'où des résultats faussement positifs. De la même façon, les facteurs rhumatoïdes peuvent donner des résultats faussement positifs (20).

Une série de cas a été identifiée permettant d'évaluer la **spécificité diagnostique** du dosage (21). Dans cette étude, 121 patients dits « sans gammopathie monoclonale » ont été testés : 23 patients avec amylose localisée, 16 patients avec une amylose héréditaire, 6 patients avec une amylose sénile, 3 patients avec une amylose secondaire, 4 patients avec une amylose non typée, et 69 patients avec une neuropathie périphérique ou une anémie ou une protéinurie ou une maladie lymphoproliférative. Les auteurs ont calculé que la spécificité du dosage CLL était de 100 %, contre 69 % pour l'immunofixation.

I.3.4. Sensibilité

Pour la **sensibilité analytique**, le dosage des CCL serait faussement normal dans un certain nombre de cas (chiffre non donné) pour lesquels l'immunofixation détecterait des chaînes légères libres monoclonales (22). Ce phénomène serait lié au nombre limité de sites antigéniques sur les chaînes légères libres, et à l'incidence élevée de chaînes légères amyloïdes tronquées.

En cas de gammopathie biclonale (environ 2 à 4 % des gammopathies monoclonales), le test peut donner un résultat de ratio κ/λ faussement normal (18).

Pour évaluer la **sensibilité diagnostique** du dosage CLL, onze publications (séries de cas) ont été identifiées dans la littérature (*tableau 3*). Elles ont inclus entre 28 et 1 148 sujets (nombre total = 2 505), notamment 488 sujets ayant un myélome avec immunoglobuline monoclonale entière, 252 sujets ayant un myélome à chaînes légères, 28 sujets ayant un myélome non excréteur, 467 sujets ayant une amylose AL, et 1 148 sujets ayant un MGUS.

Tableau 3. Résultats des séries de cas étudiant la sensibilité (Se) du dosage des CLL.

Étude	Patients testés		Dosage des CLL	Immunofixation
	caractéristiques	N*		
Mead <i>et al.</i> , 2004 (23)	patients ayant un myélome multiple Ig monoclonale entière	488	augmentation concentration 1 ou 2 CLL : 89 % ratio κ/λ anormal : 96 %	
Abraham <i>et al.</i> , 2002 (24)	patients ayant un myélome à chaînes légères	28	96 %	sérum et urines : 100 %
Bradwell <i>et al.</i> , 2003 (25)	patients ayant un myélome à chaînes légères	224	100 %	100 %
Drayson <i>et al.</i> , 2001 (26)	patients ayant un myélome non excréteur	28	67 %	
Lachmann <i>et al.</i> , 2003 (27)	patients avec amylose AL non traités	262	98 %	79 %
Katzmann <i>et al.</i> , 2005 (21)	patients avec amylose AL non traités	110	91 %	69 %
Abraham <i>et al.</i> , 2003 (28)	patients avec amylose AL non traités : - IF [†] sérum + urines + - IF sérum-urines + - IF sérum-urines-	37 40 18	Se CLL < Se IF Se CLL > Se IF CLL > 0 dans 12 cas/18	
Matsuda <i>et al.</i> , 2005 (29)	patients avec amylose AL non traités	25	augmentation de la concentration de CLL : 96 %	sérum et urines : 80 %
Dispenzieri <i>et al.</i> , 2006 (30)	patients avec amylose AL, avant greffe de cellules souches	119	augmentation concentration de CLL : 90,7 % ratio κ/λ anormal : 87,4 %	
Rajkumar <i>et al.</i> , 2004 (31)	MGUS avec progression vers le myélome	47	67 %	
	MGUS sans progression vers le myélome	50	33 %	
Rajkumar <i>et al.</i> , 2005 (32)	MGUS	1 148‡	33 %	

* : N = nombre ; † : IF = immunofixation ; ‡ : dans l'étude de 2005, les patients de l'étude précédente ont probablement été inclus.

1.3.4.1. Études de sensibilité diagnostique chez les patients ayant un myélome

Myélome multiple : dans l'étude de Mead *et al.* (23), chez des patients ayant un myélome multiple avec immunoglobuline monoclonale entière sans protéine de Bence-Jones associée, 96 % des patients avaient un dosage CLL anormal. Aucune explication n'a été donnée par les auteurs. Il n'y avait aucune corrélation entre le dosage CLL et la concentration sérique d'immunoglobuline monoclonale.

Myélome à chaînes légères : en plus de l'étude réalisée chez les patients ayant un myélome à chaînes légères avant traitement, Bradwell *et al.*(25) ont fait un suivi longitudinal de 82 patients. Les auteurs ont montré qu'il y avait une diminution des concentrations sériques de CLL pendant le traitement dans 99 % des cas, alors qu'une diminution de la concentration urinaire des chaînes légères libres était notée dans 95 % des cas. Les patients étaient en rémission complète dans 11 % des cas si le critère de réponse était basé sur la normalité du dosage de chaînes légères sériques, alors que le taux de rémission complète était de 32 % si le critère de réponse était

basé sur la normalité de la concentration urinaire des chaînes légères. Cette différence de résultats a été attribuée à une plus grande sensibilité du dosage sérique des chaînes légères libres par les auteurs.

Myélome non excréteur : les résultats de l'étude de Drayson *et al.*(26) sont à interpréter avec précaution. Au vu des dosages CLL, la recherche de composant monoclonal par les techniques classiques a été refaite chez les patients. L'immunofixation sérique, initialement considérée comme négative, était en fait faiblement positive chez six patients. De même, la recherche de protéinurie de Bence-Jones, initialement considérée comme négative, a été rendue positive, à faible concentration, chez deux patients.

1.3.4.2. Études de sensibilité diagnostique chez les patients ayant une amylose AL

En plus de l'étude réalisée chez les patients ayant une amylose AL avant traitement, Lachmann *et al.*(27) ont fait un suivi longitudinal chez 137 patients. La diminution de plus de 50 % de la concentration de CLL était associée à une augmentation de la survie, indépendamment du type de chaîne légère.

Dans l'étude de Matsuda *et al.*(29), le dosage sérique de CLL donnait une augmentation de la concentration d'une chaîne légère chez 24 des 25 patients ayant une amylose AL. Cependant, à l'encontre des autres études, le ratio κ/λ était normal chez 4 de ces 24 patients.

Pour le suivi de traitement, Abraham *et al.*(28) ont suivi 34 patients après greffe de cellules souches pour amylose AL. Avant greffe, le dosage CLL était positif chez 30 patients sur 34 (88 %), alors que l'immunofixation sérique était positive chez 26 patients sur 34 (76 %), et que l'immunofixation urinaire était positive chez 28 patients sur 34 (82 %). Pour huit patients, il n'était pas possible de les suivre par les techniques classiques (densitométrie ou concentration urinaire du composant monoclonal), alors que le dosage CLL était réalisable. Dans l'étude de Matsuda *et al.*(29), 8 des 13 patients ayant un ratio κ/λ normal après traitement de leur amylose AL avaient une amélioration de leur atteinte viscérale. Enfin, récemment, Dispenzieri *et al.*(30) ont montré qu'une valeur absolue basse de CLL, plutôt qu'un pourcentage de réduction de la concentration de CLL, était un élément prédictif de la réponse hématologique, de la réponse au niveau des organes, et de la survie après greffe de cellules souches hématopoïétiques chez les patients traités pour amylose AL.

1.3.4.3. Études de sensibilité diagnostique dans le cadre des MGUS

Récemment, Rajkumar *et al.*(31) ont montré dans une première étude que le ratio anormal de CLL était un facteur de risque de progression vers une hémopathie maligne chez les patients ayant une MGUS. Ces données ont été complétées dans une deuxième étude (32) où les auteurs ont montré que le ratio anormal de CLL était un facteur de risque de progression, indépendamment des deux autres facteurs de risque que sont le type et la concentration de l'immunoglobuline monoclonale. Le risque de progression à 10 ans vers le myélome ou les syndromes apparentés était de 17 % avec un ratio anormal, comparativement à un risque de 5 % lorsque le ratio était normal. Le risque de progression à 20 ans était de 35 % avec un ratio anormal, comparativement à un risque de 13 % lorsque le ratio était normal. Un nouveau système d'évaluation du risque de progression des MGUS, basé sur le type d'immunoglobuline monoclonale, la concentration d'immunoglobuline monoclonale et le ratio sérique CLL, a donc été proposé. Les patients ayant un ratio anormal, une immunoglobuline monoclonale autre qu'une IgG monoclonale à une concentration ≥ 15

g/l auraient un risque élevé de 58 % à 20 ans de progression vers une hémopathie maligne. Les patients ayant deux facteurs de risque auraient un risque élevé intermédiaire de 37 %. Les patients ayant un facteur de risque auraient un risque faible intermédiaire de 21 %. Enfin, les patients sans facteur de risque auraient un risque faible de 5 % de progression vers le myélome ou les syndromes apparentés.

En conclusion, pour les performances analytiques et diagnostiques du dosage sérique des CLL, la littérature identifiée permet de voir que :

- le dosage est à utiliser 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 s'inscrivant dans une démarche clinique précise ;
- le dosage n'est pas à utiliser dans les situations d'activation polyclonale (maladies auto-immunes, inflammations, infections, etc.)
- les performances diagnostiques sont peu documentées, mais les quelques séries de cas donnant des résultats satisfaisants de sensibilité dans les myélomes et l'amylose AL.

II. POSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

Douze professionnels (5 *hématologistes*, 1 *biologiste*, 3 *immunologistes*, 1 *néphrologue*, 1 *médecin de médecine interne*, 1 *représentant de l' Afssaps*) ont participé au groupe de travail (cf. liste en *annexe II*).

II.1. Discussion

D'un avis général, 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 ciblées. L'avis du groupe de travail ne porte que sur le dosage sérique des chaînes légères libres, le dosage urinaire n'ayant aucune indication.

Quatre entités cliniques ont d'emblée fait l'objet de discussions : le myélome, l'amylose AL, les maladies de dépôt des chaînes légères, et les *Monoclonal gammopathy of undetermined significance* (MGUS). Les membres du groupe de travail ont confronté leurs avis sur l'apport du dosage en tant qu'élément diagnostique, élément pronostique, paramètre de suivi de la maladie, et critère de réponse au traitement respectivement.

Pour le myélome et les maladies de dépôt des chaînes légères, le dosage des chaînes légères libres n'a pas d'indication dans le diagnostic de ces pathologies. Pour l'amylose AL, ce dosage présente un intérêt diagnostique, dans le sens où sa positivité est un argument supplémentaire pour penser que l'amylose histologiquement prouvée est de nature immunoglobulinique.

Le dosage sérique des chaînes légères libres n'est pas un élément pronostique des maladies évoquées ci-dessus.

En tant que paramètre de suivi de la maladie, le dosage sérique des chaînes légères libres est un test pertinent 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 pour suivre les patients ayant un myélome avec immunoglobuline monoclonale entière quantifiable par électrophorèse.

Comme critère de réponse au traitement, le dosage sérique des chaînes légères libres permet d'évaluer la réponse hématologique lors du traitement de l'amylose AL.

De façon unanime, les membres du groupe de travail pensent qu'il n'y a pas d'indication à réaliser un dosage sérique des chaînes légères libres dans les MGUS, vu la faible valeur pronostique rajoutée de ce dosage par rapport aux deux autres paramètres pronostiques utilisés (classe et concentration de l'immunoglobuline monoclonale), et donc son faible impact clinique sur la prise en charge des 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. Les membres du groupe de travail ayant l'expérience de ce dosage ont précisé qu'ils étaient bien confrontés en pratique à certains problèmes techniques décrits dans la littérature : interférences analytiques, quantification non fiable dans les valeurs élevées, etc. Pour correctement interpréter les valeurs obtenues, il sera

nécessaire de connaître l'âge et la fonction rénale du patient. Le principal problème reste l'existence d'un seul test commercialisé, ne donnant pas nécessairement les mêmes résultats sur les mêmes échantillons testés en fonction des automates d'analyses utilisés.

II.2. Conclusion

Pour le groupe de travail, il n'y a pas d'indication de dosage des chaînes légères libres chez les patients ayant un myélome avec immunoglobuline monoclonale quantifiable par électrophorèse (pas d'argument diagnostique, pronostique, ni de suivi), ni chez les patients ayant un MGUS.

Le groupe de travail a retenu cinq indications pour le dosage sérique des chaînes légères libres :

- pour les myélomes à chaînes légères comme test de suivi, surtout utile pour les formes faiblement protéinuriques, et nécessaire en cas d'insuffisance rénale sévère (fréquence de l'ordre d'un dosage par trimestre, avec une valeur initiale ; selon le groupe), cette indication représenterait entre 450 et 600 patients par an ;
- pour les myélomes non sécrétants ou paucisécétrants comme test de suivi (fréquence d'un dosage par trimestre, avec une valeur initiale avant la mise en route du traitement) ; selon le groupe, cette indication représenterait entre 30 et 150 patients par an ;
- pour les plasmocytomes, comme test de suivi (fréquence d'un dosage par trimestre, avec une valeur initiale avant la mise en route du traitement) ; selon le groupe, cette indication représenterait moins de 100 patients par an ;
- pour l'amylose AL, en tant que test de diagnostic et de suivi (fréquence d'un dosage par mois lors de la phase initiale de traitement) ; selon le groupe, cette indication représenterait 1 000 à 2 000 patients par an ;
- pour les maladies de dépôt de chaînes légères comme test de suivi (fréquence d'un dosage par mois lors de la phase initiale de traitement, avec une valeur initiale avant la mise en route du traitement) ; selon le groupe, cette indication représenterait moins de 100 patients par an.

D'autres indications potentiellement intéressantes ont été citées par le groupe, qui ne les a pas retenues par manque de données actuelles. Il s'agit de :

- l'utilisation de ce test comme critère de réponse au traitement pour tous les types de myélomes (cinétique des valeurs pouvant être un élément pronostique de la réponse au traitement, indicateur d'une rémission complète, élément pronostique de rechute, etc.) ;
- l'utilisation de ce test dans les autres syndromes lymphoprolifératifs, dont la macroglobulinémie de Waldenström ;
- l'utilisation de ce test en cas d'insuffisance rénale avec gammopathie monoclonale.

Les conditions d'exécution retenues par le groupe de travail pour une bonne réalisation de ce test sont :

- test à réserver à des équipes clinico-biologiques expérimentées dans la prise en charge de ces pathologies ;
- le résultat rendu par le laboratoire doit contenir les trois valeurs (le dosage κ , le dosage λ , le rapport κ/λ), la technique (turbidimétrie ou néphélométrie) et l'automate utilisés doivent être indiqués ;
- dans le cadre du suivi des patients (pour apprécier l'évolution), il est recommandé de réaliser les examens avec le même automate dans le même laboratoire ;

- il est rappelé que les résultats peuvent être modifiés par l'âge et la fonction rénale ; en cas d'insuffisance rénale, il est particulièrement important de prendre en compte le rapport κ/λ .

ANNEXES

I. MÉTHODE GÉNÉRALE D'ÉVALUATION DES ACTES PAR LE SERVICE ÉVALUATION DES ACTES PROFESSIONNELS

Selon l'article R. 162-52-1 du Code la sécurité sociale, l'avis de la Haute Autorité de santé (HAS) précise le service médical de l'acte. Ce service est évalué en fonction de :

- l'intérêt diagnostique ou thérapeutique de l'acte : basé notamment sur sa sécurité, son efficacité et sa place dans la stratégie thérapeutique ;
- l'intérêt de santé publique de l'acte : fonction notamment de son impact sur la morbi-mortalité liée à la pathologie traitée, sur la qualité de vie des patients, sur le système de soins, sur les politiques et les programmes de santé publique ; l'intérêt de santé publique est aussi fonction de la gravité de la pathologie traitée et de la capacité de l'acte à répondre à un besoin non couvert.

La méthode, proposée par la HAS pour rendre cet avis, est basée sur :

- l'analyse des données identifiées dans la littérature et portant sur les critères cités ci-dessus ;
- l'avis sur ces mêmes critères émis par des professionnels réunis dans un groupe de travail.

1. Analyse des données identifiées dans la littérature

Une recherche documentaire est effectuée par interrogation systématique des bases de données bibliographiques médicales et scientifiques, sur une période adaptée à chaque thème. En fonction du thème traité, des bases de données spécifiques peuvent être consultées. Une étape commune à toutes les études consiste à rechercher systématiquement les recommandations pour la pratique clinique, conférences de consensus, revues systématiques, méta-analyses et autres travaux d'évaluation déjà publiés au plan national et international. Tous les sites Internet utiles (agences gouvernementales, organisations professionnelles, etc.) sont consultés. Les documents non accessibles par les circuits conventionnels de diffusion de l'information (littérature grise) sont recherchés par tous les moyens disponibles. Par ailleurs, les textes législatifs et réglementaires pouvant avoir un rapport avec le thème sont consultés. Les recherches initiales sont mises à jour jusqu'au terme du projet. L'examen des références citées dans les articles analysés permet de sélectionner des articles non identifiés lors de l'interrogation des différentes sources d'informations. Enfin, les membres des groupes de travail et de lecture peuvent transmettre des articles de leur propre fonds bibliographique. Les langues retenues sont le français et l'anglais. Le chapitre « Recherche documentaire » présente le détail des sources consultées, ainsi que la stratégie de recherche propre à chaque acte ou groupe d'actes.

Chaque article est analysé selon les principes de la lecture critique de la littérature, afin d'apprécier sa qualité méthodologique, et de lui affecter un niveau de preuve scientifique de la classification suivante :

Niveau de preuve scientifique (niveau I à IV)

I	Essais comparatifs randomisés de forte puissance, méta-analyse, analyse de décision.
II	Essais comparatifs randomisés de faible puissance ou non randomisés, études de cohorte.
III	Études cas-témoins.
IV	Études rétrospectives, séries de cas, études épidémiologiques descriptives. Études comparatives avec des biais.

2. L'avis de professionnels réunis dans un groupe de travail

Les organisations professionnelles sont consultées pour connaître les travaux réalisés sur les actes, et pour proposer une liste d'experts de l'acte, de ses alternatives ou de la pathologie limitée, susceptibles de participer au groupe de travail. Ce dernier est composé d'une quinzaine de professionnels de différentes spécialités, de différents modes d'exercice (CHU ou CHG, spécialistes libéraux) et de différentes localisations géographiques. Ce groupe se réunit une fois. Un rapport présentant l'analyse de la littérature est envoyé aux membres du groupe de travail avant la réunion, avec un questionnaire pour recueillir leur opinion avant la réunion. Lors de la réunion, les membres du groupe de travail discutent sur la base de leur expertise et de l'analyse de la littérature des différents critères permettant de mesurer le service médical de l'acte (voir ci-dessus), et aboutissent, le cas échéant, à un consensus. Le compte-rendu de la réunion (discussion et avis final) est rédigé par la HAS, et envoyé aux membres du groupe de travail pour validation.

Un Chef de projet de la HAS coordonne l'ensemble du travail, et en assure l'encadrement méthodologique.

Au vu de l'analyse de la littérature et de l'avis des professionnels du groupe de travail, la HAS, après examen et validation du dossier par la Commission d'évaluation des actes professionnels, estime le service médical de l'acte, et émet un avis quant à l'inscription de cet acte à la liste des actes pris en charge par l'Assurance maladie.

Trois cas de figure sont possibles :

- le service médical est estimé suffisant, l'avis est favorable pour l'inscription ;
- le service médical est estimé insuffisant, l'avis est défavorable pour l'inscription ;
- le service médical n'a pas pu être estimé, l'acte est considéré en phase de recherche clinique.

En plus de l'estimation du service médical de l'acte, l'avis de la HAS précise également (article R. 162-52-1 du Code de la sécurité sociale) :

- l'indication de l'acte,
- sa place dans la stratégie thérapeutique ou diagnostique,
- l'amélioration du service médical de l'acte par rapport aux alternatives,
- l'estimation du nombre de patients potentiellement bénéficiaires de l'acte,
- l'appréciation des modalités de mise en œuvre et des exigences de qualité et de sécurité,
- le caractère de gravité de la pathologie,
- si nécessaire, l'objectif d'étude complémentaire pour mieux apprécier le service médical de l'acte.

II. MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL

Le groupe de travail s'est réuni le 7 juillet 2006. L'avis du groupe de travail présenté dans ce dossier a été validé par chacun de ses membres listés ci-dessous :

- Pr Jacques BIENVENU, Immunologie, Centre Hospitalier Lyon Sud, PIERRE-BÉNITE (69)
- Dr Alain BOURGUIGNAT, Hématologie biologie, Centre René-Huguenin, SAINT-CLOUD (92)
- Dr Jean-Henri BOURHIS, Hématologie clinique, Institut Gustave-Roussy, VILLEJUIF (94)
- Dr Frank BRIDOUX, Néphrologie, CHU de Poitiers, POITIERS (86)
- Pr Jean-Paul FERMAND, Immunologie clinique, CH Saint-Louis, PARIS (75)
- Pr Jean-Marc GOMBERT, Immunologie Pôle Biologie médicale, CHU de Poitiers, POITIERS (86).
- Dr Anne GUYARD, DEDIM – UCNQ, Afssaps, SAINT-DENIS (93).
- Dr Arnaud JACCARD, Hématologie, CHU LIMOGES (87).
- Dr Pierre KHALIFA, Médecine interne et rhumatologie, Cabinet médical, PARIS (75).
- Dr Margaret MACRO, Hématologie clinique, CHU Caen-Clémenceau, CAEN (14).
- Pr Philippe MOREAU, Hématologie Clinique, CHU Hôtel-Dieu, NANTES (44).
- Dr Nathalie SCHNEIDER-SERROUYA, Biologie médicale, Hôpital Robert-Debré, REIMS (51).

III. DÉCLARATIONS D'INTÉRÊT

Aucun des membres du groupe de travail n'a déclaré de conflit d'intérêt.

RÉFÉRENCES

Littérature analysée

1. Leleu X, Coiteux V, Facon T. Facteurs pronostiques et nouveaux traitements du myélome multiple. *Rev Prat* 2006 ; 56 : 31-9.
2. Brouet JC. Macroglobulinémie de Waldenström. *Rev Prat* 2006 ; 56 : 25-30.
3. Jaccard A, Moreau P, Aucouturier P, Ronco P, Femand JP, Hermine O. Amylose immunoglobulinique. *Hématologie* 2003 ; 9 (6) : 485-95.
4. Rajkumar SV. MGUS and smoldering multiple myeloma : update on pathogenesis, natural history, and management. *Hematol* 2005 ; 340-5.
5. Attaelmannan M, Levinson SS. Understanding and identifying monoclonal gammopathies. *Clin Chem* 2000 ; 46 (8 Pt 2) : 1230-8.
6. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, Albarede S, Guyard A, Hattchouel JM, Daunizeau A, Pham BN. Annales du contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale. Biochimie spécialisée/Immunopathologie. Saint-Denis : AFSSAPS ; 2004.
7. Longo DL, Anderson KC. Plasma cell disorders. In : Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, ed. *Harrison's principles of internal medicine*. 16^{ème} ed. New York : McGraw-Hill Medical Publishing Division ; 2005. p. 656-662.
8. Smith A, Wisloff F, Samson D. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. *Br J Haematol* 2005 ; 132 : 410-51.
9. Kyle RA, Treon SP, Alexanian R, Barlogie B, Bjorkholm M, Dhodapkar M, *et al.* Prognostic markers and criteria to initiate therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia : consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003 ; 30 (2) : 116-20.
10. British Society for Haematology, British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of AL amyloidosis. *Br J Haematol* 2004 ; 125 (6) : 681-700.
11. Paueksakon P, Revelo MP, Horn RG, Shappell S, Fogo AB. Monoclonal gammopathy : significance and possible causality in renal disease. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 42 (1) : 87-95.
12. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak MF, *et al.* A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2002 ; 346 (8) : 564-9.
13. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in Oncology. Multiple myeloma. Version 1.2006. Jenkitown (PA) : NCCN ; 2006.
14. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, Femand JP, Hazenberg BP, Hawkins PN, *et al.* Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL) : a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis. *Am J Hematol* 2005 ; 79 (4) : 319-28.
15. Katzmann JA, Clark RJ, Abraham RS, Bryant S, Lymp JF, Bradwell AR, *et al.* Serum reference intervals and diagnostic

- ranges for free κ and free λ immunoglobulin light chains: relative sensitivity for detection of monoclonal light chains. *Clin Chem* 2002 ; 48 (9) : 1437-44.
16. Tate JR, Gill D, Cobcroft R, Hickman PE. Practical considerations for the measurement of free light chains in serum. *Clin Chem* 2003 ; 49 (8) : 1252-7.
 17. Abraham RS, Charlesworth MC, Owen BAL, Benson LM, Katzmann JA, Reeder CB, *et al.* Trimolecular complexes of λ light chain dimers in serum of a patient with multiple myeloma. *Clin Chem* 2002 ; 48 (10) : 1805-11.
 18. Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP, Tang LX, Showell PJ, Drayson MT, *et al.* Highly sensitive, automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine. *Clin Chem* 2001 ; 47 (4) : 673-80.
 19. Kang SY, Suh JT, Lee HJ, Yoon HJ, Lee WI. Clinical usefulness of free light chain concentration as a tumor marker in multiple myeloma. *Ann Hematol* 2005 ; 84 (9) : 588-93.
 20. Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP, Drayson MT. Serum free light chain immunoassays and their clinical application. *Clin Applied Immunol Rev* 2002 ; 3 (1-2) : 17-33.
 21. Katzmann JA, Abraham RS, Dispenzieri A, Lust JA, Kyle RA. Diagnostic performance of quantitative kappa and lambda free light chain assays in clinical practice. *Clin Chem* 2005 ; 51 (5) : 878-81.
 22. Katzmann JA. Quantitative free light chain assays for the diagnosis and monitoring of monoclonal gammopathies. *Journal of Clinical Ligand Assay* 2005 ; 27 (4) : 246-55.
 23. Mead GP, Carr-Smith HD, Drayson MT, Morgan GJ, Child JA, Bradwell AR. Serum free light chains for monitoring multiple myeloma. *Br J Haematol* 2004 ; 126 (3) : 348-54.
 24. Abraham RS, Clark RJ, Bryant SC, Lymp JF, Larson T, Kyle RA, *et al.* Correlation of serum immunoglobulin free light chain quantification with urinary Bence-Jones protein in light chain myeloma. *Clin Chem* 2002 ; 48 (4) : 655-7.
 25. Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP, Harvey TC, Drayson MT. Serum test for assessment of patients with Bence-Jones myeloma. *Lancet* 2003 ; 361 (9356) : 489-91.
 26. Drayson M, Tang LX, Drew R, Mead GP, Carr-Smith H, Bradwell AR. Serum free light-chain measurements for identifying and monitoring patients with nonsecretory multiple myeloma. *Blood* 2001 ; 97 (9) : 2900-2.
 27. Lachmann HJ, Gallimore R, Gillmore JD, Carr-Smith HD, Bradwell AR, Pepys MB, *et al.* Outcome in systemic AL amyloidosis in relation to changes in concentration of circulating free immunoglobulin light chains following chemotherapy. *Br J Haematol* 2003 ; 122 (1) : 78-84.
 28. Abraham RS, Katzmann JA, Clark RJ, Bradwell AR, Kyle RA, Gertz MA. Quantitative analysis of serum free light chains. A new marker for the diagnostic evaluation of primary systemic amyloidosis. *Am J Clin Pathol* 2003 ; 119 (2) : 274-8.
 29. Matsuda M, Yamada T, Gono T, Shimojima Y, Ishii W, Fushimi T, *et al.* Serum levels of free light chain before and after chemotherapy in primary systemic AL amyloidosis. *Intern Med* 2005 ; 44 (5) : 428-33.
 30. Dispenzieri A, Lacy MQ, Katzmann JA, Rajkumar SV, Abraham RS, Hayman SR, *et al.* Absolute values of immunoglobulin free light chains are prognostic in patients with primary systemic amyloidosis undergoing peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 2006 ; 107 (8) : 3378-83.

31. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, Clark RJ, Bradwell AR, Melton LJ, *et al.* Presence of monoclonal free light chains in the serum predicts risk of progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol* 2004 ; 127 (3) : 308-10.
32. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, Melton LJI, Bradwell AR, Clark RJ, *et al.* Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2005 ; 106 (3) : 812-7.

Nomenclatures françaises et étrangères

American Medical Association. Current Procedural Terminology 2005 (CPT 2005). Chicago (IL) : AMA ; 2005.

Australian government. Department of Health and Ageing. Medicare Benefits Schedule. 1 january 2006. <http://www9.health.gov.au/mbs/> [consulté le 28-02-2006]

Caisse nationale de l'assurance maladie. Classification commune des actes médicaux. Version 2. Mise à jour 28/07/2005 http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/ccam/index_presentation.php?p_site=AMELI [consulté le 28-02-2006].

Caisse nationale de l'assurance maladie. Table nationale de biologie. Mise à jour du 01/02/2006 http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/nabm/index_presentation.php?p_site=AMELI [consulté le 28-02-2006].

Institut national d'assurance maladie-invalidité. Nomenclature des prestations de santé. Mise à jour du 10/11/2005. <http://inami.fgov.be/care/fr/nomenclature/nomenclature-texte.htm> [consulté le 28-02-2006].

Régie de l'assurance maladie du Québec. Manuel des médecins omnipraticiens. Mise à jour 52. Décembre 2005. http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/manuels/100/000_complet_acte_omni.pdf [consulté le 28-02-2006].

Régie de l'assurance maladie du Québec. Manuel des médecins spécialistes. Mise à jour 62. Mars 2005. http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/manuels/150/maj/maj62_acte_spec.pdf [consulté le 28-02-2006].

AVIS DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Libellé transmis pour évaluation : Dosage sérique des chaînes légères libres

Classement NABM : non classé *Code :* non codé

Date de l'avis : 13 décembre 2006

Le Service attendu est considéré non déterminé. Par conséquent, **l'avis de la HAS, quant à l'inscription de l'acte à la liste prévue des actes à l'article L. 162-1-7 du Code de la sécurité sociale est favorable, en tant qu'acte en phase de recherche clinique** (pouvant faire l'objet d'une convention HAS-Uncam définie dans l'article L. 162-1-7 du Code de la sécurité sociale), avec les précisions suivantes :

1. Indications principales

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

2. Gravité de la pathologie

La synthèse de chaînes légères libres monoclonales est potentiellement associée à des complications de type dépôt de ces chaînes dans les tissus (amylose AL, etc.) ou obstruction de ces chaînes dans les tubules rénaux.

3. Caractère préventif, curatif ou symptomatique de la technique

Acte diagnostique.

4. Place dans la stratégie diagnostique

Voir *point 1* et dosage à utiliser en complément de l'électrophorèse et l'immunofixation des protéines sériques, ainsi que le dosage urinaire de la protéine de Bence-Jones pour interpréter correctement des résultats.

5. Amélioration du service attendu

Sans objet.

6. Population-cible

Estimée entre 600 et 3 000 patients par an.

7. Modalités de mise en œuvre

- test à réserver à des équipes clinico-biologiques expérimentées dans la prise en charge de ces pathologies ;
- test à ne pas réaliser en situation d'activation polyclonale (maladies auto-immunes, inflammations, infections, etc.) ;
- les résultats peuvent être modifiés par l'âge et la fonction rénale ; en cas d'insuffisance rénale, il est particulièrement important de prendre en compte le rapport κ/λ ;
- test à réaliser tous les trois mois environ dans le cadre du suivi des maladies, et tous les mois dans le cadre du suivi de la réponse au traitement pour l'amylose AL.

8. Exigences de qualité et de sécurité

- le résultat rendu par le laboratoire doit contenir les trois valeurs (le dosage κ , le dosage λ , le rapport κ/λ), la technique (turbidimétrie ou néphélométrie) et l'automate utilisés doivent être indiqués ;
- dans le cadre du suivi des patients, il est recommandé de réaliser les examens avec le même automate dans le même laboratoire ;
- la réalisation de cet acte doit se faire conformément au Guide de bonne exécution des analyses (GBEA).

9. Objectifs des études complémentaires et recueils correspondants d'informations

- avoir des données sur la spécificité du dosage des chaînes monoclonales en situation d'activation monoclonales ;
- avoir des données supplémentaires en cas de concentrations sériques de chaînes légères libres monoclonales très élevées ;
- avoir des données supplémentaires sur les situations cliniques indiquées au *point 1*, mais également sur d'autres potentiellement intéressantes : critère de réponse au traitement pour tous les types de myélomes (cinétique des valeurs pouvant être un élément pronostique de la réponse au traitement, indicateur d'une rémission complète, élément pronostique de rechute, etc.), diagnostic dans les autres syndromes lymphoprolifératifs (dont la macroglobulinémie de Waldenström), en cas d'insuffisance rénale avec gammopathie monoclonale, etc. ;
- réévaluation dans 2 ans.

10. Réalisation de l'acte soumis à l'accord préalable du service médical en application des dispositions prévues par l'art. L. 315-2.

La HAS ne se prononce pas sur ce point pour cet acte.

11. Remarque

L'apport de ce test pour les gammopathies monoclonales de signification indéterminée (ou MGUS pour *Monoclonal gammopathy of undetermined significance*) n'est pas encore démontré aujourd'hui.