

# Dosage sérique des chaînes légères libres (CLL) kappa et lambda dans les gammopathies monoclonales

Validée par le Collège le 4 juillet 2024

**Date de la saisine** : 23 juillet 2019

**Demandeur** : Union nationale des caisses d'assurance maladie (Uncam)

**Service(s)** : Service d'évaluation des actes professionnels (SEAP)

**Personne(s) chargée(s) du projet** : Melissa HACHEM (cheffe de projet), Denis Jean DAVID (ad-joint au chef de service), Cédric CARBONNEIL (chef de service), Louise TUIL (assistante)

Lors de l'examen de la fiche méthode par le Collège de la HAS le 31 août 2022<sup>1</sup>, le Collège a décidé que ce sujet serait évalué par la **méthode générale d'évaluation** et examiné, préalablement au passage en Collège, par la Commission d'évaluation des technologies diagnostiques, pronostiques et prédictives (CEDiag). La méthode d'élaboration de cette note de cadrage est présentée en Annexe 1.

## 1. Présentation et périmètre

### 1.1. Demande

En 2019, l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (Uncam) a demandé à la Haute autorité de santé (HAS) de ré-évaluer l'intérêt médical de l'acte du « dosage sérique des chaînes légères libres *kappa* et *lambda* (sérum) », actuellement inscrit sur la Liste complémentaire (LC) qui en assure la prise en charge temporaire. La HAS doit apprécier à cette issue le bienfondé de l'inscription de cet acte à la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) afin d'en assurer la prise en charge par la collectivité<sup>2</sup> (art. L.161-37 et 162-1-7 du code de la sécurité sociale).

### 1.2. Historique

En 2006, à la suite de la demande de l'Intergroupe francophone du myélome, la HAS a évalué le dosage sérique des chaînes légères libres (CLL) (1). Le service attendu a été 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 **était favorable, en tant qu'acte en phase de recherche clinique**, avec certaines précisions, notamment sur :

<sup>1</sup> Cette évaluation est réalisée en parallèle d'une autre plus prioritaire.

<sup>2</sup> De nombreuses demandes, en provenance de l'Uncam ou du ministère en charge de la Santé, ont été faites à la HAS, avec ce même but de transfert de la LC, ou du Référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN) vers la NABM.

- **les indications principales :**
  - comme élément de diagnostic, comme paramètre de suivi pouvant guider la conduite thérapeutique et comme critère de réponse au traitement de l'**amylose AL** (A pour amylose et L pour chaînes légères d'immunoglobuline), et
  - 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** ;
- **la place dans la stratégie de prise en charge médicale :** en complément de l'électrophorèse (EP) et l'immunofixation (IF) des protéines sériques, ainsi que le dosage urinaire de la protéine de Bence-Jones, afin d'interpréter correctement les résultats.

### 1.3. Contexte

Postérieurement au rapport de la HAS de 2006, la littérature scientifique a fait état de nombreuses indications potentielles pour le dosage des CLL, avec des finalités cliniques différentes (diagnostique, pronostique, prédictive de la réponse à un traitement). À cet égard, des conseils nationaux professionnels (CNP) des spécialités médicales concernées par le domaine ont été sollicités en août 2022 afin de connaître la **pratique actuelle en France** de ce dosage **dans le cadre des soins courants**.

Compte tenu de leurs retours (voir Annexe 2) et de l'analyse préliminaire de la littérature scientifique, **cinq indications cliniques ont été retenues pour cette évaluation** et sont détaillées ci-dessous. La méthode de sélection de ces indications est présentée en Annexe 3. Ces cinq situations **appartiennent à l'entité nosologique des gammopathies monoclonales (GM)**.

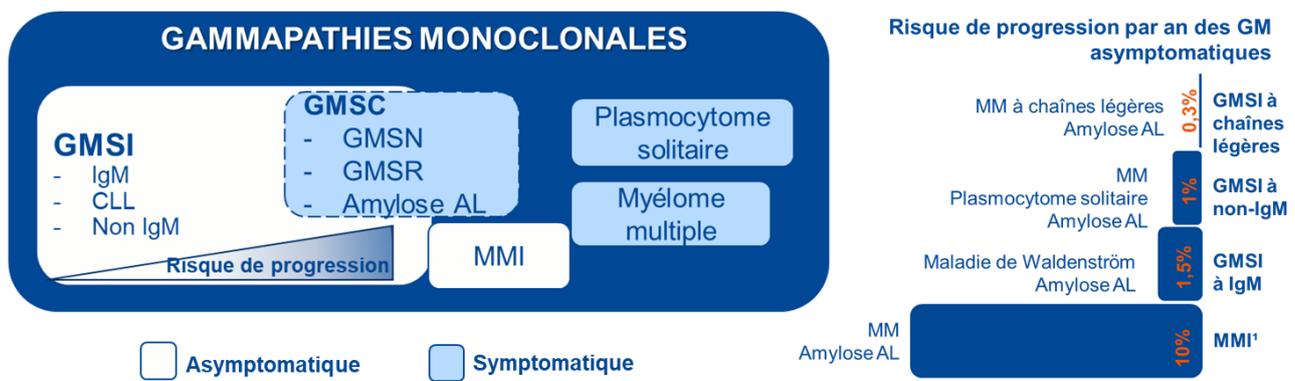
#### 1.3.1. Les chaînes légères libres (CLL)

Les immunoglobulines sont synthétisées et excrétées par les plasmocytes. Elles sont constituées de deux chaînes lourdes (*alpha- $\alpha$ , gamma- $\gamma$ , mu- $\mu$ , delta- $\delta$ , epsilon- $\epsilon$* ) et de deux chaînes légères (*kappa- $\kappa$  ou lambda- $\lambda$* ) ; ces quatre chaînes étant reliées entre elles par des ponts disulfures. **La chaîne légère est dite libre (CLL) lorsqu'elle se trouve non associée à une chaîne lourde**. En situation physiologique, les CLL sont présentes en faible quantité du fait d'une production de chaînes légères légèrement supérieure à celle des chaînes lourdes par le système lymphoïde normal (2, 3). Toutefois, dans certaines conditions pathologiques, on peut observer un excès de CLL sérique (et/ou urinaire). Cet excès témoigne une anomalie biologique liée à une pathologie plasmocytaire, ou à un défaut de clairance rénale, ou bien consécutif à un excès de production d'immunoglobulines polyclonales.

#### 1.3.2. Les gammopathies monoclonales (GM)

Une GM est définie par la présence dans le sérum et/ou les urines d'une immunoglobuline monoclonale (produit de sécrétion d'un seul clone plasmocytaire), caractérisée par une même chaîne lourde et une restriction isotypique de chaîne légère  $\kappa$  ou  $\lambda$ . **La monoclonalité n'est pas synonyme de malignité**.

On distingue les GM à IgM, à non IgM (le plus souvent IgG ou IgA), à chaînes légères et plus rarement à IgD ou à IgE. Deux formes cliniques se présentent : (1) **les GM asymptomatiques** (par exemple la GM de signification indéterminée (GMSI) ou le myélome multiple (MM) indolent) qui peuvent évoluer vers (2) **les GM symptomatiques** (MM, amylose AL, etc.), voir Figure 1, ci-dessous.



**Figure 1 : Les gammopathies monoclonales**

GMSI : gammopathie monoclonale de signification indéterminée ; GMSC : gammopathie monoclonale de signification clinique ; GMSR : gammopathie monoclonale de signification rénale ; GMSN : gammopathie monoclonale de signification neurologique ; MM : myélome multiple ; MMI : myélome multiple indolent.

1. Le risque de progression du MM indolent est 10 % par an pendant les 5 premières années ; 3 % par an à partir de la 5<sup>ème</sup> jusqu'à la 10<sup>ème</sup> année, et 1 % par an à partir de la 10<sup>ème</sup> jusqu'à la 20<sup>ème</sup> année (4).

Références : (3-5).

### 1.3.2.1. Gammopathie monoclonale de signification indéterminée

La GMSI (ou MGUS, pour *Monoclonal gammopathy of undetermined significance*) se définit par la présence d'un pic d'immunoglobuline monoclonal par électrophorèse des protéines (EP) sériques en l'absence de manifestations cliniques, biologiques ou radiologiques. Elle est fréquente en population générale (3-4 % chez les > 50 ans), avec une prévalence qui augmente avec l'âge et une discrète prédominance masculine (5). On distingue trois types de GMSI, à : (1) non-IgM, (2) IgM et (3) chaînes légères (Annexe 4). La découverte d'une GMSI est le plus souvent fortuite et le diagnostic est retenu suivant les critères définis par les dernières recommandations de l'*International myeloma working group* (IMWG). **À noter que le dosage sérique des CLL a été inclus en 2014 parmi les critères diagnostiques des GMSI à chaînes légères** (5) (Annexe 4). La GMSI est une anomalie biologique (état pré-néoplasique) qui peut rester stable, ou évoluer vers une hémopathie maligne en fonction de trois principaux facteurs de risque identifiés dans la littérature : (1) un isotype des immunoglobulines non-IgG ; (2) un taux de composant monoclonal supérieur à 15 g/l ; et (3) un rapport k/λ anormal **des CLL sériques** (5-7). L'intergroupe francophone du myélome (IFM) ne recommande pas la réalisation systématique du dosage des CLL chez tous les patients porteurs d'une GMSI (8).

La GMSI ne justifie pas de traitement hématologique ciblant le clone plasmocytaire, mais d'une surveillance clinique ou biologique adaptée au risque de progression vers une hémopathie maligne (hémogramme, calcémie, créatinémie, EP et la protéinurie sur échantillon) (6).

➔ La majorité des recommandations émises dans cette indication préconise le dosage des CLL, en complément de l'EP et/ou l'IF sérique<sup>3</sup>, pour diagnostiquer une GMSI à chaînes légères et pour surveiller les patients concernés pour une détection précoce d'évolution vers une hémopathie maligne (Annexe 4 ; Annexe 5).

### 1.3.2.2. Gammopathie monoclonale de signification clinique

Les gammopathies monoclonales de signification clinique (GMSC ou *Monoclonal gammopathy of clinical significance*) représentent les manifestations cliniques attribuées à la présence d'un pic d'immunoglobuline monoclonale ou d'un clone B quiescent ou indolent sans hémopathie avérée. Les organes

<sup>3</sup> EP et IF mettent en évidence taux et l'isotype du composant monoclonal.

préférentiels cibles des GMSC sont le rein, la peau et les nerfs périphériques sachant qu'elles peuvent atteindre tous les organes (9). Les principaux mécanismes responsables de l'altération des organes sont liés : (1) au dépôt d'immunoglobulines ; (2) à l'activité auto-anticorps ; (3) à l'activation de la voie alterne du complément et (4) à la production de cytokines (9) (Annexe 6). Parmi les GMSC, l'amylose AL, la gammopathie monoclonale de signification rénale (GMSR), et la gammopathie monoclonale de signification neurologique (GMSN) sont retenues pour cette présente évaluation et détaillées ci-dessous.

## Amylose AL

L'amylose AL est une maladie rare dont l'incidence est estimée à 700 cas par an en France. Elle est causée par le dépôt des chaînes légères libres des immunoglobulines monoclonales, agrégées sous forme de fibrilles amyloïdes, dans les tissus (cardiaques, rénaux, hépatiques, etc.). Les amyloses AL à chaînes légères libres  $\lambda$  sont les plus fréquentes. Le dosage des CLL fait partie des examens recommandés dans ce cas pour orienter le diagnostic (10, 11) ; toutefois, une confirmation histologique par une biopsie et un typage de l'amylose est nécessaire (Annexe 4). Plusieurs scores existent pour évaluer le pronostic de ces patients (12, 13). Ils se basent surtout sur des marqueurs cardiaques (troponine T et NT-ProBNP), mais aussi sur le dosage des chaînes légères libres ( $dCLL > 180 \text{ mg/l}^4$ ), reflet de la masse tumorale (11, 12).

Le traitement repose principalement sur la chimiothérapie. Il cible le clone plasmocytaire afin de réduire le taux sérique des chaînes légères responsables de la formation des dépôts. L'évaluation de l'efficacité thérapeutique est basée en premier lieu sur la réponse hématologique et en second lieu sur la réponse des organes. Cette réponse hématologique est appréciée par l'évolution du taux des CLL circulantes (pour les patients ayant une  $dCLL > 50 \text{ mg/l}$ ) et peut être définie de réponse complète (ratio de CLL normal et IF urinaire et sérique normales), très bonne réponse partielle ( $dCLL < 40 \text{ mg/l}$ ), réponse partielle ( $\downarrow$  de la  $dCLL > 50 \%$ ), et pas de réponse (11, 14).

→ En résumé, le dosage sérique des CLL a potentiellement trois indications dans la prise en charge de l'amylose AL : orienter le diagnostic, évaluer le risque de progression de la maladie, et suivre la réponse aux traitements.

## Gammopathie monoclonale de signification rénale (GMSR)

La notion de GMSR est introduite en 2012 et fait partie depuis 2022 de la 5<sup>ème</sup> édition de la classification de l'Organisation mondiale de la santé des tumeurs hémato-lymphoïdes (15). Cette entité nosologique regroupe un ensemble de pathologies rénales liées aux dépôts des immunoglobulines monoclonales dans les différentes structures du rein, objectivées à la biopsie/ponction rénale. Elle se classe selon l'emplacement du dépôt des immunoglobulines (au niveau glomérulaire/tubulaire) et le types de dépôt (organisé/non organisé) (9) (Annexe 6).

Pour aider à établir le diagnostic d'une GMSR, l'*International kidney and monoclonal gammopathy research group* (IKMG) préconise de réaliser l'EP/IF sérique et urinaire ainsi que le dosage sérique des CLL (16, 17).

La stratégie de prise en charge médicale de ces patients s'oriente selon le type de néphropathie identifiée, la présence ou non des manifestations extra-rénales et le stade de l'insuffisance rénale (9). La réponse immunochimique conditionne la réponse d'organe ; l'*International kidney and monoclonal gammopathy research group* (IKMG) recommande le dosage des CLL pour le suivi de la réponse

---

<sup>4</sup> dCLL= la différence entre la chaîne légère impliquée et la chaîne légère non impliquée.

thérapeutique de ces patients, selon les mêmes critères de réponse utilisés chez les patients ayant une amylose AL présentés ci-dessus (16, 18).

→ En résumé, le dosage sérique des CLL a potentiellement deux indications dans la prise en charge de la GMSR : orienter le diagnostic et suivre la réponse aux traitements.

### Gammopathie monoclonale de signification neurologique (GMSN)

La GMSN constitue un groupe hétérogène de neuropathies périphériques associées à des immunoglobulines monoclonales. Elle se distingue par le type d'atteinte du nerf périphérique, axonale ou démyélinisante, orientant le diagnostic étiologique très complexe (9, 19).

Une électroneuromyographie (pour identifier le type d'atteinte axonale ou démyélinisante) et une exploration des diagnostics différentiels (le diabète, l'alcoololo-carenciel, maladie systémique, etc.) se font en première ligne (20). Par ailleurs, la HAS recommande l'EP sérique devant un tableau de neuropathie périphérique inconnu (21).

→ L'intérêt potentiel du dosage sérique des CLL en cas de neuropathie périphérique est de pouvoir détecter des GM responsables de ses symptômes (22).

#### 1.3.2.3. Myélome multiple indolent

Le MM indolent ou asymptomatique est une entité intermédiaire entre la GMSI et le MM symptomatique. Le risque de progression est très hétérogène et dépend de trois facteurs pronostiques majeurs d'évolution vers un MM symptomatique : (1) le pourcentage de plasmocytes dans la moelle osseuse  $\geq 60$  % (délai médian de progression est de 7 mois) (23), (2) la présence de plus d'une lésion focale à l'IRM (délai médian de progression est de 13 mois) (24) et (3) le **ratio de CLL  $\geq 100$** <sup>5</sup> (délai médian de progression est de 15 mois) (25). Depuis l'identification de ces facteurs de risque dits désormais « SLiM »<sup>6</sup>, l'IMWG a modifié en 2014 les critères diagnostiques du MM indolent et du MM symptomatique, et le dosage des CLL en fait partie (Annexe 4).

A l'instar de la GMSI, le MM indolent ne nécessite aucun traitement, mais une surveillance médicale pour évaluer le risque de progression vers un MM symptomatique.

→ Le dosage des CLL fait potentiellement partie des indicateurs pronostiques évalués chez ces patients (26).

#### 1.3.2.4. Plasmocytome solitaire

Le plasmocytome solitaire (PS) est une prolifération plasmocytaire de localisation unique osseuse ou extra-osseuse (dans les tissus mous). Son diagnostic repose sur la mise en évidence d'une tumeur plasmocytaire isolée (par ponction ou biopsie), constituée de cellules plasmocytaires monoclonales cytologiquement identiques à celles du MM mais sans d'autres symptômes d'invasion systémique (autres symptômes que ceux liés à la lésion primaire) (Annexe 4). Le traitement fait appel le plus souvent à la chirurgie d'exérèse, complétée par la radiothérapie et/ou une chimiothérapie complémentaire (5, 27). Le PS peut évoluer vers un MM dans un délai de 3 ans avec un risque de progression de 10 % pour les PS sans infiltration médullaire, et entre 20 à 60 % pour les PS avec infiltration médullaire (27).

<sup>5</sup> Ratio de CLL = CLL impliquées (isotype monoclonal sécrété par le clone lymphocytaire B) / CLL non impliquées (isotype polyclonale résiduel)  $\geq 100$  ; CLLi  $\geq 100$  mg/l.

<sup>6</sup> SLiM : **S**ixty% plasmocytose médullaire  $\geq 60$  %, **L**ight chain ratio  $\geq 100$ , **M**RI focal lesion  $>1$ .

- Concernant le dosage des CLL dans cette indication, l'*European expert panel* souligne l'intérêt pronostique de ce dosage et préconise de le réaliser au diagnostic du PS. Elle considère qu'un rapport ratio  $\kappa/\lambda$  anormal est un facteur de risque de progression vers le MM (27).

#### 1.3.2.5. Myélome multiple

Le MM représente 1 % des cancers et 12 % des hémopathies malignes. Environ 5 500 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année en France pour un âge médian de 70 ans au diagnostic (28). Le MM se définit par une prolifération plasmocytaire envahissant la moelle osseuse responsable de la synthèse d'une immunoglobuline monoclonale (complète ou incomplète) détectable dans le sang et les urines. Le MM peut être non sécrétant dans de rares cas (2 %). Les manifestations cliniques sont liées à la fois à la prolifération tumorale et/ou au composant monoclonal. Les critères diagnostiques du MM symptomatique ont été mis à jour par l'IMWG en 2014 (cf. Annexe 4) ; le **dosage sérique des CLL en fait partie** (5).

Le pronostic est hétérogène et peut varier en fonction de divers facteurs. L'IMWK recommande l'évaluation biologique selon un score pronostique R-ISS (*Revised international staging system*), comprenant le taux de  $\beta$ 2-microglobuline, de l'albumine, de LDH (lactate déshydrogénase) sérique et les caractéristiques cytogénétiques des plasmocytes (29). Le dosage sérique des CLL est également recommandé pour évaluer le risque de progression (30-32).

Le traitement varie en fonction de l'âge du patient (65 ans) et la présence des comorbidités. Il consiste principalement en un traitement médicamenteux et/ou une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. L'évaluation de la réponse thérapeutique est définie par les critères internationaux de réponses de l'IMWG dont le dosage des CLL fait partie depuis 2009 (31-33).

- En résumé, le dosage sérique des CLL a potentiellement trois indications dans la prise en charge du MM : confirmer/poser le diagnostic, évaluer le risque de progression de la maladie, et suivre la réponse aux traitements.

### 1.3.3. Explorations biologiques

L'immunoglobuline monoclonale fait l'objet d'une recherche sérique (par EP, densitométrie et IF) et urinaire (protéinurie de Bence-Jones). Ces tests sont utilisés de façon courante pour faire le diagnostic d'immunoglobuline monoclonale dans le sérum et/ou dans les urines.

#### 1.3.3.1. Électrophorèses (EP) et immunofixations (IF) sériques

L'EP est un examen de biochimie permettant la séparation et la migration des protéines (albumine,  $\alpha$ 1,  $\alpha$ 2,  $\beta$ 1,  $\beta$ 2,  $\gamma$ -globulines) en fonction de leur charge électrique. La densitométrie permet la quantification d'une immunoglobuline monoclonale sous forme d'une bande étroite (pic), le plus souvent en zone  $\gamma$ -globulines, et parfois en  $\beta$ -globulines.

L'IF est une technique qualitative permettant à la fois de caractériser (définir l'isotype) et de confirmer le caractère monoclonal de l'immunoglobuline. Après fractionnement électrophorétique des constituants du sérum, les protéines d'intérêt sont révélées par précipitation avec des anticorps spécifiques puis coloration (34).

Le seuil de détection de l'EP dans le sérum varie entre 500 et 2 000 mg/l, et de l'IF, entre 150 et 500 mg/l.

### 1.3.3.2. Protéinurie de Bence-Jones

Les protéines de Bence-Jones (PBJ) sont des chaînes légères libres monoclonales retrouvées dans les urines. Elles sont identifiées par immunoélectrophorèse ou immunofixation à l'aide d'un minimum de cinq antisérums (dont obligatoirement des anti-*kappa* et anti-*lambda* libres). Cette recherche peut se faire sur une miction d'urine isolée ou une collecte des urines de 24 heures.

En France, ces trois examens sont inscrits à la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) ([www.ameli.fr](http://www.ameli.fr)).

### 1.3.3.3. Test à évaluer : dosage sérique des CLL

Le dosage sérique des CLL permet de mesurer et définir :

- la concentration globale des CLL  $\kappa$  et  $\lambda$  en mg/l ;
- le ratio  $\kappa/\lambda$  (indicateur de la clonalité) ;
- le ratio CLL impliquée (CLLi, isotype monoclonal sécrété par le clone B et ainsi reflet de la masse tumorale et marqueur de la réponse au traitement)/CLL non impliquée (CLLni, isotype polyclonal résiduel), et
- la différence entre la CLLi et la CLLni (marqueur de la réponse au traitement).

Il existe différents tests, proposés par des fabricants distincts, pour quantifier les CLL (voir Annexe 5) dont les résultats (couple machine/réactif) ne semblent pas interchangeable (35). Ces tests font appel à des méthodes de dosage diverses (néphélométrie, ELISA, etc.). Dans le cadre du suivi, les examens pour un même patient doivent être réalisés dans le même laboratoire, et avec la même méthode (1).

Il est à noter que les critères de réponse hématologique dans l'amylose AL et les critères SLiM CRAB<sup>7</sup> dans le myélome multiple sont basés sur le test Freelite (11, 33).

### 1.3.4. Etat des lieux documentaire

À ce stade de la recherche documentaire, il a été identifié des recommandations de bonnes pratiques européennes et internationales, des consensus d'experts et un protocole national de diagnostic et de soins abordant l'amylose AL. Ces recommandations datent en général de moins de dix ans, sont consensuelles entre elles et préconisent le dosage sérique des CLL en précisant sa finalité clinique (diagnostique, pronostique et de réponse au traitement) selon la pathologie concernée (voir Annexe 7). Néanmoins, **la majorité de ces recommandations conclut sans avoir réalisé une recherche systématique de la littérature** (5, 10, 16, 30, 31, 36), et seule une minorité renseigne le niveau de preuve (27, 32, 37).

Il a en outre été identifié trois rapports d'évaluation de technologies de santé évaluant spécifiquement la dosage des CLL dans les dyscrasies plasmocytaires :

- en 2012, l'*Agency for healthcare research and quality* (AHRQ) n'avait pas pu mettre en évidence l'utilité clinique du dosage sérique des CLL à cause d'un niveau de preuve scientifique insuffisant et des limites méthodologiques des études analysées (38) ;
- en 2015, la *Canadian agency for drugs and technology in health* (CADTH) avait également souligné la faible qualité méthodologique des études identifiées ; elle a préconisé toutefois de suivre « avec précaution » des recommandations publiées entre 2009 et 2014 (39). Ces dernières préconisent l'utilisation du dosage sérique des CLL, en complément de l'EPS et EPU,

<sup>7</sup> SLiM : **S**ixty% plasmocytose médullaire  $\geq 60\%$ , **L**ight chain ratio  $\geq 100$ , **M**RI focal lesion  $>1$  ; CRAB (hypercalcémie, insuffisance rénale, anémie et atteinte osseuse).

comme paramètre de suivi pour le myélome paucisécrétant ou non sécrétant, et le myélome à chaînes légères (30, 40, 41) ; et

- en 2016, le *National institute for health and care excellence* (NICE) avait recommandé le dosage des CLL avec l'EP sérique comme élément de diagnostic d'une GMSI et d'un MM et comme paramètre de suivi d'un MM (42).

## 1.4. Enjeux

Renforcer l'accessibilité au dosage des CLL en France dans ses indications et ses finalités validées.

## 1.5. Cibles

- **Les patients** suspects ou atteints d'une gammopathie monoclonale.
- **Les professionnels de santé** de diverses spécialités impliqués dans la prise en charge médicale des patients suspects ou atteints d'une gammopathie monoclonale (hématologues, néphrologues, neurologues, biologistes et les cardiologues).
- **L'Uncam**, destinataire principal de l'avis rendu par la HAS, qui se prononcera sur le bienfondé d'une inscription de l'acte à la NABM en vue de son remboursement par l'assurance maladie

## 1.6. Objectifs

Conformément à la demande, aux résultats de l'analyse préliminaire de la littérature (voir notamment Annexe 7), et aux consultations réalisées (voir Annexe 2 et Annexe 3) :

- il est proposé d'étudier uniquement les indications suivantes : GMSI à chaînes légères, MM indolent, GMSC (amylose AL, GMSR, GMSN), MM ; dans le diagnostic, le pronostic, et/ou le suivi de la réponse thérapeutique (selon la pathologie concernée) ;
- l'objectif de l'évaluation sera d'évaluer **l'intérêt du dosage sérique des CLL** dans ces indications. Autrement dit, l'évaluation visera à déterminer si l'ajout de ce nouvel examen apporte des améliorations en matière de critères de jugements pertinents pour les patients ;
- s'agissant d'un examen réalisé à partir d'un prélèvement veineux, il n'y pas lieu d'évaluer sa sécurité ;
- en cas d'intérêt démontré, l'impact organisationnel et les conditions optimales de réalisation de l'acte seront alors définies.

## 1.7. Délimitation du thème / questions à traiter

Conformément aux standards internationaux de réalisation des revues systématiques de qualité, quatre questions d'évaluation ont été formulées et colligées ci-dessous. Les questions ont été transposées dans un résumé tabulé au format PICOTS (Patients, Intervention, Comparateurs, *Outcomes* pour critères de jugements, T pour temps (délai de suivi), et S pour le schéma des études) afin de guider la sélection et l'analyse à venir des études publiées.

**Question n°1** : Quel est l'**apport diagnostique** du dosage sérique des CLL, en complément des tests biologiques classiques, à savoir l'électrophorèse et immunofixation sériques et urinaires, chez les patients en suspicion d'une gammopathie monoclonale asymptomatique (GMSI à chaînes légères, MM indolent) ou symptomatique (GMSC (amylose AL, GMSR, GMSN), MM) ? (Voir Tableau 1 et Annexe 8).

**Tableau 1 : PICOTS pour la question d'évaluation n°1 (valence diagnostique)**

<b>Population cible</b>	Les patients chez qui l'on suspecte ces maladies (GMSI à chaînes légères, MM indolent, GMSC (amylose AL, GMSR, GMSN), MM)
<b>Intervention à évaluer</b>	Le dosage sérique des chaînes légères libres
<b>Comparateur</b>	L'électrophorèse et immunofixation sérique ; protéinurie de Bence-Jones ; autres tests permettant d'établir le diagnostic de la maladie concernée selon la prise en charge médicale standard
<b>Critères d'évaluation</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Critères principaux - évaluation de la performance diagnostique</b> : sensibilité, spécificité (<math>\pm</math> valeurs prédictives négatives, valeurs prédictives positives).</li> <li>– <b>Critères d'impact sur la prise en charge</b> : réduction de la fréquence de recours aux tests invasifs (biopsie rénale, etc.) ; réduction des effets indésirables relatives aux tests invasifs.</li> </ul>
<b>Temps de suivi</b>	Toute durée de suivi
<b>Schéma d'étude</b>	Études contrôlées randomisées, autres études prospectives comparatives ; études observationnelles, rapports d'évaluation technologique, revues systématiques/méta-analyses

**Question n°2 :** Quel est l'**apport pronostique** du dosage sérique des CLL (indépendamment des tests traditionnels) pour prédire le risque de progression des patients ayant une GMSI ou une GMSR ou une GMSN ou un MM indolent ou un plasmocytome solitaire vers une amylose AL et/ou un MM ? (Tableau 2 et Annexe 7).

**Tableau 2 : PICOTS pour la question d'évaluation n°2 (valence pronostique)**

<b>Population cible</b>	Les patients adultes qui ont été diagnostiqués d'une GMSI ou une GMSR ou GMSN ou un MM indolent ou un plasmocytome solitaire
<b>Intervention à évaluer</b>	Le dosage sérique des chaînes légères libres
<b>Comparateur</b>	Idem question d'évaluation n°1
<b>Critères d'évaluation</b>	Probabilité de progression vers un MM ou une amylose AL selon les modèles de calcul de risque
<b>Temps de suivi</b>	Toute durée de suivi
<b>Schéma d'étude</b>	Etudes observationnelles, rapports d'évaluation technologique, revues systématiques/méta-analyses

**Question n°3 :** Quel est l'**apport dans le suivi thérapeutique** du dosage sérique des CLL, en complément des tests biologiques classiques, chez les patients ayant une gammopathie monoclonale symptomatique (GMSR, MM, amylose AL) ? (Voir Tableau 3 et Annexe 7).

**Tableau 3 : PICOTS pour la question d'évaluation n°3 (valence prédictive)**

<b>Population cible</b>	Les patients adultes qui ont été diagnostiqués d'une GMSR ou un MM ou une Amylose AL
<b>Intervention à évaluer</b>	Le dosage sérique des chaînes légères libres
<b>Comparateur</b>	Idem question d'évaluation n°1
<b>Critères d'évaluation</b>	La survie globale ; la survie sans maladie ; la durée de traitement ; le changement de traitement ; la réponse au traitement
<b>Temps de suivi</b>	Toute durée de suivi
<b>Schéma d'étude</b>	Études contrôlées randomisées, autres études prospectives comparatives ; rapports d'évaluation technologique, revues systématiques/méta-analyses

**Question n°4 :** Quelles sont les conditions de réalisation du dosage sérique des chaînes légères libres ? (des éléments d'impact organisationnel pourront être documentés, le cas échéant.)

## 2. Modalités de réalisation

- HAS
- Label
- Partenariat

### 2.1. Méthode de travail envisagée et actions en pratique pour la conduite du projet

Ce travail suivra la méthode standard d'évaluation d'un acte professionnel<sup>8</sup> qui est présentée en Annexe 11.

### 2.2. Composition qualitative des groupes

Les organismes professionnels (CNP ou, à défaut, leurs sociétés savantes) et associations de patients et d'usagers seront sollicités à deux titres : 1) pour qu'ils indiquent des noms d'experts susceptibles de participer aux consultations *intuitu personae* (pour les organismes professionnels) ou pour qu'ils transmettent l'appel à candidature pour le groupe d'experts (pour les associations de patients et d'usagers) ; 2) pour qu'ils expriment leur point de vue à titre collectif lors de la consultation des parties prenantes.

Les spécialités qui seront sollicitées, ainsi que les associations de patients et d'usagers, sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Spécialités	Nom de l'organisme à solliciter
Hématologie	CNP d'hématologie
Biologie médicale	CNP de biologie médicale
Néphrologie	CNP de néphrologie
Neurologie	CNP de neurologie
Cardiologie	CNP de cardiologie
Associations de patients et d'usagers	Association française contre l'amylose (AFCA), Association française des malades du myélome multiple (AF3M), Association française contre les neuropathies périphériques (AFNP), Association des malades d'un syndrome néphrotique (AMSN)

### 2.3. Productions prévues

- Rapport d'évaluation technologique ;
- Avis et décision de la HAS ;
- Résumé des travaux en anglais publié sur le site INAHTA (*International network of agencies for health technology assessment*).

## 3. Calendrier prévisionnel des productions

- Analyse de la littérature : juillet à décembre 2024.
- Recueil de la position des experts au sein d'un groupe de travail : janvier 2025.
- Relecture du rapport par les parties prenantes : mars 2025.

<sup>8</sup> Haute Autorité de Santé. Description générale de la procédure d'évaluation d'actes professionnels. Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2018. [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2832949/fr/description-generale-de-la-procedure-d-evaluation-d-actes-professionnels](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2832949/fr/description-generale-de-la-procedure-d-evaluation-d-actes-professionnels)

- Passage en CEdiag puis Collège et rédaction de l'avis : avril 2025.
- Publication : avril 2025.

## Annexes

---

Annexe 1.	Méthode d'élaboration de la note de cadrage	13
Annexe 2.	Enquête de pratique : retour des parties prenantes	14
Annexe 3.	Indications retenues à la suite des retours des parties prenantes et de l'analyse préliminaire de la littérature scientifique	42
Annexe 4.	Critères diagnostiques des gammopathies monoclonales	44
Annexe 5.	Tests : dosage sérique des chaînes légères libres	46
Annexe 6.	Classification physiopathologique des gammopathies monoclonales de signification clinique	47
Annexe 7.	État de lieux documentaire	49
Annexe 8.	Périmètre de l'évaluation	50
Annexe 9.	Opinions des experts consultés durant ce cadrage	51
Annexe 10.	Retour des parties prenantes	56
Annexe 11.	Méthode générale d'évaluation	69
Annexe 12.	Stratégie de recherche bibliographique provisoire	70

## Annexe 1. Méthode d'élaboration de la note de cadrage

### Préambule

Le cadrage est une étape systématique qui marque le début de la procédure d'évaluation. Il doit garantir la pertinence de cette évaluation et exige pour ce faire d'appréhender les principales dimensions de la technologie de santé à évaluer. Le cadrage s'intéresse ainsi à ses dimensions médicales (qualité et sécurité des soins), organisationnelles, professionnelles ou encore économiques. Sont ainsi examinés :

- les motivations, enjeux et finalités de la demande adressée à la HAS ;
- le contexte médical de cette demande (maladie(s) impliquée(s), population cible, stratégie de prise en charge en vigueur, procédures de référence et alternatives proposées, organisation des soins) ;
- la technologie de santé à évaluer (déterminants techniques, bénéfiques et risques attendus) ;
- les contextes réglementaire et économique.

### Note de cadrage

La note de cadrage est le document qui synthétise l'ensemble de l'analyse menée durant cette phase initiale. Cette note précise le périmètre du sujet, formule les questions d'évaluation devant être traitées (et le cas échéant, celles exclues) et prévoit les moyens et les méthodes pour y répondre. Sont ainsi définis :

- les critères d'évaluation (critères d'efficacité, de sécurité, aspects organisationnels...) ;
- la stratégie de recherche bibliographique à mener en conséquence ;
- la méthode d'analyse des données (revue systématique descriptive, méta-analyse, enquête...) ;
- les éventuels collaborateurs conjointement investis de cette évaluation (autre service de la HAS, institution extérieure) ;
- le calendrier d'évaluation (dates de début d'évaluation et de publication de l'avis HAS).

### Consultations réalisées

Une recherche documentaire initiale a permis d'identifier les principales données de synthèse publiées (revues systématiques, méta-analyse, recommandations de bonne pratique, rapports antérieurs d'évaluation technologique ou encore articles de synthèse).

Afin de s'assurer que toutes les indications importantes de ce sujet ont été envisagées, d'abord une consultation des parties prenantes *via* un questionnaire a été réalisée (Annexe 2). Ensuite, des experts externes prescrivant et/ou réalisant l'acte à évaluer ont été consultés pour relire la version provisoire du cadrage et rendre leur avis *via* un questionnaire. Les opinions émises par les experts consultés figurent en Annexe 9.

Le point de vue des parties prenantes concernées par ce sujet a été recueilli *via* un questionnaire (voir Annexe 10).

### Validation et diffusion

La note de cadrage est ensuite examinée par la CEDIAG puis validée par le Collège de la HAS. Elle est alors diffusée sur le site Internet de la HAS.

## Annexe 2. Enquête de pratique : retour des parties prenantes

Ont été consultés (30 août 2022) comme parties prenantes professionnelles durant ce cadrage :

1. le Conseil national professionnel (CNP) d'hématologie ;
2. le CNP de biologie médicale ;
3. le CNP de neurologie ;
4. le CNP de rhumatologie ;
5. le CNP de néphrologie ;
6. le CNP d'oncologie (*pas de retour*) ;
7. le CNP des internistes (*pas de retour*) ;
8. le CNP d'endocrinologie, diabétologie, nutrition (*pas de retour*).

### Retour du CNP d'hématologie (réponse sous forme de courriel)

Bonsoir,

[...] Bravo et un grand merci pour envisager de mettre le dosage des chaînes légères des immunoglobulines à la NABM, c'est comme nous le savons tous l'un des nombreux espoirs de passage de la LC à la NABM !

Globalement, et sans commentaire, ce dosage est actuellement essentiellement réalisé en biochimie et je suis sûre que le CNP de biologie médicale va monter au créneau et vous donner les volumes de dosages annuels de façon exhaustive.

En ce qui concerne le CNP d'hématologie, nous sommes essentiellement concernés par les myélomes multiples et les GMSI (gammopathies monoclonales de signification indéterminée ou MGUS) [...].

## Dosage sérique des chaînes légères libres kappa et lambda (sérum)

Afin de répondre au mieux, nous vous prions d'abord de lire le courrier d'accompagnement.

Le tableau ci-dessous vise à connaître la pratique actuelle en France du dosage sérique des chaînes légères libres (CLL) kappa et lambda dans le cadre du soin courant<sup>9</sup>.

Comme indiqué dans la lettre jointe :

- ce tableau récapitule toutes les maladies déjà identifiées par la HAS dans le cadre desquelles le dosage sérique des CLL pourrait être réalisé ; il a cependant été envoyé à l'ensemble des CNP, chacun répondant aux situations médicales qui le concernent ;
- merci d'argumenter et de référencer au mieux vos réponses ;
- ces réponses seront incluses dans le rapport de la HAS et donc rendues publiques ;
- la date limite de réponse est le **27 septembre 2022** ;
- votre réponse est à retourner par voie électronique à l'adresse suivante : [has.seap.secretariat@has-sante.fr](mailto:has.seap.secretariat@has-sante.fr).

La HAS remercie par avance votre CNP pour le temps consacré à répondre à ce questionnaire.

### Nom du CNP :

CNP de Biologie Médicale

Merci de compléter le tableau <sup>10</sup> ci-dessous

- **Première colonne :**

Dans le domaine d'activité de votre spécialité, le dosage sérique des CLL dans les pathologies citées dans le tableau ci-dessous, est-il actuellement réalisé dans le cadre du soin courant<sup>11</sup> en France ?

- **Colonnes suivantes :**

<sup>9</sup> C'est-à-dire pour la prise en charge d'un patient, avec transmission du résultat au clinicien ; donc hors activité de recherche clinique et fondamentale.

<sup>10</sup> Ce tableau est une matrice ; vous pouvez augmenter le nombre de lignes afin d'être en mesure de pouvoir renseigner l'ensemble des situations cliniques.

<sup>11</sup> C'est-à-dire pour la prise en charge d'un patient, avec transmission du résultat au clinicien ; donc hors activité de recherche clinique et fondamentale.

Si Oui, merci de répondre à ces questions pour chaque maladie identifiée :

- quelle est la (ou les) situation(s) clinique(s) exacte(s)/finalité(s) clinique(s) de ce dosage ? Par exemple : confirmer le diagnostic, déterminer le stade de la maladie, suivre la réponse au traitement, etc.
- quelle est la (ou les) technique(s) utilisée(s) pour ce dosage ?

• **Dernière ligne :**

Si d'autres maladies sont concernées par l'acte et relevant de votre spécialité et non identifiées dans le tableau, merci de les renseigner dans le tableau ci-dessous.

Veillez argumenter et référencer au mieux vos réponses

Pathologies potentielles identifiées	Réalisation du dosage des CLL	Finalité(s) clinique(s)	Technique(s) utilisée(s)	Argumentaire	Référence(s) bibliographique(s)	Commentaire éventuel
<b>Gammopathie monoclonale de signification indéterminée</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non concerné <sup>12</sup>	Bilan initial d'exploration d'un pic ou d'une hypogammaglobulinémie de découverte récente  Suivi de l'évolution si nécessaire (si valeurs pathologiques)	<input checked="" type="checkbox"/> Néphélométrie <input checked="" type="checkbox"/> Turbidimétrie <input type="checkbox"/> ELISA <input type="checkbox"/> Autres (merci de préciser) :  L'ELISA est une technique alternative possible.  Quelle que soit la technique utilisée, les experts préconisent que suivi d'un patient se fasse avec le même couple réactif/automate	GMSI est un stade précancéreux (pour GMSI à IgM évolution vers lymphomes B ou M Waldenström - pour GMSI non IgM évolution vers Myélome)	Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, <i>et al.</i> <i>Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management.</i> <i>Leukemia.</i> 2010; 24:1121–7. [PubMed: 20410922]  Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, <i>et al.</i> <i>Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance.</i> <i>Blood.</i> 2005; 106:812–7. [PubMed: 15855274]  Rajkumar SV. <i>Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management.</i> <i>Am J Hematol.</i> août 2022;97(8):1086-107.	

<sup>12</sup> La maladie ne relève pas dans la spécialité de l'organisme répondant.

Pathologies potentielles identifiées	Réalisation du dosage des CLL	Finalité(s) clinique(s)	Technique(s) utilisée(s)	Argumentaire	Référence(s) bibliographique(s)	Commentaire éventuel
<b>Myélome multiple indolent</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non concerné	Diagnostic, suivi de l'évolution	<input checked="" type="checkbox"/> Néphélométrie <input checked="" type="checkbox"/> Turbidimétrie <input type="checkbox"/> ELISA <input type="checkbox"/> Autres (merci de préciser) :  L'ELISA est une technique alternative possible.  Quelle que soit la technique utilisée, les experts préconisent que suivi d'un patient se fasse avec le même couple réactif/automate	Identifier rapidement le passage au stade MM en particulier pour les MM à CLL  Prise en compte du ratio à 100 (cf. référence) qui est un critère pronostic d'évolutivité à 2 ans et qui permet de stratifier le risque et de décider des traitements des MM indolents à haut risque évolutifs	Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M-V. <i>et al. International myeloma working group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol.</i> 2014;15(12):e538–48.  Willrich MAV, Murray DL, Rajkumar SV, Bryant SC, Larson D, Pazdernik V, Snyder MR, Kyle RA, Dispenzieri A. <i>Comparison of two free light chain assays: performance of the involved free light chain ratio and implications for diagnosis of multiple myeloma. Blood Cancer J.</i> 2022 Sep 2;12(9):127. doi: 10.1038/s41408-022-00722-5	
<b>Myélome multiple</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non concerné	Diagnostic, stade de la maladie, réponse au traitement.	<input checked="" type="checkbox"/> Néphélométrie <input checked="" type="checkbox"/> Turbidimétrie <input type="checkbox"/> ELISA <input type="checkbox"/> Autres (merci de préciser) :  L'ELISA est une technique alternative possible.  Quelle que soit la technique utilisée, les experts préconisent que suivi d'un patient se fasse avec le même couple réactif/automate	À la fois pour : - MM à CLL ; - MM à Ig entière et excès de synthèse de CLL - MM à Ig entière avec excès de synthèse de CLL au départ, pouvoir identifier une évolution vers un myélome à CLL	Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M-V. <i>et al. International myeloma working group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol.</i> 2014;15(12):e538–48.  Rajkumar SV. <i>Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol.</i> août 2022;97(8):1086-107.	<b>Merci de prendre en compte les 3 lignes ajoutées concernant 3 portes d'entrée classiques répertoriées par les experts (cf. Fin du tableau) Rhumatologie/Néphrologie/SAU-Neurologie</b>

Pathologies potentielles identifiées	Réalisation du dosage des CLL	Finalité(s) clinique(s)	Technique(s) utilisée(s)	Argumentaire	Référence(s) bibliographique(s)	Commentaire éventuel
<b>Amylose AL</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non concerné	Diagnostic étiologique, suivi, diagnostic différentiel, réponse au traitement	<input checked="" type="checkbox"/> Néphélométrie <input checked="" type="checkbox"/> Turbidimétrie <input type="checkbox"/> ELISA <input type="checkbox"/> Autres (merci de préciser) : L'ELISA est une technique alternative possible. Quelle que soit la technique utilisée, les experts préconisent que suivi d'un patient se fasse avec le même couple réactif/automate	<p>- Diagnostic étiologique : rattacher une défaillance d'organe à une amylose AL</p> <p>- Diagnostic d'exclusion dans les amyloses cardiaques pour différencier les amyloses AL des amyloses à transthyrétine pour lesquelles il existe un nouveau tt très efficace (tafamidis)</p>	<p>Gertz MA. <i>Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2022 update on diagnosis, prognosis, and treatment</i>. <i>Am J Hematol</i>. 1 juin 2022;97(6):818-29.</p> <p>Muchtar E, Gertz MA, Lacy MQ, Leung N, Buadi FK, Dingli D, et al. <i>Refining amyloid complete hematological response: Quantitative serum free light chains superior to ratio</i>. <i>Am J Hematol</i>. nov 2020;95(11):1280-7.</p>	
<b>Plasmocytome solitaire</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non concerné		<input checked="" type="checkbox"/> Néphélométrie <input checked="" type="checkbox"/> Turbidimétrie <input type="checkbox"/> ELISA <input type="checkbox"/> Autres (merci de préciser) : L'ELISA est une technique alternative possible. Quelle que soit la technique utilisée, les experts préconisent que suivi d'un patient se fasse avec le même couple réactif/automate	<p>Le nb de patients concernés est faible</p> <p>Bilan initial - Suivi des plasmocytomes pauci-sécrétants</p>	Peu de données disponibles	
<b>Maladies de dépôt de chaînes légères libres</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non concerné	Diagnostic	<input checked="" type="checkbox"/> Néphélométrie <input checked="" type="checkbox"/> Turbidimétrie <input type="checkbox"/> ELISA <input type="checkbox"/> Autres (merci de préciser) : L'ELISA est une technique alternative possible. Quelle que soit la technique utilisée, les experts préconisent que suivi d'un patient se	<p>Le nb de patients concernés est faible</p> <p>Importance de la toxicité intrinsèque des CLL sur les organes</p> <p>GMSC (signification clinique)            Intérêt dans le bilan initial, dans le diagnostic différentiel et le suivi (marqueur</p>	<p>Peu de données disponibles</p> <p><i>Monoclonal Gammopathy of Renal Significance</i>. Leung N, Bridoux F, Nasr SH. <i>N Engl J Med</i>. 2021 May 20 ; 384(20) : 1931-1941. doi : 10.1056/NEJMr1810907.</p>	

Pathologies potentielles identifiées	Réalisation du dosage des CLL	Finalité(s) clinique(s)	Technique(s) utilisée(s)	Argumentaire	Référence(s) bibliographique(s)	Commentaire éventuel
			fasse avec le même couple réactif/automate	du suivi d'efficacité thérapeutique)		
<b>POEMS</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non concerné	Diagnostic et suivi des patients	<input checked="" type="checkbox"/> Néphélométrie <input checked="" type="checkbox"/> Turbidimétrie <input type="checkbox"/> ELISA <input type="checkbox"/> Autres (merci de préciser) :  L'ELISA est une technique alternative possible.  Quelle que soit la technique utilisée, les experts préconisent que suivi d'un patient se fasse avec le même couple réactif/automate	Le nb de patients concernés est très faible  Le recours au dosage des CLL est fait lors du bilan initial et du suivi	Altinier S, Proko K, Zaninotto M, Ciubotaru D, Seguso M, Varagnolo M, <i>et al.</i> <i>Free light chains and heavy/light chains in monitoring POEMS patients.</i> <i>Clin Chem Lab Med.</i> 1 juin 2016;54(6):1065 71.  Wang C, Su W, Cai QQ, Cai H, Ji W, Di Q, <i>et al.</i> <i>Prognostic value of serum heavy/light chain ratios in patients with POEMS syndrome.</i> <i>Eur J Haematol.</i> juill 2016;97(1):48 54.  Wang C, Su W, Zhang W, Di Q, Duan MH, Ji W, <i>et al.</i> <i>Serum immunoglobulin free light chain and heavy/light chain measurements in POEMS syndrome.</i> <i>Ann Hematol.</i> juill 2014;93(7):1201 6.	
<b>Maladie de Waldenström</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non concerné	Bilan initial des MW classiques / Suivi des complications associées à un excès des CLL	<input checked="" type="checkbox"/> Néphélométrie <input checked="" type="checkbox"/> Turbidimétrie <input type="checkbox"/> ELISA <input type="checkbox"/> Autres (merci de préciser) : L'ELISA est une technique alternative possible.  Quelle que soit la technique utilisée, les experts préconisent que suivi d'un patient se fasse avec le même couple réactif/automate	Importance de la toxicité intrinsèque des CLL sur les organes	Leleu X, Xie W, Bagshaw M, Banwait R, Leduc R, Roper N, <i>et al.</i> <i>The role of serum immunoglobulin free light chain in response and progression in waldenström macroglobulinemia.</i> <i>Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.</i> 1 mai 2011;17(9):3013 8.	

Pathologies potentielles identifiées	Réalisation du dosage des CLL	Finalité(s) clinique(s)	Technique(s) utilisée(s)	Argumentaire	Référence(s) bibliographique(s)	Commentaire éventuel
<b>Polyarthrite rhumatoïde</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non concerné	Les experts soulignent l'existence de rares prescriptions dans ce contexte, dont l'intérêt reste à démontrer			Absence de preuve avérée concernant l'apport du dosage des CLL dans ce contexte clinique	CLL polyclonales Biomarqueur de l'activité des Lymphocytes B maladies Auto et maladies chroniques inflammatoires
<b>Lupus érythémateux disséminé</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non concerné	Les experts soulignent l'existence de rares prescriptions dans ce contexte, dont l'intérêt reste à démontrer			Absence de preuve avérée concernant l'apport du dosage des CLL dans ce contexte clinique	CLL polyclonales
<b>Syndrome de Gougerot-Sjögren</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non concerné	Les experts soulignent l'existence de rares prescriptions dans ce contexte, dont l'intérêt reste à démontrer			Absence de preuve avérée concernant l'apport du dosage des CLL dans ce contexte clinique	CLL polyclonales
<b>Lymphome hodgkinien</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non concerné					
<b>Lymphome non hodgkinien</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non concerné	Lymphomes B sécrétant	<input checked="" type="checkbox"/> Néphélométrie <input checked="" type="checkbox"/> Turbidimétrie <input type="checkbox"/> ELISA <input type="checkbox"/> Autres (merci de préciser) : L'ELISA est une technique alternative possible.  Quelle que soit la technique utilisée, les experts préconisent que suivi d'un patient se fasse avec le même couple réactif/automate	Dosage des CLL au bilan initial	Absence de données	Lymphomes B sécrétant

Pathologies potentielles identifiées	Réalisation du dosage des CLL	Finalité(s) clinique(s)	Technique(s) utilisée(s)	Argumentaire	Référence(s) bibliographique(s)	Commentaire éventuel
<b>Leucémie lymphoïde chronique</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non concerné	Bilan initial voire suivi des LLC ? (hypothèse des experts : exploration d'une hypogammaglobulinémie fréquente dans ce contexte clinique)	<input checked="" type="checkbox"/> Néphélométrie <input checked="" type="checkbox"/> Turbidimétrie <input type="checkbox"/> ELISA <input type="checkbox"/> Autres (merci de préciser) : L'ELISA est une technique alternative possible. Quelle que soit la technique utilisée, les experts préconisent que suivi d'un patient se fasse avec le même couple réactif/automate		Absence de données	
<b>Sclérose en plaques</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non concerné				Demande des neurologues de mettre en place le dosage des CLL dans le LCR mais dosage non encore effectif : l'intérêt est alors de prendre en compte un index reposant sur les dosages des CLL dans le sang et dans le LCR.	
<b>Diabète de type 2</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non concerné	Les experts soulignent l'existence de rares prescriptions dans ce contexte, dont l'intérêt reste à démontrer			Absence de preuve avérée concernant l'apport du dosage des CLL dans ce contexte clinique	
<b>Porte d'entrée : Rhumatologie</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non concerné	Diagnostic différentiel entre une ostéoporose et une atteinte osseuse myélomateuse  Exclure un éventuel MM face à une douleur dorsale d'étiologie non identifiée	<input checked="" type="checkbox"/> Néphélométrie <input checked="" type="checkbox"/> Turbidimétrie <input type="checkbox"/> ELISA <input type="checkbox"/> Autres (merci de préciser) : L'ELISA est une technique alternative possible.  Quelle que soit la technique utilisée, les experts préconisent que suivi d'un patient se fasse avec le même couple réactif/automate	Cf MM.		

Pathologies potentielles identifiées	Réalisation du dosage des CLL	Finalité(s) clinique(s)	Technique(s) utilisée(s)	Argumentaire	Référence(s) bibliographique(s)	Commentaire éventuel
<b>Porte d'entrée : Néphrologie, IRA et IRC MGRS</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non concerné	Diagnostic d'exclusion d'une atteinte rénale aiguë ou chronique d'origine myélomateuse  Suivi des IRC	<input checked="" type="checkbox"/> Néphélométrie <input checked="" type="checkbox"/> Turbidimétrie <input type="checkbox"/> ELISA <input type="checkbox"/> Autres (merci de préciser) : L'ELISA est une technique alternative possible. Quelle que soit la technique utilisée, les experts préconisent que suivi d'un patient se fasse avec le même couple réactif/automate	Cf MM.		
<b>Porte d'entrée : SAU-Neurologie</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non concerné	Diagnostic d'exclusion d'une origine myélomateuse face à une fracture / tableau de compression médullaire Demandes du SAU Demandes de la neurologie	<input checked="" type="checkbox"/> Néphélométrie <input checked="" type="checkbox"/> Turbidimétrie <input type="checkbox"/> ELISA <input type="checkbox"/> Autres (merci de préciser) : L'ELISA est une technique alternative possible.  Quelle que soit la technique utilisée, les experts préconisent que suivi d'un patient se fasse avec le même couple réactif/automate	Cf MM.		

## Retour du CNP de neurologie

Pathologies potentielles identifiées	Réalisation du dosage des CLL	Finalité(s) clinique(s)	Technique(s) utilisée(s)	Argumentaire	Référence(s) bibliographique(s)	Commentaire éventuel
<b>Gammopathie monoclonale de signification indéterminée</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non concerné	Diagnostic Et éventuel suivi du traitement si mise en évidence Amylose (Cl ligne amylose)	<input type="checkbox"/> Néphélométrie <input checked="" type="checkbox"/> Turbidimétrie <input type="checkbox"/> ELISA <input type="checkbox"/> Autres (merci de préciser) :	Le dosage sera utile pour le neurologue en cas de neuropathie associée au MGUS pour évoquer une amylose	<p>5/ Itzykson R, Le Garff-Tavernier M, Katsahian S, Diemert MC, Musset L, Leblond V (2008). <i>Serum-free light chain elevation is associated with a shorter time to treatment in Waldenstrom's</i></p> <p>6/ <i>The role of serum immunoglobulin free light chain in response and progression in waldenstrom macroglobulinemia.</i></p> <p>Leleu X, Xie W, Bagshaw M, Banwait R, Leduc R, Roper N, Weller E, Ghobrial IM. Clin Cancer Res. 2011 May 1;17(9):3013-8. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2954. Epub 2011 Mar 17. PMID: 21415221 Clinical Trial.</p> <p>7/ [Evaluation of the clinical relevance of serum measurements of free-light chains in patients with multiple myeloma].</p> <p>Shimizu K, Itoh J, Sugiura I, Tsushita K, Kosugi H, Nagura E. Rinsho Ketsu-eki. 2006 Apr;47(4):303-9. PMID: 16715965 Japanese.</p>	Le dosage sera demandé par le neurologue au cas où les hématologues/internistes ne l'aurait pas encore réalisé
<b>Myélome multiple indolent</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input checked="" type="checkbox"/> Non concerné		<input type="checkbox"/> Néphélométrie <input type="checkbox"/> Turbidimétrie <input type="checkbox"/> ELISA <input type="checkbox"/> Autres (merci de préciser) :			

Pathologies potentielles identifiées	Réalisation du dosage des CLL	Finalité(s) clinique(s)	Technique(s) utilisée(s)	Argumentaire	Référence(s) bibliographique(s)	Commentaire éventuel
<b>Myélome multiple</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non concerné	Diagnostic Et éventuel suivi du traitement si mise en évidence Amylose (Cl ligne amylose)	<input type="checkbox"/> Néphélométrie <input checked="" type="checkbox"/> Turbidimétrie <input type="checkbox"/> ELISA <input type="checkbox"/> Autres (merci de préciser) :		<p>5/ Itzykson R, Le Garff-Tavernier M, Katsahian S, Diemert MC, Musset L, Leblond V (2008). <i>Serum-free light chain elevation is associated with a shorter time to treatment in Waldenstrom's</i></p> <p>6/ <i>The role of serum immunoglobulin free light chain in response and progression in waldenstrom macroglobulinemia.</i></p> <p>Leleu X, Xie W, Bagshaw M, Banwait R, Leduc R, Roper N, Weller E, Ghobrial IM. Clin Cancer Res. 2011 May 1;17(9):3013-8. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2954. Epub 2011 Mar 17. PMID: 21415221 Clinical Trial.</p> <p>7/ [Evaluation of the clinical relevance of serum measurements of free-light chains in patients with multiple myeloma].</p> <p>Shimizu K, Itoh J, Sugiura I, Tsushita K, Kosugi H, Nagura E. Rinsho Ketsu-eki. 2006 Apr;47(4):303-9. PMID: 16715965 Japanese.</p>	Le dosage sera demandé par le neurologue au cas où les hématologues/internistes ne l'ait pas encore demandé
<b>Amylose AL</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non concerné	Diagnostic et Suivi de la réponse thérapeutique	<input type="checkbox"/> Néphélométrie <input checked="" type="checkbox"/> Turbidimétrie <input type="checkbox"/> ELISA <input type="checkbox"/> Autres (merci de préciser) :		<p>1/ <i>Diagnosis of paraproteinemic neuropathy: Room for improvement.</i></p> <p>Karam C, Moshe-Lilie O, Chahin N, Ragole T, Medvedova E, Silbermann R. J Neurol Sci. 2020 Aug 15;415:116902. doi: 10.1016/j.jns.2020.116902. Epub 2020 May 18. PMID: 32497875</p> <p>2/ <i>Neuropathy associated with IgA</i></p>	

Pathologies potentielles identifiées	Réalisation du dosage des CLL	Finalité(s) clinique(s)	Technique(s) utilisée(s)	Argumentaire	Référence(s) bibliographique(s)	Commentaire éventuel
					<p><i>monoclonal Gammopathy. A harbinger of AL amyloidosis.</i></p> <p>Chompoopong P, Almarwani B, Katirji B. <i>J Neurol Sci.</i> 2021 Mar 15;422:117336. doi: 10.1016/j.jns.2021.117336. Epub 2021 Feb 6. PMID: 33578240</p> <p>3/ <i>Light-chain (AL) amyloidosis: diagnosis and treatment.</i></p> <p>Santhorawala V. <i>Clin J Am Soc Nephrol.</i> 2006 Nov;1(6):1331-41. doi: 10.2215/CJN.02740806. Epub 2006 Oct 11. PMID: 17699366</p> <p>4/ <i>[New elements in the diagnosis and the treatment of primary AL amyloid polyneuropathy and neuropathy due to POEMS syndrome].</i></p> <p>Adams D, Lozeron P, Theaudin M, Ribrag V, Bourhis JH, Lacroix C. <i>Rev Neurol (Paris).</i> 2011 Jan;167(1):57-63. doi: 10.1016/j.neurol.2010.07.042. Epub 2010 Dec 28. PMID: 21190703 Review.</p>	
<b>Plasmocytome solitaire</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input checked="" type="checkbox"/> Non concerné		<input type="checkbox"/> Néphélométrie <input type="checkbox"/> Turbidimétrie <input type="checkbox"/> ELISA <input type="checkbox"/> Autres (merci de préciser) :			
<b>Maladies de dépôt de chaînes légères libres</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input checked="" type="checkbox"/> Non concerné		<input type="checkbox"/> Néphélométrie <input type="checkbox"/> Turbidimétrie <input type="checkbox"/> ELISA <input type="checkbox"/> Autres (merci de préciser) :			
<b>POEMS</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non concerné	Orientation diagnostique Et suivi post traitement	<input type="checkbox"/> Néphélométrie <input checked="" type="checkbox"/> Turbidimétrie <input type="checkbox"/> ELISA		1/ <i>Diagnosis of paraproteinemic neuropathy: Room for improvement.</i>	Diagnostic évoqué sur une neuropathie ou surtout une

Pathologies potentielles identifiées	Réalisation du dosage des CLL	Finalité(s) clinique(s)	Technique(s) utilisée(s)	Argumentaire	Référence(s) bibliographique(s)	Commentaire éventuel
			<input type="checkbox"/> Autres (merci de préciser) :		<p>Karam C, Moshe-Lilie O, Chahin N, Ragole T, Medvedova E, Silbermann R. <i>J Neurol Sci</i>. 2020 Aug 15;415:116902. doi: 10.1016/j.jns.2020.116902. Epub 2020 May 18. PMID: 32497875</p> <p>4/ [New elements in the diagnosis and the treatment of primary AL amyloid polyneuropathy and neuropathy due to POEMS syndrome].</p> <p>Adams D, Lozeron P, Theaudin M, Ribrag V, Bourhis JH, Lacroix C. <i>Rev Neurol (Paris)</i>. 2011 Jan;167(1):57-63. doi: 10.1016/j.neurol.2010.07.042. Epub 2010 Dec 28. PMID: 21190703 Review.</p>	polyradiculonévrite associée à une élévation chaîne Lambda
<b>Maladie de Waldenström</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non concerné	Orientation diagnostique et surveillance post traitement en cas d'amylose (cf ligne amylose)	<input type="checkbox"/> Néphélométrie <input checked="" type="checkbox"/> Turbidimétrie <input type="checkbox"/> ELISA <input type="checkbox"/> Autres (merci de préciser) :	L'orientation diagnostique vise à évoquer une amylose en cas de neuropathie associée à la MIE de W	<p>5/ Itzykson R, Le Garff-Tavernier M, Katsahian S, Diemert MC, Musset L, Leblond V (2008). <i>Serum-free light chain elevation is associated with a shorter time to treatment in Waldenström's</i></p> <p>6/ <i>The role of serum immunoglobulin free light chain in response and progression in waldenstrom macroglobulinemia.</i></p> <p>Leleu X, Xie W, Bagshaw M, Banwait R, Leduc R, Roper N, Weller E, Ghobrial IM. <i>Clin Cancer Res</i>. 2011 May 1;17(9):3013-8. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2954. Epub 2011 Mar 17. PMID: 21415221 Clinical Trial.</p>	Le dosage sera demandé par le neurologue au cas où les hématologues/internistes ne l'ait pas encore demandé

Pathologies potentielles identifiées	Réalisation du dosage des CLL	Finalité(s) clinique(s)	Technique(s) utilisée(s)	Argumentaire	Référence(s) bibliographique(s)	Commentaire éventuel
					7/ [Evaluation of the clinical relevance of serum measurements of free-light chains in patients with multiple myeloma]. Shimizu K, Itoh J, Sugiura I, Tsushita K, Kosugi H, Nagura E. Rinsho Ketsu-eki. 2006 Apr;47(4):303-9. PMID: 16715965 Japanese.	
<b>Polyarthrite rhumatoïde</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input checked="" type="checkbox"/> Non concerné		<input type="checkbox"/> Néphélométrie <input type="checkbox"/> Turbidimétrie <input type="checkbox"/> ELISA <input type="checkbox"/> Autres (merci de préciser) :			
<b>Lupus érythémateux disséminé</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input checked="" type="checkbox"/> Non concerné		<input type="checkbox"/> Néphélométrie <input type="checkbox"/> Turbidimétrie <input type="checkbox"/> ELISA <input type="checkbox"/> Autres (merci de préciser) :			
<b>Syndrome de Gougerot-Sjögren</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input checked="" type="checkbox"/> Non concerné		<input type="checkbox"/> Néphélométrie <input type="checkbox"/> Turbidimétrie <input type="checkbox"/> ELISA <input type="checkbox"/> Autres (merci de préciser) :			
<b>Lymphome hodgkinien</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input checked="" type="checkbox"/> Non concerné		<input type="checkbox"/> Néphélométrie <input type="checkbox"/> Turbidimétrie <input type="checkbox"/> ELISA <input type="checkbox"/> Autres (merci de préciser) :			
<b>Lymphome non hodgkinien</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input checked="" type="checkbox"/> Non concerné		<input type="checkbox"/> Néphélométrie <input type="checkbox"/> Turbidimétrie <input type="checkbox"/> ELISA <input type="checkbox"/> Autres (merci de préciser) :			

Pathologies potentielles identifiées	Réalisation du dosage des CLL	Finalité(s) clinique(s)	Technique(s) utilisée(s)	Argumentaire	Référence(s) bibliographique(s)	Commentaire éventuel
<b>Leucémie lymphoïde chronique</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input checked="" type="checkbox"/> Non concerné		<input type="checkbox"/> Néphélométrie <input type="checkbox"/> Turbidimétrie <input type="checkbox"/> ELISA <input type="checkbox"/> Autres (merci de préciser) :			
<b>Sclérose en plaques</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non concerné		<input type="checkbox"/> Néphélométrie <input type="checkbox"/> Turbidimétrie <input type="checkbox"/> ELISA <input type="checkbox"/> Autres (merci de préciser) :			Actuellement ce dosage n'est réalisé qu'à titre de RECHERCHE et uniquement dans le LCR
<b>Diabète de type 2</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input checked="" type="checkbox"/> Non concerné		<input type="checkbox"/> Néphélométrie <input type="checkbox"/> Turbidimétrie <input type="checkbox"/> ELISA <input type="checkbox"/> Autres (merci de préciser) :			
<b>Autres (merci de préciser) : Neuropathie périphérique évolutive</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non concerné	Orientation diagnostique	<input type="checkbox"/> Néphélométrie <input checked="" type="checkbox"/> Turbidimétrie <input type="checkbox"/> ELISA <input type="checkbox"/> Autres (merci de préciser) :		<i>1/ Diagnosis of paraproteinemic neuropathy: Room for improvement.</i> Karam C, Moshe-Lilie O, Chahin N, Ragole T, Medvedova E, Silbermann R. <i>J Neurol Sci.</i> 2020 Aug 15;415:116902. doi: 10.1016/j.jns.2020.116902. Epub 2020 May 18. PMID: 32497875	Le dosage n'est effectué qu'après négativité du bilan de première ligne et en cas d'évolutivité de la neuropathie

## Retour du CNP de rhumatologie

Pathologies potentielles identifiées	Réalisation du dosage des CLL	Finalité(s) clinique(s)	Technique(s) utilisée(s)	Argumentaire	Référence(s) bibliographique(s)	Commentaire éventuel
Gammopathie monoclonale de signification indéterminée	<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non concerné	<p>Diagnostic et suivi en cas de GMSI à chaînes légères</p> <p>Prédiction du risque de progression vers un myélome multiple</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Néphélométrie <input checked="" type="checkbox"/> Turbidimétrie <input type="checkbox"/> ELISA <input type="checkbox"/> Autres (merci de préciser) :		<p>Rajkumar SV <i>et al.</i> Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. <i>Blood</i> 2005 ; 106 : 812-17.</p> <p>Go RS <i>et al.</i> How I manage monoclonal gammopathy of undetermined significance. <i>Blood</i> 2018 ; 131 : 163-73.</p> <p>Rajkumar SV <i>et al.</i> International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma <i>Lancet Oncol</i> 2014, 15, e538-48</p>	

Pathologies potentielles identifiées	Réalisation du dosage des CLL	Finalité(s) clinique(s)	Technique(s) utilisée(s)	Argumentaire	Référence(s) bibliographique(s)	Commentaire éventuel
<b>Myélome multiple indolent</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non concerné	Pour le diagnostic et pour le risque de progression vers un myélome requérant un traitement antitumoral (ratio CLLi / CLLni > 100)	<input checked="" type="checkbox"/> Néphélométrie <input checked="" type="checkbox"/> Turbidimétrie <input type="checkbox"/> ELISA <input checked="" type="checkbox"/> Autres (merci de préciser) :		Rajkumar SV <i>et al.</i> <i>International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol</i> 2014, 15, e538-48  Larsen JT <i>et al.</i> <i>Serum free light chain ratio as a biomarker for high-risk smoldering multiple myeloma. Leukemia</i> 2013 ; 27 : 941-46.  Dispenzieri A <i>et al.</i> <i>Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. Blood</i> 2008 ; 111 : 785-89.	
<b>Myélome multiple</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non concerné	<b>Diagnostic :</b> - myélome chaîne légères - myélome non sécrétant - myélome avec pic mais sans critère CRAB  <b>Suivi</b> pour la réponse au traitement	<input checked="" type="checkbox"/> Néphélométrie <input checked="" type="checkbox"/> Turbidimétrie <input type="checkbox"/> ELISA <input type="checkbox"/> Autres (merci de préciser) :		Rajkumar SV <i>et al.</i> <i>International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol</i> 2014, 15, e538-48  Dejoie T <i>et al.</i> <i>Serum free light chains, not urine specimens,</i>	

Pathologies potentielles identifiées	Réalisation du dosage des CLL	Finalité(s) clinique(s)	Technique(s) utilisée(s)	Argumentaire	Référence(s) bibliographique(s)	Commentaire éventuel
					<i>should be used to evaluate response in light-chain multiple myeloma. Blood 2016 ; 128 : 2941-2948.</i>	
<b>Amylose AL</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input checked="" type="checkbox"/> Non concerné		<input type="checkbox"/> Néphélémétrie <input type="checkbox"/> Turbidimétrie <input type="checkbox"/> ELISA <input type="checkbox"/> Autres (merci de préciser) :			
<b>Plasmocytome solitaire</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non concerné	<b>Suivi</b> : pour le risque de progression vers un myélome	<input checked="" type="checkbox"/> Néphélémétrie <input checked="" type="checkbox"/> Turbidimétrie <input type="checkbox"/> ELISA <input type="checkbox"/> Autres (merci de préciser) :		Dingli D <i>et al. Immunoglobulin free light chains and solitary plasmocytoma of bone. Blood 2006 ; 108 : 1979-83.</i>  Rajkumar SV <i>et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol 2014, 15, e538-48</i>	
<b>Maladies de dépôt de chaînes légères libres</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input checked="" type="checkbox"/> Non concerné		<input type="checkbox"/> Néphélémétrie <input type="checkbox"/> Turbidimétrie <input type="checkbox"/> ELISA <input type="checkbox"/> Autres (merci de préciser) :			
<b>POEMS</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non concerné	Peu de données concernant l'intérêt pour le diagnostic de ce syndrome	<input type="checkbox"/> Néphélémétrie <input type="checkbox"/> Turbidimétrie <input type="checkbox"/> ELISA <input type="checkbox"/> Autres (merci de préciser) :		Dispenzieri A. <i>POEMS syndrome : 2021 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol 2017 ; 92 : 814-29</i>	

Pathologies potentielles identifiées	Réalisation du dosage des CLL	Finalité(s) clinique(s)	Technique(s) utilisée(s)	Argumentaire	Référence(s) bibliographique(s)	Commentaire éventuel
					Altinier S <i>et al.</i> <i>Free light chains and heavy/light chains in monitoring POEMS patients.</i> <i>Clin Chem Lab Med.</i> 2016 ;54 : 1065-71.	
<b>Maladie de Waldenström</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input checked="" type="checkbox"/> Non concerné		<input type="checkbox"/> Néphélométrie <input type="checkbox"/> Turbidimétrie <input type="checkbox"/> ELISA <input type="checkbox"/> Autres (merci de préciser) :			
<b>Polyarthrite rhumatoïde</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non concerné	Quelques données concernant l'intérêt d'un dosage de chaînes légères libres comme marqueur d'activité et de réponse au rituximab	<input type="checkbox"/> Néphélométrie <input type="checkbox"/> Turbidimétrie <input type="checkbox"/> ELISA <input type="checkbox"/> Autres (merci de préciser) :	Augmentation polyclonale des CLL dans des pathologies auto-immunes liée à une activation des lymphocytes B	Gottenberg JE <i>et al.</i> <i>Serum immunoglobulin free light assessment in rheumatoid arthritis and primary Sjogren's syndrome.</i> <i>Ann Rheum Dis</i> 2007 ; 66 : 23-7.  Kormelink TG <i>et al.</i> <i>Decrease in immunoglobulin free light chains in patients with rheumatoid arthritis upon rituximab (anti-CD20) treatment correlates with decrease in disease activity.</i> <i>Ann Rheum Dis</i> 2010 ; 69 : 2137-44.  Napodano C <i>et al.</i> <i>Free light chains and autoimmunity.</i> <i>Autoimmun Rev</i> 2019 ; 18 : 484-92.	À évaluer dans d'autres études prospectives

Pathologies potentielles identifiées	Réalisation du dosage des CLL	Finalité(s) clinique(s)	Technique(s) utilisée(s)	Argumentaire	Référence(s) bibliographique(s)	Commentaire éventuel
<b>Lupus érythémateux disséminé</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non concerné	Quelques données concernant l'intérêt d'un dosage de chaînes légères libres comme marqueur d'activité et de réponse au rituximab	<input type="checkbox"/> Néphélométrie <input type="checkbox"/> Turbidimétrie <input type="checkbox"/> ELISA <input type="checkbox"/> Autres (merci de préciser) :		Aggarwal R <i>et al.</i> Serum free light chains as biomarkers for systemic lupus erythematosus disease activity. <i>Arthritis Care Res</i> 2011 ; 63 : 891-8.	Intérêt du dosage pour le suivi de l'activité du lupus à évaluer dans d'autres études prospectives
<b>Syndrome de Gougerot-Sjögren</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non concerné	<p>Quelques données concernant l'intérêt d'un dosage de chaînes légères libres comme marqueur d'activité et réponse au traitement.</p> <p>Quelques études également mesurant les CLL salivaires</p>	<input type="checkbox"/> Néphélométrie <input type="checkbox"/> Turbidimétrie <input type="checkbox"/> ELISA <input type="checkbox"/> Autres (merci de préciser) :	Quelques données concernant l'intérêt d'un dosage de chaînes légères libres comme marqueur d'activité et réponse au traitement.	<p>Gottenberg JE <i>et al.</i> Serum immunoglobulin free light assessment in rheumatoid arthritis and primary Sjogren's syndrome. <i>Ann Rheum Dis</i> 2007 ; 66 : 23-7.</p> <p>Verstappen GM <i>et al.</i> Serum immunoglobulin free light chains are sensitive biomarkers for monitoring disease activity and treatment response in primary Sjogren's syndrome. <i>Rheumatol</i> 2018 ; 57 : 1812-21.</p> <p>Sandhya P <i>et al.</i> Diagnostic accuracy of salivary and serum-free light chain assays in primary Sjogren's syndrome : a pilot study. <i>Int J Rheum Dis</i> 2017 ; 20 : 760-6.</p>	

Pathologies potentielles identifiées	Réalisation du dosage des CLL	Finalité(s) clinique(s)	Technique(s) utilisée(s)	Argumentaire	Référence(s) bibliographique(s)	Commentaire éventuel
					Sandhya P <i>et al.</i> Salivary free light chains ans salivary immunoglobulins as potential non-invasive biomarkers in in primary Sjögren's syndrome . <i>Int J Rheum Dis</i> 2022 ; 25 : 61-9.	
<b>Lymphome hodgkinien</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input checked="" type="checkbox"/> Non concerné		<input type="checkbox"/> Néphélométrie <input type="checkbox"/> Turbidimétrie <input type="checkbox"/> ELISA <input type="checkbox"/> Autres (merci de préciser) :			
<b>Lymphome non hodgkinien</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input checked="" type="checkbox"/> Non concerné		<input type="checkbox"/> Néphélométrie <input type="checkbox"/> Turbidimétrie <input type="checkbox"/> ELISA <input type="checkbox"/> Autres (merci de préciser) :			
<b>Leucémie lymphoïde chronique</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input checked="" type="checkbox"/> Non concerné		<input type="checkbox"/> Néphélométrie <input type="checkbox"/> Turbidimétrie <input type="checkbox"/> ELISA <input type="checkbox"/> Autres (merci de préciser) :			
<b>Sclérose en plaques</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input checked="" type="checkbox"/> Non concerné		<input type="checkbox"/> Néphélométrie <input type="checkbox"/> Turbidimétrie <input type="checkbox"/> ELISA <input type="checkbox"/> Autres (merci de préciser) :			
<b>Diabète de type 2</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input checked="" type="checkbox"/> Non concerné		<input type="checkbox"/> Néphélométrie <input type="checkbox"/> Turbidimétrie <input type="checkbox"/> ELISA <input type="checkbox"/> Autres (merci de préciser) :			
<b>Autres (merci de préciser) :</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non concerné		<input type="checkbox"/> Néphélométrie <input type="checkbox"/> Turbidimétrie <input type="checkbox"/> ELISA <input type="checkbox"/> Autres (merci de préciser) :			

## Retour du CNP de néphrologie

Pathologies potentielles identifiées	Réalisation du dosage des CLL	Finalité(s) clinique(s)	Technique(s) utilisée(s)	Argumentaire	Référence(s) bibliographique(s)	Commentaire éventuel
<b>Gamma-pathie monoclonale de signification indéterminée</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non concerné <sup>13</sup>	- Stratification du risque d'évolution vers un myélome symptomatique - Dépistage précoce des gammopathies monoclonales de signification clinique (MGCS) et de signification rénale (MGRS), et en particulier de l'amylose AL - Dépistage de la progression hématologique vers un myélome	<input checked="" type="checkbox"/> Néphélométrie <input type="checkbox"/> Turbidimétrie <input type="checkbox"/> ELISA <input type="checkbox"/> Autres (merci de préciser) :	<p>Le dosage des CL libres sériques est proposé par la plupart des sociétés savantes pour évaluer le risque d'évolution des MGUS vers un myélome</p> <p>Le diagnostic de l'amylose AL est souvent trop tardif, avec 40 % des patients diagnostiqués 1 an après le début des symptômes et 30 % avec une atteinte d'organe avancée et irréversible, (notamment cardiopathie Mayo Clinic stade 3b, associée à une survie de moins de 6 mois en dépit d'une prise en charge optimale)</p>	<p>Rajkumar SV, <i>et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. Blood.</i> 2005 Aug 1; 106 (3) : 812-7.</p> <p>Kyle RA, <i>et al; International Myeloma Working Group. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. Leukemia.</i> 2010 Jun;24(6):1121-7.</p> <p>Maciocia N, <i>et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering myeloma (SMM): a practical guide to management. Hematol Oncol.</i> 2017 Dec ;35 (4) : 432-439.</p> <p>Go RS, Rajkumar SV. <i>How I manage monoclonal gammopathy of undetermined significance. Blood.</i> 2018 Jan 11;131 (2) :163-173.</p> <p>Bergstrom DJ, Kotb R, Louzada ML, Sutherland HJ, Tavoularis S, Venner</p>	<p>L'incorporation du dosage des CL libres sériques dans la surveillance des MGUS (en complément de la protéinurie et du dosage de NTproBNP) permettrait d'améliorer le dépistage précoce des MGCS et MGRS, notamment de l'amylose AL, où le retard diagnostique est associé à une perte de chance et à une diminution de l'espérance de vie en cas d'atteinte d'organe (cardiaque notamment) avancée</p>

<sup>13</sup> La maladie ne relève pas dans la spécialité de l'organisme répondant.

Pathologies potentielles identifiées	Réalisation du dosage des CLL	Finalité(s) clinique(s)	Technique(s) utilisée(s)	Argumentaire	Référence(s) bibliographique(s)	Commentaire éventuel
					<p>CP; <i>Myeloma Canada Research Network Consensus Guideline Consortium. Consensus Guidelines on the Diagnosis of Multiple Myeloma and Related Disorders: Recommendations of the Myeloma Canada Research Network Consensus Guideline Consortium. Clin Lymphoma Myeloma Leuk.</i> 2020 Jul; 20(7) : e352-e367.</p> <p>Palladini G, Merlini G. <i>What is new in diagnosis and management of light chain amyloidosis? Blood.</i> 2016 Jul 14;128(2):159-68.</p>	
<b>Myélome multiple indolent</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non concerné	Diagnostic et identification du risque de progression	<input checked="" type="checkbox"/> Néphélométrie <input type="checkbox"/> Turbidimétrie <input type="checkbox"/> ELISA <input type="checkbox"/> Autres (merci de préciser) :	Le dosage des CL libres sériques fait partie des critères « SLIM CRAB » différenciant les MM indolents des MM symptomatiques	<p>Larsen JT, Kumar SK, Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, Rajkumar SV. <i>Serum free light chain ratio as a biomarker for high-risk smoldering multiple myeloma. Leukemia.</i> 2013; 27(4):941–946.</p> <p>Ghobrial IM, Landgren O. <i>How I treat smoldering multiple myeloma. Blood.</i> 2014 Nov 27;124(23):3380-8.</p>	Un ratio de CL $\geq 100$ (si $\kappa$ impliquée) or $< 0,01$ (si $\lambda$ impliquée) est un des critères définissant les MM indolents à haut risque
<b>Myélome multiple</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non concerné	Diagnostic et évaluation de la réponse hématologique au traitement, dépistage des rechutes	<input checked="" type="checkbox"/> Néphélométrie <input type="checkbox"/> Turbidimétrie <input type="checkbox"/> ELISA <input type="checkbox"/> Autres (merci de préciser) :	<p>Le dosage des CL libres fait partie des critères diagnostiques et de réponse hématologique, selon l'IMWG.</p> <p>Il est par ailleurs indispensable à l'évaluation de l'efficacité de la chimiothérapie chez les patients avec une néphropathie à cylindres myéломateux (principale cause</p>	<p>Rajkumar, S.V., <i>et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol,</i> 2014; 15, e538–e548.</p> <p>Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, Munshi N, Lonial S, Bladé J, Mateos MV, <i>et al.</i></p>	Le dosage des CL libres sériques est indispensable à l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie chez les patients avec une néphropathie à cylindres myéломateux. L'obtention d'une VGPR ( $\geq 90$ % réduction de la CL impliquée) chez les patients non dialysés, ou d'un taux de CL impliquée $< 500$ mg/l chez les

Pathologies potentielles identifiées	Réalisation du dosage des CLL	Finalité(s) clinique(s)	Technique(s) utilisée(s)	Argumentaire	Référence(s) bibliographique(s)	Commentaire éventuel
				d'insuffisance rénale sévère dans le MM, associée à une morbi-mortalité importante)	<p><i>International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. Lancet Oncol. 2016 Aug;17(8):e328-e346.</i></p> <p><i>Bridoux F, et al. Randomized Trial Comparing Double Versus Triple Bortezomib-Based Regimen in Patients With Multiple Myeloma and Acute Kidney Injury Due to Cast Nephropathy. J Clin Oncol. 2020 Aug 10;38(23):2647-2657.</i></p> <p><i>Bridoux F, et al. Effect of High-Cutoff Hemodialysis vs Conventional Hemodialysis on Hemodialysis Independence Among Patients With Myeloma Cast Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017 Dec 5;318(21):2099-2110.</i></p>	patients dialysés sont des facteurs prédictifs indépendants de la réponse rénale et constituent les cibles du traitement (Bridoux F, et al. JAMA 2017 ; Bridoux F, et al. J Clin Oncol 2020)
<b>Amylose AL</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non concerné	Diagnostic, évaluation de l'efficacité du traitement et dépistage des rechutes	<input checked="" type="checkbox"/> Néphélométrie <input type="checkbox"/> Turbidimétrie <input type="checkbox"/> ELISA <input type="checkbox"/> Autres (merci de préciser) :	Le dosage des CL libres est nécessaire au diagnostic mais surtout à l'évaluation de la réponse hématologique et au dépistage des rechutes. L' <i>International Society of Amyloidosis (ISA)</i> a défini des critères internationaux de réponse hématologique basés sur le dosage sérique de la CL impliquée. Plus la réponse hématologique est profonde, et meilleure est la survie globale. Les dernières recommandations de l'ISA et de la	<p><i>Wechalekar AD, et al. Guidelines for non-transplant chemotherapy for treatment of systemic AL amyloidosis: EHA-ISA working group. Amyloid. 2022 Jul 15: 1-15.</i></p> <p><i>Palladini G, Merlini G. How I treat AL amyloidosis. Blood. 2022 May 12; 139 (19) :2918-2930.</i></p>	Le remboursement du dosage de CL libres réalisé en laboratoire de ville permettrait de simplifier et d'améliorer considérablement le suivi des patients atteints de MGRS et MGCS, dont l'amylose AL, en évitant des consultations hospitalières systématiques

Pathologies potentielles identifiées	Réalisation du dosage des CLL	Finalité(s) clinique(s)	Technique(s) utilisée(s)	Argumentaire	Référence(s) bibliographique(s)	Commentaire éventuel
				European Hematologic Association (EHA) préconisent l'obtention d'une réponse hématologique complète (CR) définie par un taux de CL impliquée (iFLC) < 20 mg/L ou une différence entre la concentration de la iFLC et l'autre isotype (dFLC) < 10 mg/L. La surveillance des CL libres sériques doit être au moins mensuelle, puis trimestrielle après obtention de la meilleure réponse hématologique	Palladini G, Milani P, Merlini G. <i>Management of AL amyloidosis in 2020. Blood.</i> 2020 Dec 3; 136(23) : 2620-2627.  Milani P, et al. <i>Indicators of profound hematologic response in AL amyloidosis: complete response remains the goal of therapy. Blood Cancer J.</i> 2020 Sep 1; 10(8):90.	
<b>Plasmocytome solitaire</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input checked="" type="checkbox"/> Non concerné		<input type="checkbox"/> Néphélométrie <input type="checkbox"/> Turbidimétrie <input type="checkbox"/> ELISA <input type="checkbox"/> Autres (merci de préciser) :			
<b>Maladies de dépôt de chaînes légères libres</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non concerné	Diagnostic, évaluation de l'efficacité du traitement et dépistage des rechutes	<input checked="" type="checkbox"/> Néphélométrie <input type="checkbox"/> Turbidimétrie <input type="checkbox"/> ELISA <input type="checkbox"/> Autres (merci de préciser) :	L'obtention d'une très bonne réponse partielle (VGPR) définie soit par une réduction du taux de la CL impliquée ≥ 90 % ou une dFLC < 40 mg/l, est un facteur pronostique indépendant de la survie rénale et globale dans les maladies de dépôts d'immunoglobulines monoclonales (LCDD, HCDD, LHCDD)	Sayed RH, et al. <i>Natural history and outcome of light chain deposition disease. Blood.</i> 2015 Dec 24;126(26):2805-10.  Kourelis TV, et al. <i>Outcomes of patients with renal monoclonal immunoglobulin deposition disease. Am J Hematol.</i> 2016 Nov;91(11) :1123-1128.  Ziogas DC, et al. <i>Hematologic and renal improvement of monoclonal immunoglobulin deposition disease after treatment with bortezomib-based regimens. Leuk Lymphoma.</i> 2017 Aug;58(8):1832-1839.	Le remboursement du dosage de CL libres réalisé en laboratoire de ville permettrait de simplifier et d'améliorer considérablement le suivi des patients atteints de MGRS et MGCS, dont les maladies de dépôts d'Ig monoclonales, en évitant des consultations hospitalières systématiques

Pathologies potentielles identifiées	Réalisation du dosage des CLL	Finalité(s) clinique(s)	Technique(s) utilisée(s)	Argumentaire	Référence(s) bibliographique(s)	Commentaire éventuel
					Joly F, et al. <i>Randall-type monoclonal immunoglobulin deposition disease: novel insights from a nationwide cohort study. Blood.</i> 2019 Feb 7;133(6):576-587.	
<b>POEMS</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non concerné	Diagnostic, évaluation de l'efficacité du traitement et dépistage des rechutes	<input checked="" type="checkbox"/> Néphélométrie <input type="checkbox"/> Turbidimétrie <input type="checkbox"/> ELISA <input type="checkbox"/> Autres (merci de préciser) :	<p>Le syndrome POEMS est induit par une chaîne légère monoclonale presque toujours lambda (et restreinte aux sous-groupes IGLV1-40 et IGLV1-44) produite par un clone plasmocytaire</p> <p>Bien que le rapport kappa/lambda soit souvent normal chez les patients atteints de POEMS, la valeur absolue de la concentration de CL lambda est corrélée à l'évolution clinique</p>	<p>Bender S, et al. <i>Immunoglobulin variable domain high-throughput sequencing reveals specific novel mutational patterns in POEMS syndrome. Blood.</i> 2020 May 14;135 (20) :1750-1758.</p> <p>Stankowski-Drengler T. et al. <i>Serum immunoglobulin free light chain measurements and heavy chain isotype usage provide insight into disease biology in patients with POEMS syndrome. Am J Hematol.</i> 2010 Jun;85(6):431-4.</p>	Le remboursement du dosage de CL libres réalisé en laboratoire de ville permettrait de simplifier et d'améliorer considérablement le suivi des patients atteints de MGRS et MGCS, dont le syndrome POEMS, en évitant des consultations hospitalières systématiques
<b>Maladie de Waldenström</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input checked="" type="checkbox"/> Non concerné		<input type="checkbox"/> Néphélométrie <input type="checkbox"/> Turbidimétrie <input type="checkbox"/> ELISA <input type="checkbox"/> Autres (merci de préciser) :			
<b>Polyarthrite rhumatoïde</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input checked="" type="checkbox"/> Non concerné		<input type="checkbox"/> Néphélométrie <input type="checkbox"/> Turbidimétrie <input type="checkbox"/> ELISA <input type="checkbox"/> Autres (merci de préciser) :			

Pathologies potentielles identifiées	Réalisation du dosage des CLL	Finalité(s) clinique(s)	Technique(s) utilisée(s)	Argumentaire	Référence(s) bibliographique(s)	Commentaire éventuel
Lupus érythémateux disséminé	<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non concerné		<input type="checkbox"/> Néphélométrie <input type="checkbox"/> Turbidimétrie <input type="checkbox"/> ELISA <input type="checkbox"/> Autres (merci de préciser) :			Pas d'intérêt du dosage de CL libres sériques pour le diagnostic et le suivi des néphrites lupiques
Syndrome de Gougerot-Sjögren	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input checked="" type="checkbox"/> Non concerné		<input type="checkbox"/> Néphélométrie <input type="checkbox"/> Turbidimétrie <input type="checkbox"/> ELISA <input type="checkbox"/> Autres (merci de préciser) :			
Lymphome hodgkinien	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input checked="" type="checkbox"/> Non concerné		<input type="checkbox"/> Néphélométrie <input type="checkbox"/> Turbidimétrie <input type="checkbox"/> ELISA <input type="checkbox"/> Autres (merci de préciser) :			
Lymphome non hodgkinien	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input checked="" type="checkbox"/> Non concerné		<input type="checkbox"/> Néphélométrie <input type="checkbox"/> Turbidimétrie <input type="checkbox"/> ELISA <input type="checkbox"/> Autres (merci de préciser) :			
Leucémie lymphoïde chronique	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input checked="" type="checkbox"/> Non concerné		<input type="checkbox"/> Néphélométrie <input type="checkbox"/> Turbidimétrie <input type="checkbox"/> ELISA			

Pathologies potentielles identifiées	Réalisation du dosage des CLL	Finalité(s) clinique(s)	Technique(s) utilisée(s)	Argumentaire	Référence(s) bibliographique(s)	Commentaire éventuel
			<input type="checkbox"/> Autres (merci de préciser) :			
<b>Sclérose en plaques</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input checked="" type="checkbox"/> Non concerné		<input type="checkbox"/> Néphélométrie <input type="checkbox"/> Turbidimétrie <input type="checkbox"/> ELISA <input type="checkbox"/> Autres (merci de préciser) :			
<b>Diabète de type 2</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non concerné		<input type="checkbox"/> Néphélométrie <input type="checkbox"/> Turbidimétrie <input type="checkbox"/> ELISA <input type="checkbox"/> Autres (merci de préciser) :			Pas d'intérêt du dosage de CL libres sériques pour le diagnostic et le suivi des néphropathies diabétiques
<b>Autres (merci de préciser) :</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non concerné	Diagnostic et suivi des MGRS et MGCS induites par une CL monoclonale (syndrome de Fanconi, PGNMID à CL...)	<input checked="" type="checkbox"/> Néphélométrie <input type="checkbox"/> Turbidimétrie <input type="checkbox"/> ELISA <input type="checkbox"/> Autres (merci de préciser) :	Idem Amylose AL et LCDD Le suivi biologique de la CL impliquée oriente le diagnostic est nécessaire à l'évaluation de l'efficacité de la chimiothérapie et au dépistage précoce des rechutes	Vignon M. <i>et al. Current anti-myeloma therapies in renal manifestations of monoclonal light chain-associated Fanconi syndrome: a retrospective series of 49 patients. Leukemia.</i> 2017 Jan;31(1): 123 - 129.  Nasr SH, <i>et al. Light chain only variant of proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits is associated with a high detection rate of the pathogenic plasma cell clone. Kidney Int.</i> 2020 Mar;97(3):589-601.	Le remboursement du dosage de CL libres réalisé en laboratoire de ville permettrait de simplifier et d'améliorer considérablement le suivi des patients atteints de MGRS et MGCS, en évitant des consultations hospitalières systématiques

### Annexe 3. Indications retenues à la suite des retours des parties prenantes et de l'analyse préliminaire de la littérature scientifique

Tableau 4 : Indications retenues dans la présente évaluation

Indications incluses dans ce travail	Nombre de réponses des parties prenantes sur l'utilisation ou non du dosage sérique des CLL dans le cadre du soin courant en France	Littérature scientifique (recommandations de bonnes pratiques)
Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI)	Oui, 5 sur 5 réponses (100 % accord)	<b>Paramètre diagnostique</b> : IMWG, 2014 (5) ; NICE, 2016 (42) ; MCRN, 2020 (36) <b>Paramètre pronostique</b> : IMWG, 2009 (30) ; MCRN, 2020 (36) ; NCCN, 2023 (32)
Myélome multiple indolent	Oui, 4 sur 4 réponses (100 % accord)	<b>Paramètre diagnostique</b> : IMWG, 2014 (5) ; et MCRN, 2020 (36) <b>Paramètre pronostique</b> : IMWG, 2009 (30) ; MCRN, 2020 (36) ; NCCN, 2023 (32)
Myélome multiple	Oui, 5 sur 5 réponses (100 % accord)	<b>Paramètre diagnostique</b> : IMWG, 2014 (5) ; NICE, 2016 (42) ; EMN, 2018 (43) ; EHA-ESMO, 2021 (31) ; NCCN, 2023 (32) <b>Paramètre pronostique</b> : NICE, 2016 (42) ; EMN, 2018 (43) ; EHA-ESMO, 2021 (31) ; NCCN, 2023 (32) <b>Paramètre prédictif de la réponse thérapeutique</b> : EMN, 2018 (43) ; EHA-ESMO, 2021 (31)
Amylose AL	Oui, 3 sur 3 réponses (100 % accord)	<b>Paramètre diagnostique</b> : IMWG, 2014 (5) ; Mayo Clinic, 2018 (10) ; EMN, 2018 (43) ; PNDS, 2023 (11) <b>Paramètre pronostique</b> : Mayo Clinic, 2018 (10) ; PNDS, 2023 (11) <b>Paramètre prédictif de la réponse thérapeutique</b> : Mayo Clinic, 2018 (10) ; PNDS, 2023 (11)
Plasmocytome solitaire	Oui, 2 sur 3 réponses (75 % accord) <a href="#">Retour des CNP</a> : Effectif faible	IMWG, 2014 (5), EXP, 2018 (27) et NCCN, 2023 (32) recommandent le dosage des CLL pour évaluer le risque de progression vers un myélome multiple
Maladies de dépôt de chaînes légères libres	Oui, 2 sur 3 réponses (75 % accord) <a href="#">Retour des CNP</a> : Peu de données. <b>Note</b> : Cette pathologie sera évaluée avec les GMSR	<b>Paramètre diagnostique</b> : IKMG, 2019 (16) <b>Paramètre prédictif de la réponse thérapeutique</b> : IKMG, 2019 (16)
Tableau de compression médullaire et neuropathie périphérique	Oui, 2 sur 2 réponses (100 % accord) <a href="#">Retour des CNP</a> : Absence de données. <b>Note</b> : Cette pathologie sera évaluée avec les GMSN	Aucune recommandation explicite n'a été identifiée préconisant le dosage sérique des CLL dans cette indication

EHA-ESMO : *European Hematology Association - European Society for Medical Oncology* ; EMN : *European Myeloma Network* ; EXP : *European expert panel* ; GMSR : *gammopathie monoclonale de signification rénale* ; IKMG : *International kidney and monoclonal gammopathy research group* ; IMWG : *International myeloma working group* ; NCCN : *National Comprehensive Cancer Network* ; NICE : *National Institute for Health and Care Excellence* ; MCRN : *Myeloma Canada Research Network* ; PNDS : *protocole national de diagnostic et de soins*.

Tableau 5 : Indications non retenues dans la présente évaluation et justification de l'exclusion

Indications exclues de ce travail	Nombre de réponses des parties prenantes sur l'utilisation ou non du dosage sérique des CLL dans le cadre du soin courant en France	Littérature scientifique (recommandations de bonnes pratiques)
<b>Polyarthrite rhumatoïde</b>	<b>Non</b> , 3 sur 3 réponses (100 % accord)	Aucune recommandation explicite n'a été identifiée préconisant le dosage sérique des CLL dans cette indication
<b>Lupus érythémateux disséminé</b>	<b>Non</b> , 4 sur 4 réponses (100 % accord)	Aucune recommandation explicite n'a été identifiée préconisant le dosage sérique des CLL dans cette indication
<b>Syndrome de Gougerot-Sjögren</b>	<b>Non</b> , 3 sur 3 réponses (100 % accord)	Aucune recommandation explicite n'a été identifiée préconisant le dosage sérique des CLL dans cette indication
<b>Lymphome hodgkinien</b>	<b>Non</b> , 2 sur 2 réponses (100 % accord)	Aucune recommandation explicite n'a été identifiée préconisant le dosage sérique des CLL dans cette indication
<b>Sclérose en plaques</b>	<b>Non</b> , 3 sur 3 réponses (100 % accord)	Aucune recommandation explicite n'a été identifiée préconisant le dosage sérique des CLL dans cette indication
<b>Diabète de type 2</b>	<b>Non</b> , 3 sur 3 réponses (100 % accord)	Aucune recommandation explicite n'a été identifiée préconisant le dosage sérique des CLL dans cette indication
<b>Lymphome non hodgkinien</b>	<b>Non</b> , 1 sur 2 réponses (50 % accord) <a href="#">Retour des CNP</a> : Absence de données	Aucune recommandation explicite n'a été identifiée préconisant le dosage sérique des CLL dans cette indication
<b>Leucémie lymphoïde chronique</b>	<b>Non</b> , 1 sur 2 réponses (50 % accord) <a href="#">Retour des CNP</a> : Absence de données	Aucune recommandation explicite n'a été identifiée préconisant le dosage sérique des CLL dans cette indication
<b>Maladie de Waldenström</b>	<b>Non</b> , 2 sur 3 réponses (75 % accord)	Non recommandé en soins courants sauf en suspicion ou en cas d'amylose AL (BSH, 2022 (44) ; <i>Australien guidelines</i> , 2020 (45) ; ESMO, 2019 (46)).
<b>POEMS</b>	<b>Non</b> , 3 sur 5 réponses (60 % accord) <a href="#">Retour des CNP</a> : Peu de données et faible effectif	Non recommandé (47)

ESMO : *European Society for Medical Oncology* ; BSH : *British Society for Haematology guideline* ; POEMS : neuropathie périphérique (P), organomégalie(O), endocrinopathie (E), anomalie des plasmocytes (M), altérations cutanées (S).

## Annexe 4. Critères diagnostiques des gammopathies monoclonales

Gammopathies monoclonales	Critères diagnostiques selon les dernières recommandations de l'IMWG (2014) (5)
<b>GMSI</b>	
GMSI non-IgM (le plus souvent IgA ou IgG)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Immunoglobuline monoclonale sérique (non-IgM) &lt; 30 g/l</li> <li>– Plasmocytose médullaire &lt; 10 %</li> <li>– Absence de dysfonction d'organe donc des critères CRAB (hypercalcémie, insuffisance rénale, anémie et atteinte osseuse) ou d'autres symptômes évoquant une amylose</li> </ul>
GMSI à IgM	<ul style="list-style-type: none"> <li>– IgM monoclonale sérique &lt; 30 g/l</li> <li>– Lymphoplasmocytose médullaire &lt; 10 %</li> <li>– Absence de symptômes évoquant une maladie de Waldenström (anémie, symptômes généraux (fièvre, perte de poids, etc.), hyperviscosité, polyadénopathies, hépatosplénomégalie, etc.) ou autres signes de dysfonctionnement d'organe ou en lien avec la prolifération lymphoïde</li> </ul>
GMSI à chaînes légères	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Plasmocytose médullaire &lt; 10 %</li> <li>– CLL urinaires &lt; 500 mg/24 h</li> <li>– Absence de dysfonction d'organe donc des critères CRAB (hypercalcémie, insuffisance rénale, anémie, atteinte osseuse) ou d'autres symptômes évoquant une amylose</li> <li>– <b>Rapport <math>\kappa/\lambda</math> anormal (&lt; 0,26 ou &gt; 1,65)</b></li> <li>– <b>Élévation des CLL impliquées <math>\kappa</math> ou <math>\lambda</math></b> (isotype monoclonale secrété par le clone lymphocytaire B)</li> <li>– Absence de chaînes légères lourdes à l'IFS (G, A, M, D et E)</li> </ul>
<b>Myélome multiple indolent</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Immunoglobuline monoclonale sérique (IgG ou IgA) <math>\geq 30</math> g/l <b>OU</b> plasmocytose médullaire (10-60 %) <b>OU</b> CLL urinaires <math>\geq 500</math> mg/24 h (pour les MM indolent à chaînes légère) ;</li> </ul> <p><b>ET</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Absence des critères CRAB (hypercalcémie, insuffisance rénale, anémie, atteinte osseuse) et SLIM (plasmocytose médullaire <math>\geq 60</math> %, &gt; 1 lésion focale l'IRM d'une taille d'au moins 5 mm, <b>ratio des CLL <math>\geq 100^*</math></b>) ou d'autres symptômes évoquant une amylose</li> </ul>
<b>Amylose AL</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Présence d'un syndrome systémique lié à l'amylose AL (rénale, hépatique, cardiaque, digestive, neuropathie périphérique).</li> <li>– Mise en évidence de dépôts amorphes colorés par le rouge Congo en microscopie optique au sein d'un prélèvement biopsique (biopsie de la graisse abdominale, rénale, hépatique, digestive).</li> <li>– Mise en évidence de la nature du dépôts amyloïdes (constitués de chaînes légères monoclonales) par l'immuno microscopie électronique et/ou l'analyse par protéomique des dépôts microdisséqués au laser par spectrométrie de masse, <b>ET</b></li> <li>– Mise en évidence d'une gammopathie monoclonale (immunoglobuline monoclonale sérique ou urinaire, <b>Rapport <math>\kappa/\lambda</math> anormal</b>, plasmocytose médullaire)</li> </ul>
<b>Myélome multiple</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Plasmocytose médullaire <math>\geq 10</math> % ou plasmocytome osseux ou extra-osseux prouvé histologiquement</li> </ul> <p><b>ET</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– présence d'au moins un critère parmi les suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Critères CRAB : hypercalcémie <b>OU</b> insuffisance rénale <b>OU</b> anémie <b>OU</b> atteinte osseuse) <b>OU</b></li> <li>• Critères SLIM : plasmocytose médullaire <math>\geq 60\%</math> <b>OU</b> &gt; 1 lésion focale l'IRM d'une taille d'au moins 5 mm <b>OU</b> ratio des CLL <math>\geq 100^*</math></li> </ul> </li> </ul>

Gammapathies monoclonales		Critères diagnostiques selon les dernières recommandations de l'IMWG (2014) (5)
<b>Plasmocytome solitaire</b>		
	Plasmocytome solitaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Lésion unique osseuse ou extra-osseuse constituée de plasmocytes clonaux ;</li> <li>– Absence d'infiltration médullaire plasmocytaire anormale sur une aspiration médullaire ou une biopsie ostéomédullaire réalisée au niveau d'un autre site ;</li> <li>– Absence de lésions osseuses supplémentaires à l'IRM ou au scanner ;</li> <li>– Absence de dysfonction d'organe, donc de des critères CRAB (hypercalcémie, insuffisance rénale, anémie, atteinte osseuse).</li> </ul>
	Plasmocytome solitaire avec infiltration médullaire plasmocytaire minime	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Lésion unique osseuse ou extra-osseuse constituée de plasmocytes clonaux ;</li> <li>– Plasmocytose médullaire &lt; 10 % ;</li> <li>– Absence de lésions osseuses supplémentaires à l'IRM ou au scanner ;</li> <li>– Absence de dysfonction d'organe, donc de des critères CRAB (hypercalcémie, insuffisance rénale, anémie, atteinte osseuse).</li> </ul>
<b>GMSR</b>		<p>Toute prolifération lympho-plasmocytaire B clonale qui présente les deux caractéristiques suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– une ou plusieurs complications rénales attribuées à la production d'une immunoglobuline monoclonale ;</li> <li>– le clone lympho-plasmocytaire B ne cause pas de complications tumorales ou ne présente aucun critère hématologique qui justifierait à lui seul une chimiothérapie ciblée.</li> </ul>

CLL : chaînes légères libres ; GMSI : gammapathie monoclonale de signification indéterminée ; GMSR : gammapathie monoclonale de signification rénale ; IFS : immunofixation des protides sériques ; IMWG : *International myeloma working group*.

\*Ratio des CLL : CLL impliquées (isotype monoclonal sécrété par le clone B) / CLL non impliquées (isotype polyclonale résiduel)  $\geq 100$ .

## Annexe 5. Tests : dosage sérique des chaînes légères libres

Tableau 6 : Caractéristiques des différents tests de dosage sérique des chaînes légères libres

Test (année de commercialisation)	Freelite™ (2001)	N Latex Free light chain™ (2010)	Seralite™ (2016)	Sebia FLC™ (2016)
<b>Société</b>	The Binding Site®, Royaume-Uni	Siemens®, Allemagne	Abingdon Health®, Royaume Uni	Sebia®, France
<b>Méthode</b>	Néphélométrique ou turbidimétrique	Néphélométrique	ELISA, inhibition compétitive	ELISA, sandwich
<b>Anticorps utilisés</b>	Polyclonaux	Monoclonaux	Monoclonaux	Polyclonaux
<b>Valeurs normales</b>				
κ (mg/L)	3,3 - 19,4	6,7 - 22,4	5,2 - 22,7	4,9 - 13,7
λ (mg/L)	5,7 - 26,3	8,3 - 27,0	4,0 - 25,1	7,6 - 19,5
Ratio κ/λ	0,26 - 1,65 0,37 - 3,1 <sup>#</sup>	0,31 - 1,56	0,5 - 2,5	0,27 - 1,67 0,46 - 2,23 <sup>#</sup>

<sup>#</sup> Chez les patients ayant une insuffisance rénale.

## Annexe 6. Classification physiopathologique des gammopathies monoclonales de signification clinique

Tableau 7 : La liste des gammopathies monoclonales de signification clinique (GMSC) (9)

Dépôts organisés	
<b>Amylose AL</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dépôt : fibrillaire</li> <li>- Atteinte systémique : rénale (glomérulaire) et cardiaque</li> <li>- Neuropathie axonale</li> <li>- Chaîne légère <math>\lambda</math> (75 %)</li> </ul>
<b>Syndrome de Fanconi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dépôt : cristalline</li> <li>- Atteinte rénale (tubulaire proximale)</li> <li>- Chaîne légère <math>\kappa</math> (90 %)</li> </ul>
<b>Histiocytose à surcharge en cristaux d'immunoglobulines</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dépôt : cristalline</li> <li>- Atteinte systémique : rénale, cornée, articulaire, tissu lymphoïde</li> <li>- Chaîne légère <math>\kappa</math></li> </ul>
<b>Cryoglobulinémie type I</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dépôt : cristaux/microtubulaires</li> <li>- Atteinte systémique : rénale (glomérulaire), cutanée, neurologique (nerfs périphériques)</li> <li>- IgM (le plus souvent)</li> </ul>
<b>GOMMID</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dépôt : microtubulaires</li> <li>- Atteinte rénale (glomérulaire)</li> <li>- Présentation rénale exclusive</li> </ul>
<b>Podocytopathie cristalline à chaînes légères (48)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dépôt : cristaux</li> <li>- Atteinte rénale (glomérulaire +/- tubulaire)</li> </ul>
<b>Kératopathie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dépôt : cristaux</li> <li>- Atteinte ophtalmologique</li> <li>- Chaîne légère <math>\kappa</math> (le plus souvent)</li> </ul>
Dépôts non organisés (amorphe et granuleux)	
<b>Maladie de Randal (MIDD : maladie de dépôts d'immunoglobuline monoclonale)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Atteinte systémique : rénale (glomérulaire et tubulaire), hépatique et cardiaque</li> <li>- Différentes formes : maladie de dépôts des chaînes légères (souvent <math>\kappa</math>) +++ ; maladie de dépôts des chaînes lourdes (tronquées ou non) ; maladie de dépôts des chaînes légères et chaînes lourdes tronquées</li> </ul>
<b>PGNMID</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Atteinte rénale (glomérulaire)</li> <li>- Dépôts des immunoglobulines monoclonales entières (souvent IgG3)</li> </ul>
Activité auto-anticorps	
<b>Neuropathie anti-MAG</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- IgM <math>\kappa</math> le plus souvent</li> <li>- Neuropathie démyélinisante</li> </ul>
<b>Cryoglobulinémie type II</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Atteinte cutanée, rénale et nerf périphérique (peut-être systémique)</li> <li>- IgM</li> </ul>
<b>CANOMAD</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Activité auto-anticorps</li> <li>- IgM le plus souvent</li> <li>- Neuropathie démyélinisante</li> </ul>
Activation de la voie alterne du complément	
<b>Glomérulonéphrite C3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Atteinte rénale</li> <li>- IgG</li> </ul>
Production du cytokine	
<b>POEMS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Atteinte systémique : neurologique (nerfs périphériques)</li> <li>- Neuropathie axonale et démyélinisante</li> <li>- Chaîne légère <math>\lambda</math></li> </ul>

CANOMAD : *Chronic ataxic neuropathy, ophthalmoplegia, immunoglobulin M [IgM] paraprotein, cold agglutinins, and disialosyl antibodies* ; GOMMID : glomérulonéphrite avec dépôts organisés tubulaires d'immunoglobuline monoclonale ; MIDD : maladie de dépôts d'immunoglobuline monoclonale ; PGNMID : glomérulonéphrite proliférative avec dépôts d'immunoglobuline monoclonale ; POEMS : neuropathie périphérique (P), organomégalie(O), endocrinopathie (E), anomalie des plasmocytes (M), altérations cutanées (S).

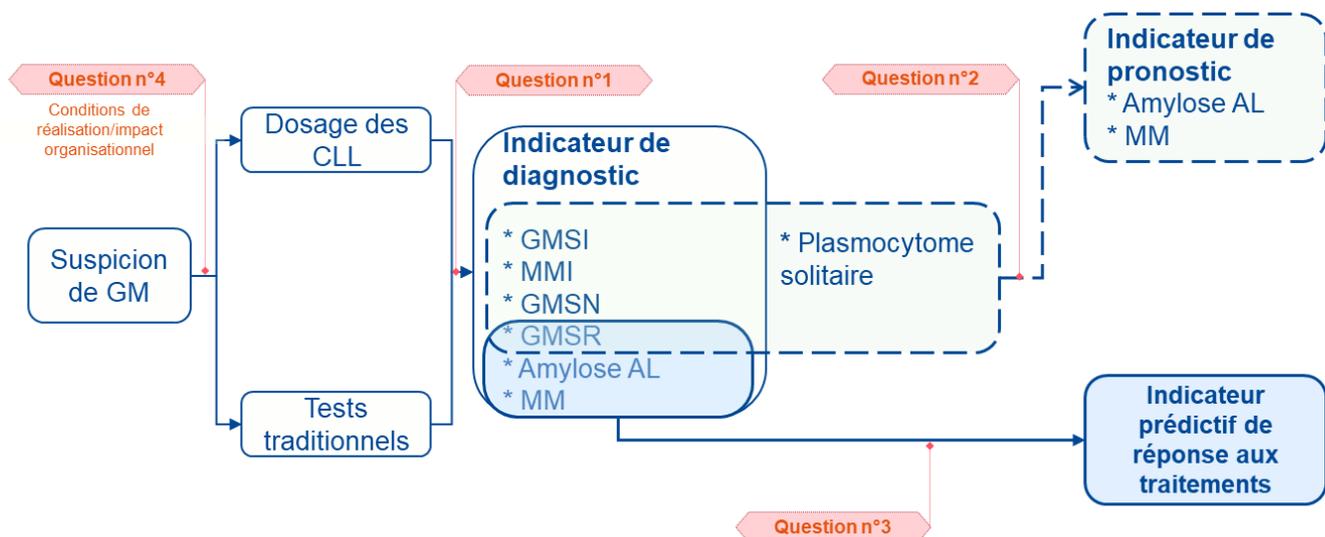
## Annexe 7. État de lieux documentaire

Tableau 8 : Résumé de la littérature synthétique

Gammopathies monoclonales	Paramètre diagnostique	Paramètre pronostique	Paramètre de suivi de réponse au traitement
<b>GMSI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– IMWG, 2014 (5)</li> <li>– NICE, 2016 (42)</li> <li>– MCRN, 2020 (36)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– IMWG, 2009 (30)</li> <li>– MCRN, 2020 (36)</li> <li>– NCCN, 2023 (32)</li> </ul>	Non applicable
<b>Myélome multiple indolent</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– IMWG, 2014 (5)</li> <li>– MCRN, 2020 (36)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– IMWG, 2009 (30)</li> <li>– MCRN, 2020 (36)</li> <li>– NCCN, 2023 (32)</li> </ul>	Non applicable
<b>Plasmocytome solitaire</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>– IMWG, 2014 (5)</li> <li>– EXP, 2018 (27)</li> <li>– NCCN, 2023 (32)</li> </ul>	
<b>GMSR</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– IKMG, 2019 (16)</li> </ul>		IKMG, 2019 (16)
<b>Myélome multiple</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– IMWG, 2014 (5)</li> <li>– NICE, 2016 (42)</li> <li>– EMN, 2018 (43)</li> <li>– EHA-ESMO, 2021 (31)</li> <li>– NCCN, 2023 (32)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– NICE, 2016 (42)</li> <li>– EMN, 2018 (43)</li> <li>– EHA-ESMO, 2021 (31)</li> <li>– NCCN, 2023 (32)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– EMN, 2018 (43)</li> <li>– EHA-ESMO, 2021 (31)</li> </ul>
<b>Amylose AL</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– IMWG, 2014 (5)</li> <li>– Mayo Clinic, 2018 (10)</li> <li>– EMN, 2018 (43)</li> <li>– PNDS, 2023 (11)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Mayo Clinic, 2018 (10)</li> <li>– PNDS, 2023 (11)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Mayo Clinic, 2018 (10)</li> <li>– PNDS, 2023 (11)</li> </ul>

EHA-ESMO : *European Hematology Association - European Society for Medical Oncology* ; EMN : *European Myeloma Network* ; EXP : *European expert panel* ; GMSI : *gammopathie monoclonale de signification indéterminée* ; GMSR : *gammopathie monoclonale de signification rénale* ; IKMG : *International kidney and monoclonal gammopathy research group* ; IMWG : *International myeloma working group* ; NCCN : *National Comprehensive Cancer Network* ; NICE : *National Institute for Health and Care Excellence* ; MCRN : *Myeloma Canada Research Network* ; PNDS : *protocole national de diagnostic et de soins*.

## Annexe 8. Périmètre de l'évaluation



**Figure 2 : Périmètre d'évaluation du dosage sérique des chaînes légères libres dans les gammopathies monoclonales**

GMSI : gammopathie monoclonale de signification indéterminée ; GMSR : gammopathie monoclonale de signification rénale ; GMSN : gammopathie monoclonale de signification neurologique ; MMI : myélome multiple indolent.

## Annexe 9. Opinions des experts consultés durant ce cadrage

Les réponses au questionnaire des quatre experts des spécialités concernées (néphrologie, neurologie et hématologie) sont présentées ci-dessous.

### QUESTIONS GENERALES OUVERTES SUR LE CONTEXTE D'EVALUATION

<b>Question 1 : Souhaitez-vous compléter ou amender la synthèse présentée des pathologies concernées dans la présente évaluation ? (Voir Chapitre 1.3.2)</b>	
NB : l'objectif de ces paragraphes est de décrire brièvement la maladie et notamment la place potentielle du dosage des chaînes légères libres dans la prise en charge médicale.	
Expert 1	<b>Réponse :</b> Dans l'annexe 6, il faudrait ajouter : podocytopathie cristalline à chaînes légères (dépôt : cristaux, atteinte rénale (glomérulaire +/- tubulaire proximale), atteinte ophtalmologique (kératopathie), chaîne légère kappa le plus souvent (référence à citer si besoin : Nasr SH, Kudose S, Javaugue V, et al. Pathological characteristics of light chain crystalline podocytopathy. <i>Kidney Int.</i> 2023 Mar;103(3):616-626. PMID: 36581019).
Expert 2	<b>Réponse :</b> Non, c'est très clair
Expert 3	<b>Réponse :</b> Non, les présentations sont claires, précises et concises
Expert 4	<b>Réponse :</b> Non

<b>Question 2 : Estimez-vous que les références citées sont bien les principales recommandations de bonnes pratiques en vigueur actuellement ?</b>	
Expert 1	<b>Réponse :</b> Dans l'amylose AL, l'obtention précoce d'un taux de FLC impliquée (iFLC) < 20 mg/l après traitement est significativement associée à une survie globale plus longue. Il serait important d'ajouter ce critère avec la référence suivante : Ravichandran S, Cohen OC, Law S, et al. Impact of early response on outcomes in AL amyloidosis following treatment with frontline Bortezomib. <i>Blood Cancer J.</i> 2021 Jun 21;11(6):118. PMID: 34155191.
Expert 2	<b>Réponse :</b> Oui, à ma connaissance
Expert 3	<b>Réponse :</b> Oui, les principales références sont présentes dans le document
Expert 4	<b>Réponse :</b> Oui

### DESCRIPTION DES PRATIQUES FRANÇAISES

<b>Question 3 : Dispose-t-on d'enquête(s) française(s) consacrées aux différentes gammopathies monoclonales (autre que CARRISMM, en cours) afin d'avoir des données épidémiologiques sur ces différentes maladies ainsi sur le recours au dosage des chaînes légères libres ?</b>	
Expert 1	<b>Réponse :</b>
Expert 2	<b>Réponse :</b> Non, pas à ma connaissance, dans ma discipline en tous cas.

<b>Question 3 : Dispose-t-on d'enquête(s) française(s) consacrées aux différentes gammopathies monoclonales (autre que CARRISMM, en cours) afin d'avoir des données épidémiologiques sur ces différentes maladies ainsi sur le recours au dosage des chaînes légères libres ?</b>	
Expert 3	<b>Réponse :</b> À ma connaissance, il n'y a pas d'étude publiée à ce jour sur des données épidémiologiques françaises sur ces maladies et le recours au dosage des CLL. Cependant, en plus de CARRISMM, l'équipe de Rennes est en cours de publication d'une étude épidémiologique des gammopathies monoclonale (étude présentant une cartographie française des gammopathies monoclonales en lien avec les immunofixations, mais non le dosage des CLL).
Expert 4	<b>Réponse :</b> Pas vraiment, mais l'Intergroupe Francophone du Myélome vient de publier ses « Recommandations 2024 sur la prise en charge des gammopathies de significations indéterminées » ; Vincent L, Roussel M, Macro M et al. Hématologie 2024 ;30 (1) :71-92. Publication importante sur le sujet.

<b>Question 4 : Les GMSR et GMSN regroupent chacune plusieurs pathologies (voir annexe 6 de la note de cadrage). Dans lesquelles de ces maladies le dosage des CLL est-il pratiqué aujourd'hui en France ?</b>	
Expert 1	<b>Réponse :</b> Le dosage des chaînes légères est réalisé systématiquement au diagnostic dans tous les types de gammopathies monoclonales de signification rénale, à chaque cure de traitement, et tout au long du suivi. Il est indispensable à l'évaluation précise de la réponse hématologique dans toutes les GMSR liées à des dépôts ou inclusions glomérulaires ou tubulaires de chaînes légères monoclonales.
Expert 2	<b>Réponse :</b> Toutes celles listées justement dans l'annexe 6
Expert 3	<b>Réponse :</b> Au sein du CHU de Rennes, le dosage des CLL est prescrit dans l'amylose AL essentiellement, un peu le syndrome de Fanconi et les cryoglobulinémies. Les autres pathologies sont à la marge.
Expert 4	<b>Réponse :</b> Dans toutes ces entités

## PRESENTATION GENERALE DE L'ACTE DU DOSAGE SERIQUE DES CHAINES LEGERES LIBRES

<b>Question 5 : Souhaitez-vous compléter la description réalisée de l'acte du dosage sérique des chaînes légères libres ?</b>	
Expert 1	<b>Réponse :</b> Non
Expert 2	<b>Réponse :</b> Non
Expert 3	<b>Réponse :</b> Il me semble important d'insister sur le fait qu'il n'existe à ce jour pas de méthode de référence car pas d'étalonnage international
Expert 4	<b>Réponse :</b> Non

<b>Question 6 : Pourriez-vous citer la (ou les) technique(s) du dosage sérique des chaînes légères libres utilisée(s) en France ? Est-ce que les résultats de ces tests sont interchangeables ? (Freelite, N Latex Free light chain, Seralite, Sebia FLC)</b>	
Expert 1	<p><b>Réponse :</b> Le test <i>Freelite</i> est le plus utilisé, et les critères de réponse hématologique dans l'amylose AL sont basés sur ce test et n'ont pas été validés avec les autres tests.</p> <p>Le <i>N Latex</i> (Siemens) et le test <i>Sebia</i> sont aussi utilisés dans certains centres.</p> <p>À ma connaissance, le test <i>Seralite</i> n'est pas ou peu utilisé.</p>
Expert 2	<p><b>Réponse :</b> Je n'ai pas d'expertise dans ce domaine</p>
Expert 3	<p><b>Réponse :</b> Toutes les techniques sont disponibles en France, avec la possibilité de réaliser plusieurs couples réactifs-machines différents. J'entends par là que même en utilisant un même réactif, les résultats obtenus avec deux machines différentes peuvent rendre des résultats différents (exemple : réactif <i>Freelite</i> sur <i>Optilite</i> ou sur <i>BN Prospec</i>, les résultats sont comparables mais pas exactement les mêmes).</p> <p>En France, chaque laboratoire de biologie médicale est libre d'utiliser les automates et les réactifs qu'il souhaite. Au CHU de Rennes, nous disposons de <i>N-Latex</i> sur <i>BN Prospec</i> en routine et <i>Freelite</i> sur <i>BN Prospec</i> à la demande des cliniciens, et <i>Freelite</i> sur <i>Optilite</i> et <i>Sebia FLC</i> sur DAS en recherche.</p> <p>À ce jour, et selon mon expérience, les techniques ne sont pas interchangeables et il est essentiel qu'un patient soit toujours suivi dans le même laboratoire avec le même couple machine/réactif.</p>
Expert 4	<p><b>Réponse :</b> Deux choses sont importantes</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1 Les résultats ne sont pas interchangeables pour un même patient.</li> <li>2. Dans certaines situations (amylose, critères dits SLiM CRAB), seule la technique <i>Freelite</i> est validée.</li> </ol>

## PERIMETRE DE L'EVALUATION A MENER

<b>Question 7 : Les questions d'évaluation formulées sont-elles explicites et pertinentes ? (Voir chapitre 1.7)</b>	
Expert 1	<b>Réponse :</b> Oui
Expert 2	<b>Réponse :</b> Oui
Expert 3	<b>Réponse :</b> Oui, tout à fait
Expert 4	<b>Réponse :</b> Globalement oui

<b>Question 8 : Les comparateurs et critères de jugement prévus pour chaque question d'évaluation sont-ils ceux qu'il convient d'envisager ? (Voir chapitre 1.7)</b>	
Expert 1	<b>Réponse</b> : Oui
Expert 2	<b>Réponse</b> : Oui
Expert 3	<b>Réponse</b> : Pour la question 1, les critères secondaires de sécurité seront difficiles à évaluer
Expert 4	<b>Réponse</b> : Oui

<b>Question 9 : Avez-vous d'autres remarques à formuler au sujet du périmètre de l'évaluation ?</b>	
Expert 1	<b>Réponse</b> : Non
Expert 2	<b>Réponse</b> : Non
Expert 3	<b>Réponse</b> : Non
Expert 4	<b>Réponse</b> : Les résultats de la première enquête sont tous en faveur du dosage pour les MGSI. Or, ce cadre est hétérogène. Si on propose le dosage à tous patients porteurs d'une MGSI, on réduit significativement l'intérêt de l'évaluation. Les MGSI sont une entité hétérogène, avec des patients réellement sans symptômes et d'autres avec des signes qui pourraient être CRAB ou faire discuter une MGCS.

## MODALITES DE REALISATION PREVUES

<b>Question 10 : Concernant les consultations professionnelles prévues, estimez-vous que toutes les spécialités concernées ont été dûment identifiées ?</b>	
Expert 1	<b>Réponse</b> : Oui
Expert 2	<b>Réponse</b> : Oui
Expert 3	<b>Réponse</b> : Oui, tout à fait
Expert 4	<b>Réponse</b> : Oui

<b>Question 11 : Souhaiteriez-vous suggérer d'autres associations de patients à consulter durant l'évaluation à mener ? Auriez-vous d'autres remarques à formuler ?</b>	
Expert 1	<b>Réponse</b> : Non
Expert 2	<b>Réponse</b> : Non
Expert 3	<b>Réponse</b> : Non
Expert 4	<b>Réponse</b> : Non

## OBSERVATIONS GENERALES

Question 12 : Auriez-vous d'autres remarques à formuler ?	
Expert 1	<p><b>Réponse :</b> Dans « l'état des lieux documentaire », la remarque évoquant l'absence de recherche systématique de la littérature est critiquable, car ces recommandations s'appuient sur les études scientifiques disponibles solides, ayant spécifiquement évalué l'intérêt du dosage des chaînes légères dans ces pathologies.</p> <p>Le non-remboursement du dosage des chaînes légères en ville est un problème majeur qui induit une perte de chance pour les patients, notamment car le dosage de chaînes légères permet souvent d'orienter vers une possible amylose AL ou une GMSR chez les patients porteurs d'une gammopathie monoclonale étiquetée MGUS. La précocité du diagnostic dans l'amylose AL, avant le développement d'une atteinte cardiaque grave, ou d'autres atteintes organiques sévères, est un élément clé du pronostic vital et fonctionnel. On rappelle que la médiane de survie des atteintes cardiaques graves de l'amylose AL (stade IIIB de la Mayo Clinic) est de moins de 6 mois sans traitement. L'absence de remboursement du dosage des chaînes légères contribue à l'errance diagnostique dans les GMSR et les GMSC, avec encore trop de patients diagnostiqués à un stade tardif. Enfin, cela compromet fortement le suivi correct des patients en médecine de ville par les praticiens privés et le suivi alterné avec les centres de référence hospitaliers, ce qui restreint la prise en charge de ces pathologies aux services hospitaliers.</p>
Expert 2	<b>Réponse :</b> Non
Expert 3	<p><b>Réponse :</b> Lors du recueil bibliographique des données, je me permets d'insister sur l'importance de noter à chaque fois le couple machine/réactif utilisé pour l'étude.</p> <p>Des études de comparabilité entre les différents couples machine/réactif pour chaque pathologie étudiée est aussi importante, notamment dans les pathologies avec répercussion rénale car pour certains réactifs, les valeurs normales ne sont pas les mêmes chez les patients non normaux-rénaux (seuils d'adaptation de la créatininémie également à relever)</p>
Expert 4	<b>Réponse :</b> Non

## Annexe 10. Retour des parties prenantes

Ont été consultés (30 avril 2024) comme parties prenantes professionnelles durant ce cadrage :

- le CNP d'hématologie ;
- le CNP de biologie médicale ;
- le CNP de neurologie ;
- le CNP de néphrologie ;
- l'Association française contre l'amylose (AFCA) ;
- l'Association française des malades du myélome multiple (AF3M) ;
- l'Association française contre les neuropathies périphériques (AFNP) ;
- l'Association des malades d'un syndrome néphrotique (AMSN).

FICHE DE RECUEIL DU POINT DE VUE DES PARTIES PRENANTES



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**Dosage sérique des chaînes légères libres dans les gammopathies monoclonales**

**Fiche à nous retourner par courriel avant le 28 mai 2024**

par voie électronique à l'adresse suivante : [has.seap.secretariat@has-sante.fr](mailto:has.seap.secretariat@has-sante.fr)

**Etes-vous d'accord avec la note de cadrage ?**

Oui       Oui, sous réserve de modifications       Non

1/ Plasmocytome solitaire : mettre « OUI » colonne « réalisation du dosage CLL » avec le même argumentaire que celui du POEMS, l'un pouvant faire le lit de l'autre. Actuellement il est indiqué page 18, pas de positionnement et page 25 positionnement « non concerné ».

2/ Pour la SEP, notée « non » page 21 et 27 (attention, il manque un S à plaques page 21). Le dosage des chaînes légères libres est du domaine de la recherche effectivement en 2024, mais pourrait rapidement (peut-être dès 2025) devenir un outil diagnostique de routine sous la forme d'un index comparant le sang et le LCR.

3/ A noter que le myélome multiple indolent est noté « oui » page 17 et « non » page 23. Il doit être considéré « oui » comme indiqué page 17

Nom de la structure : CNP de Neurologie

Date et Signature :

A Créteil, le 10/05/2024

FICHE DE RECUEIL DU POINT DE VUE DES PARTIES PRENANTES



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**Dosage sérique des chaînes légères libres dans les gammopathies monoclonales**

**Fiche à nous retourner par courriel avant le 28 mai 2024**

par voie électronique à l'adresse suivante : [has.seap.secretariat@has-sante.fr](mailto:has.seap.secretariat@has-sante.fr)

**Etes-vous d'accord avec la note de cadrage ?**

Oui       Oui, sous réserve de modifications       Non

Si nécessaire, commentaires / précisions / modifications à apporter (joindre références bibliographiques / document si besoin) :

**Nom de la structure :**

AMSN Association des Malades atteints d'un Syndrome Néphrotique

**Date et Signature :**

A Limeil-Brévannes, le 18/05/2024

FICHE DE RECUEIL DU POINT DE VUE DES PARTIES PRENANTES



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**Dosage sérique des chaînes légères libres dans les gammopathies monoclonales**

**Fiche à nous retourner par courriel avant le 28 mai 2024**

par voie électronique à l'adresse suivante : [has.seap.secretariat@has-sante.fr](mailto:has.seap.secretariat@has-sante.fr)

**Etes-vous d'accord avec la note de cadrage ?**

Oui       Oui, sous réserve de modifications/compléments       Non

**Avis de l'Association Française des Malades du Myélome Multiple (AF3M) sur le projet de note de cadrage relative de ré-évaluation de l'acte du dosage sérique des chaînes légères libres kappa et lambda.**

En accord avec notre Président Laurent Gillot, je vous prie de trouver ci-après, l'avis de l'Association Française des Malades du Myélome Multiple (AF3M) sur la note de cadrage du dossier relatif à l'évaluation du dosage sérique des chaînes légères libres (CLL) kappa et lambda dans les gammopathies monoclonales.

Nous n'avons pas manqué de noter que cette action fait suite à une demande de réévaluation de l'acte du dosage sérique des chaînes légères libres kappa et lambda adressée par l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (Uncam) à la HAS en date du 23 juillet 2019.

Au-delà de la complétude de la note de cadrage présentée, sachant que près de cinq années se sont écoulées depuis la dépose de cette demande par l'Uncam, nous tenons tout d'abord à vous faire part de notre étonnement sur le délai pris pour traiter ce dossier, alors que les conditions actuelles de prise en charge de ce dosage sont pour les malades du myélome inadaptées, source de contraintes diverses, sur lesquelles nous ne manquerons pas de revenir.

Tout d'abord, et sachant que le myélome reste à ce stade une forme de cancer non curable, si l'AF3M n'a pas la volonté de développer une expertise médicale, elle s'est fixée dans ses missions d'encourager la recherche sur le myélome dans toutes ses dimensions, afin notamment de permettre aux malades de disposer d'un accès précoce, d'une prise en charge aux innovations médicales : nouveaux traitements mais aussi plus largement l'accès aux nouveaux outils de dosage, d'imagerie permettant aux médecins de suivre l'évolution du myélome de leurs patients : chaînes légères mais également l'évolution de la maladie résiduelle après traitement.

En prenant connaissance de la totalité du dossier transmis, nous n'avons pas manqué de noter avec satisfaction que toutes les parties prenantes, notamment le CNP d'hématologie, mais également les quatre experts consultés sont unanimes pour affirmer que le dosage des chaînes légères est indispensable pour diagnostiquer un myélome indolent, un myélome multiple, puis évaluer son évolution après traitement.

Aussi, il nous paraît important de rappeler qu'une majorité des malades du myélome reste encore aujourd'hui confronter à des rechutes, après une période plus ou moins longue de rémission, une rechute qui débute fréquemment par une remontée des chaînes légères, d'où le fait qu'il est essentiel que cette remontée puisse être dépistée précocement par un dosage des chaînes légères, réalisé selon la situation du malade tous les trois, quatre ou six mois.

Si nous n'avons pas de remarques de détail à formuler sur le volet médical de ce dossier, nous tenons cependant à attirer votre attention sur les conditions actuelles de prise en charge de ce dosage, qui n'est remboursé que s'il est réalisé en milieu hospitalier.

Des conditions de remboursement sur lesquelles nous avons eu l'occasion d'alerter le Président de la HAS dès 2015 par courrier, une démarche restée sans suite ni réponse.

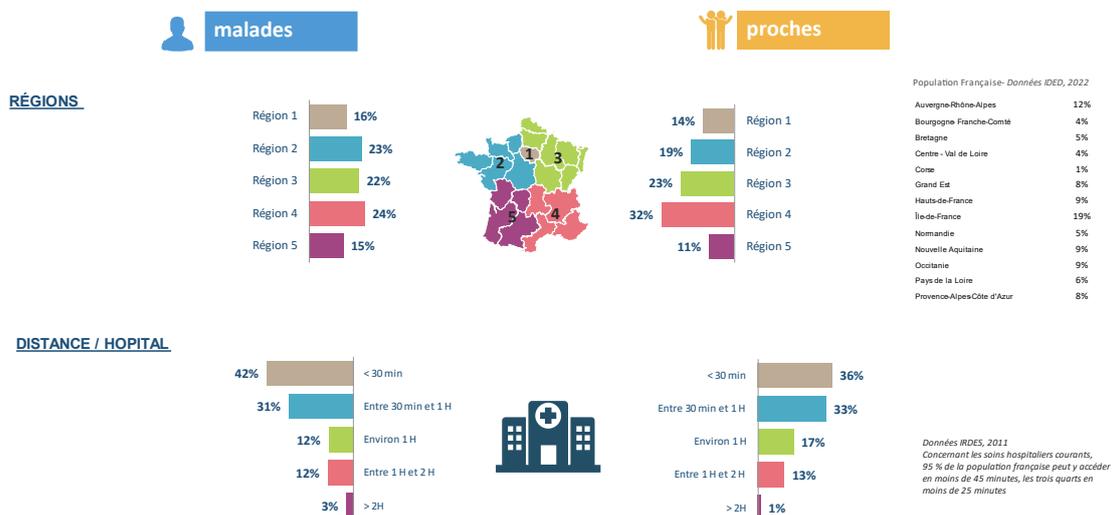
En effet, eu égard au fait que si ce dosage est réalisé en ville, cela se traduit pour le malade par un reste à charge de l'ordre de 100 euros, les malades sont dans l'obligation de venir à l'hôpital quelques jours avant leur consultation de suivi pour réaliser ce dosage, ou encore dans certains cas ce dosage est réalisé le jour de la consultation, d'où le fait que le médecin peut être amené à recontacter, reconvoquer le malade si les résultats de ce dosage font ressortir une évolution significative des chaînes légères.

Dans le cas où le malade est amené à se rendre dans l'hôpital où il est suivi, où dans un hôpital de proximité avant sa consultation pour réaliser ce dosage, au-delà de la fatigue liée à ces déplacements, d'autant plus prégnante que la fatigue est une réalité de vie pour une majorité des malades du myélome, il y a lieu de noter qu'une telle disposition est source de dépenses qui pourraient être évitées, tant pour le malade que pour l'Assurance Maladie, si ce dosage était réalisé dans un laboratoire de ville.

Pour illustrer notre propos, l'enquête que nous avons réalisée en 2023, auprès de 480 malades et 70 aidants, voir les deux diapos ci-après, fait ressortir qu'une majorité de malades résident à plus d'une heure de trajet de l'hôpital où ils sont suivis, que si environ 50 % d'entre eux sont amenés à se rendre avec leur voiture particulière à ces rendez-vous de consultation, ou pour réaliser ce dosage, 35 % sont amenés à utiliser un VSL (taxi ou ambulance).

POPULATION DE L'ETUDE Situation géographique et distance de l'hôpital

Malades/Proches   
Base n=481/70

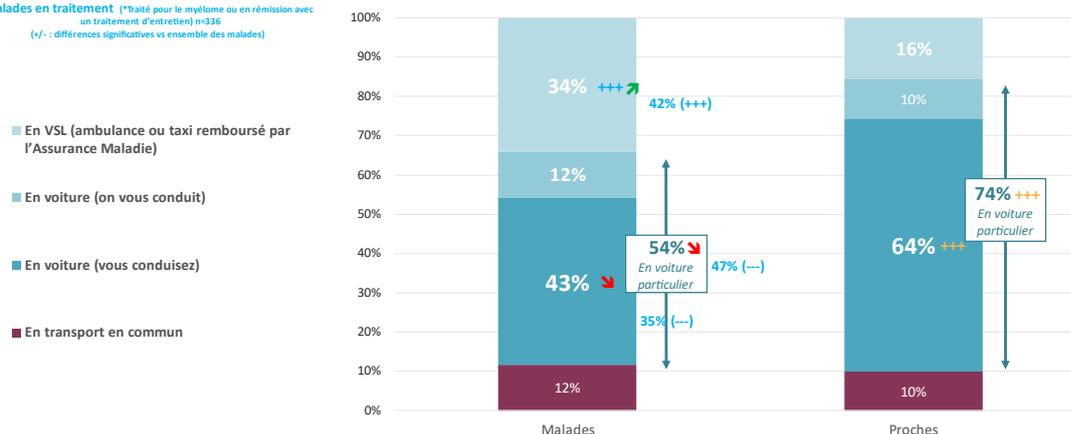


Des déplacements en voiture avec leur propre véhicule, d'autant plus pour les proches, suivis des VSL (davantage pour les malades). Vs la vague précédente des déplacements en voiture (en particulier leur propre véhicule) moins fréquents au profit des VSL pour les malades.

Malades/Proches  
Base n=481/70

#### La prise en charge du myélome

Malades en traitement (\*Traité pour le myélome ou en rémission avec un traitement d'entretien) n=336  
(+/- : différences significatives vs ensemble des malades)



+/+ indique une différence significative patients vs proches  
↑/↓ indique une évolution vs vague 2021



E15419 – AF3M JNM 2023  
Août 2023

Q8c. Quand vous avez à vous déplacer pour ces rendez-vous, est-ce le plus souvent ?



Aussi, à une époque où il est mis en avant la recherche d'économies mais aussi l'extrême urgence de réduire notre empreinte carbone, nous souhaitons profiter de cette consultation, pour réitérer notre demande afin qu'au-delà de la nécessité de réévaluer l'intérêt médical de l'acte du « dosage sérique des chaînes légères libres », les conditions de sa prise en charge, de son remboursement par l'Assurance Maladie soient revues, avec comme objectif que son coût puisse être pris en charge, si un dosage des chaînes légères prescrit par un médecin spécialiste hospitalier, est réalisé dans un laboratoire de ville.

Avec Laurent Gillot Président de l'AF3M, nous restons à votre disposition pour répondre à vos questions, et vous remercions de nous tenir informé de l'avancement de ce dossier qui nous l'espérons vivement fera l'objet avant son aboutissement, de mesures temporaires visant à lever les difficultés et incohérences précédemment développées concernant la prise en charge de ce dosage.

Dans l'attente de vous lire.

#### Nom de la structure :

Association Française des Malades du Myélome Multiple (AF3M)  
Siège social, 30 rue Pasquier, 75008 PARIS

#### Date et Signature :

A Paris, le 22 mai 2024



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**FICHE DE RECUEIL DU POINT DE VUE DES PARTIES PRENANTES**

**Dosage sérique des chaînes légères libres dans les gammopathies monoclonales**

**Fiche à nous retourner par courriel avant le 28 mai 2024**

par voie électronique à l'adresse suivante : [has.seap.secretariat@has-sante.fr](mailto:has.seap.secretariat@has-sante.fr)

**Etes-vous d'accord avec la note de cadrage ?**

Oui       Oui, sous réserve de modifications       Non

Si nécessaire, commentaires / précisions / modifications à apporter (joindre références bibliographiques / document si besoin) :

Concernant les Amyloses, le remboursement du dosage des chaînes légères en ville est extrêmement important pour les raisons qui ont été évoqués, mais il faut également considérer le fait que le nombre de patients diagnostiqués avec une amylose cardiaque sauvage augmente. Ce diagnostic n'est plus le seul fait des centres de références, mais de plus en plus de cardiologues privés évoquent un diagnostic d'amylose cardiaque. Il est donc fondamental que ces médecins libéraux puissent éliminer le diagnostic d'amylose AL sans que le coût du dosage des CLL soit à la charge du patient, ou non réalisé, induisant ainsi un risque pour le patient.

Il aurait été intéressant la communauté cardiologique pour avis.

**Nom de la structure : Association Française contre l'Amylose**

**Date et Signature :**

A Paris, le 25 mai 2024



**FICHE DE RECUEIL DU POINT DE VUE DES PARTIES PRENANTES**

**Dosage sérique des chaînes légères libres dans les gammopathies monoclonales**

**Fiche à nous retourner par courriel avant le 28 mai 2024**

par voie électronique à l'adresse suivante : [has.seap.secretariat@has-sante.fr](mailto:has.seap.secretariat@has-sante.fr)

**Etes-vous d'accord avec la note de cadrage ?**

Oui       Oui, sous réserve de modifications       Non

La position du CNP de néphrologie est favorable au remboursement du dosage des chaînes légères libres (CLL) plasmatiques par la sécurité sociale. Cela faciliterait le suivi et la prise en charge des patients présentant une maladie rénale notamment en ambulatoire. Le CNP remercie la HAS pour ce document est très complet et relu par de nombreux experts.

Les remarques du CNP de Néphrologie concernent uniquement l'utilisation du dosage des chaînes légères libres plasmatiques dans le diagnostic et le suivi de la maladie rénale chronique.

Le CNP recommande ainsi le dosage des CLL plasmatiques :

- pour le diagnostic d'une néphropathie secondaire à une gammopathie monoclonale, dans le cadre de l'exploration initiale d'une maladie rénale, après réalisation d'une électrophorèse des protides sériques, d'une immunofixation et d'une protéinurie de Bence Jones, si ces examens suggèrent une anomalie en faveur d'une gammopathie.

En effet, Klomjit et al (JASN 2020) ont montré l'apport prédictif des CLL dans le diagnostic d'une maladie rénale associée à la gammopathie monoclonale ; ainsi le CNP souligne l'intérêt du dosage des CLL notamment chez un patient avec gammopathie monoclonale, chez qui se pose la question de la réalisation d'une ponction-biopsie rénale.

- Pour le suivi d'une néphropathie confirmée, associée à une gammopathie monoclonale, notamment après la mise en route d'un traitement hématologique spécifique, afin de vérifier l'efficacité thérapeutique ou de dépister la rechute de la pathologie hématologique à l'origine de la néphropathie.

**Nom de la structure : CNP de Néphrologie**

**Date et Signature :**

A Nancy, le 29/5/2024



FICHE DE RECUEIL DU POINT DE VUE DES PARTIES PRENANTES

## Dosage sérique des chaînes légères libres dans les gammopathies monoclonales

Fiche à nous retourner par courriel avant le 28 mai 2024

par voie électronique à l'adresse suivante : has.seap.secretariat@has-sante.fr

Etes-vous d'accord avec la note de cadrage ?

Oui

Oui, sous réserve de modifications

Non

**Si nécessaire, commentaires / précisions / modifications à apporter (joindre références bibliographiques / document si besoin) :**

Un peu surpris par votre classification et la distinction MGUS et GMSN proposée d'emblée alors qu'un nombre non négligeable de MGUS sont associées à une neuropathie périphérique (lire notamment Rögnvaldsson S, Steingrímsson V, Turesson I, Björkholm M, Landgren O, Yngvi Kristinsson S. Peripheral neuropathy and monoclonal gammopathy of undetermined significance: a population-based study including 15,351 cases and 58,619 matched controls. Haematologica. 2020 Nov 1;105(11):2679-2681. doi: 10.3324/haematol.2019.239632. PMID: 33131261; PMCID: PMC7604635).

Les GM associées à une neuropathie périphériques (NP) sont extrêmement invalidantes et ne disposent pas de solution thérapeutique réellement satisfaisante. L'évolution souvent péjorative de la maladie génère en effet une perte d'autonomie parfois très sévère (perte de la motricité plus ou moins complète des quatre membres + douleurs neurogènes).

La ponction veineuse au regard d'une biopsie nerveuse est sans conteste moins invasive (bien que sa contribution soit à apprécier différemment)

L'intérêt du dosage CLL compte tenu de la complexité étiologique des NP associées à une GM et de la sévérité des formes neurologiques (AntiMAG, CANOMAD...) ne nous semble pas devoir être remise en cause.

Intérêt également dans le diagnostic différentiel de la PIDC / syndrome POEMS (cf. PNDS PIDC p. 12 [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-04/polyradiculoneuropathie\\_inflammatoire\\_demyelinisante\\_chronique\\_-\\_pnds.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-04/polyradiculoneuropathie_inflammatoire_demyelinisante_chronique_-_pnds.pdf))

Domage de ne pas avoir de retour d'internistes, les GM sont typiquement des maladies « à la croisée » de différentes spécialités médicales et en pratique (y compris dans des formes neurologiques) souvent suivies, voire traitées par des internistes.

La qualité de vie (autrement dit la sévérité de la maladie ou de corpus de maladies considérées) et l'errance diagnostique mériteraient d'être des points évalués. Les formes neurologiques des GM sont en effet des maladies rares pour lesquelles chaque examen paraclinique (à visée diagnostique,

étiologique ou encore d'élimination) doit être considéré autrement qu'à travers un prisme strictement économique. De l'errance diagnostique à l'errance médicale il n'y a qu'un pas et l'impact financier pour la collectivité est alors rapidement important.

**Nom de la structure : Association Française contre les Neuropathies Périphériques**



**Date et Signature**

A La Baule-Escoublac, le 31 mai 2024

FICHE DE RECUEIL DU POINT DE VUE DES PARTIES PRENANTES



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**Dosage sérique des chaînes légères libres dans les gammopathies monoclonales**

Fiche à nous retourner par courriel avant le 28 mai 2024

par voie électronique à l'adresse suivante : [has.seap.secretariat@has-sante.fr](mailto:has.seap.secretariat@has-sante.fr)

**Etes-vous d'accord avec la note de cadrage ?**

Oui       Oui, sous réserve de modifications       Non

Si nécessaire, commentaires / précisions / modifications à apporter (joindre références bibliographiques / document si besoin) :

**Nom de la structure :**

CNP d'Hématologie

**Date et Signature :**

A Paris, le 5 Juin 2024



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**FICHE DE RECUEIL DU POINT DE VUE DES PARTIES PRENANTES**

**Dosage sérique des chaînes légères libres dans les gammopathies monoclonales**

**Fiche à nous retourner par courriel avant le 28 mai 2024**

par voie électronique à l'adresse suivante : [has.seap.secretariat@has-sante.fr](mailto:has.seap.secretariat@has-sante.fr)

**Etes-vous d'accord avec la note de cadrage ?**

Oui       Oui, sous réserve de modifications       Non

Si nécessaire, commentaires / précisions / modifications à apporter (joindre références bibliographiques / document si besoin) :

Excellent travail bibliographique et de synthèse ++

**– Quelques remarques sur la partie présentation et périmètre :**

Paragraphe : 1.3.1: compléter par le fait qu'un excès de chaînes légères peut aussi être consécutif à un excès de production d'immunoglobulines polyclonales.

Paragraphe 1.3.2 : rajouter les GM à IgD et IgE, plus rares mais à éliminer avant de confirmer le diagnostic de MM à chaînes légères libres.

Référence 8 : corriger le nom de la revue= Hématologie et le lien est non fonctionnel

Paragraphe 1.3.2.2.

Amylose AL => ces amyloses sont par définition des maladies de dépôts de chaînes légères et ne peuvent être classées en non-IgM

Paragraphe 1.3.2.5

=> les MM peuvent dans de rares cas être non sécrétants (2 %)

=> Intérêt du dosage des CLL : confirmer/poser le diagnostic, évaluer le risque de progression, et suivre la réponse au traitement=. > Intérêt diagnostique à mettre plus en avant.

Paragraphe 1.3.3 :

Il est important de préciser que l'électrophorèse et l'immunofixation sont des techniques qualitatives qui permettent certes dans certaines conditions de détecter la présence de CLL avec une faible sensibilité sans permettre un suivi précis (et donc quantitatif) du patient ni la détection précoce des rechutes d'où la nécessité d'associer un test quantitatif.

Paragraphe 1.3.3.3 : les méthodes de dosages ne sont pas interchangeables et il est important de rappeler ici que le patient doit absolument être suivi par la même méthode durant son parcours de soin.

## Annexe 4

Item GMSI à chaînes légères = > Absence de chaînes lourdes associées à l'IFS (G, A, M, D et E).

Amylose AL = > Mise en évidence d'une gammopathie monoclonale (immunoglobuline monoclonale sérique ou urinaire ... ? Pas clair car seules des chaînes légères libres sont produites dans l'amylose AL.

### – Sur la partie Modalités de réalisation

- - L'avis du CNP de cardiologie aurait été pertinent pour appuyer et incrémenter la partie amylose AL.
- - Une question sur la fréquence de réalisation de ce test dans chaque indication aurait permis d'établir d'emblée des recommandations sur ce point primordial +++

A prévoir pour les prochaines étapes du protocoles éventuellement.

- Il est important de noter que les seuils d'interprétation pour chaque indication ne sont pas variables que pour la méthode *Freelite* qui demeure la méthode de référence. Néanmoins, des études comparatives récentes ont permis de valider le seuil de 100 mg/l pour les tests *ELISA* (*Comparison of two free light chain assays : performance of the involved free light chain ratio and implications for diagnosis of multiple myeloma (nih.gov)*)
- L'interprétation doit donc absolument tenir compte de la méthode utilisée.

Concernant la question des tests existants (Annexe 5) :

- Insister sur le fait que ces méthodes ne sont pas interchangeables et que suivi du patient doit impérativement se faire par la même méthode.

### Nom de la structure :

Pour le CNP de biologie médicale

### Date et Signature :

14/06/2024

## Annexe 11. Méthode générale d'évaluation

Ce travail suivra la méthode standard d'évaluation d'un acte professionnel<sup>14</sup> qui consiste en :

- une analyse critique de la littérature identifiée après une recherche systématique (voir Annexe 12), puis sélectionnée sur les critères explicites, définis les Tableau 1, Tableau 2 et Tableau 3 présentés ci-dessus (voir chapitre 1.7) ;
- une consultation des professionnels et des patients, selon deux modalités complémentaires :
  - **la consultation *intuitu personae*** d'experts externes (professionnels de santé et usagers du système de santé) réunis au sein d'un groupe de travail (en présence ou à distance) en vue de recueillir leurs positions individuelles, argumentées et fondées sur leurs connaissances, leurs expériences et leurs pratiques, au regard des données de la littérature ;
  - **la consultation des organismes professionnels et associations de patients et d'usagers**, concernés par le sujet, interrogés comme partie prenante afin de recueillir leur points de vue **à titre collectif** sur une version provisoire du rapport d'évaluation contenant les éléments précédemment recueillis (analyse de la littérature et position des experts externes) ;
- la compilation de ces différents éléments dans un rapport d'évaluation technologique qui sera examiné en Commission d'évaluation des technologies diagnostiques, pronostiques et prédictives (CEDiag) et validé *in fine* par le Collège de la HAS.

---

<sup>14</sup> Haute Autorité de Santé. Description générale de la procédure d'évaluation d'actes professionnels. Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2018. [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2832949/fr/description-generale-de-la-procedure-d-evaluation-d-actes-professionnels](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2832949/fr/description-generale-de-la-procedure-d-evaluation-d-actes-professionnels).

## Annexe 12. Stratégie de recherche bibliographique provisoire

### Sources documentaires à consulter

<b>Bases bibliographiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Medline</li> <li>- Embase</li> </ul>
<b>Autres sources</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- LiSSa (Littérature Scientifique en Santé)</li> <li>- Cochrane Library</li> <li>- Inahta Database</li> <li>- Références citées par les études originales, les revues systématiques et méta-analyses identifiées</li> <li>- Publications des sites internet d'organismes professionnels, d'institutions de santé ou d'agences d'évaluation</li> </ul>

Tableau 9 : Stratégie de recherche documentaire provisoire dans les bases de données Medline et Embase

Type d'étude / sujet	Termes utilisés
<b>Dosage sérique des chaînes légères libres : recommandations</b>	
<b>Etape 1</b>	MESH.EXACT("Immunoglobulin Light Chains") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Immunoglobulin kappa-Chains") OR MESH.EXACT("Immunoglobulin lambda-Chains") OR MJEMB.EXACT("immunoglobulin light chain") OR MJEMB.EXACT("immunoglobulin kappa chain") OR MJEMB.EXACT("immunoglobulin lambda chain") OR TI,AB,IF(free NEAR/1 (immunoglobulin OR Ig) PRE/0 light PRE/0 chain[*1]) OR TI,AB,IF(light PRE/0 chain PRE/0 immunoglobulin*) OR TI,AB,IF((immunoglobulin OR Ig) PRE/0 kappa PRE/0 chain[*1]) OR TI,AB,IF(kappa PRE/0 chain PRE/0 immunoglobulin*) OR TI,AB,IF((immunoglobulin OR Ig) PRE/0 lambda PRE/0 chain[*1]) OR TI,AB,IF(lambda PRE/0 chain PRE/0 immunoglobulin*) OR TI,AB,IF(N PRE/0 Latex PRE/0 Free PRE/0 Light PRE/1 Chain PRE/0 assay) OR TI,AB,IF(Seralite OR Freelite OR kloneus) OR TI,AB,IF(Sebia PRE/0 FLC PRE/1 assay) OR TI,AB,IF("Diazyme Human kappa and lambda FLC assay") OR TI,AB,IF(serum PRE/0 free PRE/0 light PRE/0 chain PRE/0 assay) OR TI,AB,IF(monoclonal PRE/0 light PRE/0 chain[*1] OR free PRE/0 light PRE/0 chain[*1])
<b>AND</b>	
<b>Etape 2</b>	TI(recommendation[*1]) OR TI(recommandation[*1]) OR TI(guideline[*1]) OR TI(best PRE/0 practice[*1]) OR TI(statement[*1]) OR TI(consensus) OR TI(position PRE/0 paper) OR MESH.EXACT(health planning guidelines) OR MJEMB.EXACT(consensus development) OR MJEMB.EXACT(Practice Guideline) OR DTYPE(practice guideline) OR DTYPE(guideline) OR DTYPE(consensus development conference) OR DTYPE(consensus development conference, NIH)
<b>Myélome multiple/myélome multiple indolent : recommandations</b>	
<b>Etape 3</b>	(MESH.EXACT.EXPLODE("Multiple Myeloma") OR MESH.EXACT("Smoldering Multiple Myeloma") OR MJEMB.EXACT("smoldering multiple myeloma") OR MJEMB.EXACT("multiple myeloma") OR TI(myeloma* OR myelomatos*) OR TI,AB(multiple PRE/0 myeloma*) OR TI,AB("Kahler disease") OR TI,AB(plasma PRE/0 cell PRE/0 myeloma*)) AND (MJMESH.EXACT.EXPLODE("Diagnosis") OR MJMESH.EXACT.EXPLODE("Prognosis") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("diagnosis") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("prognosis") OR TI(diagnosis OR follow-up OR monitoring OR prognosis OR progression OR predictor))  OR MESH.EXACT("Multiple Myeloma -- diagnosis") OR MESH.EXACT("Multiple Myeloma -- blood") OR EMB.EXACT("multiple myeloma -- diagnosis") OR EMB.EXACT("smoldering multiple myeloma -- diagnosis") OR MESH.EXACT("Smoldering Multiple Myeloma -- diagnosis") OR MESH.EXACT("Smoldering Multiple Myeloma -- blood")
<b>AND</b>	
<b>Etape 2</b>	
<b>Myélome multiple/myélome multiple indolent et dosage sérique des chaînes légères libres</b>	

Type d'étude / sujet	Termes utilisés
<b>Etape 4</b>	MESH.EXACT.EXPLODE("Multiple Myeloma") OR MESH.EXACT("Smoldering Multiple Myeloma") OR MJEMB.EXACT("smoldering multiple myeloma") OR MJEMB.EXACT("multiple myeloma") OR TI(myeloma[*1] OR myelomatos*) OR TI,AB,IF(multiple PRE/0 myeloma[*1]) OR TI,AB,IF("Kahler disease") OR TI,AB,IF(plasma PRE/0 cell PRE/0 myeloma[*1])
<b>AND</b>	
<b>Etape 1</b>	
<b>AND</b>	
<b>Etape 5</b>	TI(meta PRE/0 analys[*3]) OR TI(metaanalys[*3]) OR TI(systematic PRE/0 literature PRE/0 search) OR TI(systematic* PRE/0 literature PRE/0 review[*3]) OR TI(systematic* PRE/0 overview[*3]) OR TI(systematic* PRE/0 review[*3]) OR EMB.EXACT(meta-analysis) OR EMB.EXACT(systematic review) OR DTYPE(meta-analysis) OR DTYPE(systematic review) OR PUB(cochrane database syst rev)
<b>OR</b>	
<b>Etape 6</b>	TI(random*) OR TI(single PRE/0 blind) OR TI(double PRE/0 blind) OR TI(cross PRE/0 over PRE/0 stud*) OR MESH.EXACT(random allocation) OR MESH.EXACT(double-blind method) OR MESH.EXACT(single-blind method) OR MESH.EXACT(cross-over studies) OR DTYPE(randomized controlled trial) OR EMB.EXACT(randomization) OR EMB.EXACT(randomized controlled trial) OR EMB.EXACT(double blind procedure) OR EMB.EXACT(single blind procedure) OR EMB.EXACT(crossover procedure) OR DTYPE(Equivalence Trial) OR DTYPE(Pragmatic Clinical Trial)
<b>OR</b>	
<b>Etape 7</b>	TI(clinical PRE/0 trial*) OR TI(comparative PRE/0 stud*) OR TI(multicenter PRE/0 stud*) OR TI(multicentre PRE/0 stud*) OR TI(versus) OR DTYPE(Controlled Clinical Trial) OR DTYPE(multicenter study) OR DTYPE(comparative study) OR EMB.EXACT(Clinical Trial) OR EMB.EXACT(comparative study)
<b>OR</b>	
<b>Etape 8</b>	TI(cohort*) OR TI(longitudinal PRE/0 stud*) OR TI(follow PRE/0 up PRE/0 stud*) OR TI(followup PRE/0 stud*) OR TI(observational PRE/0 stud*) OR TI(prospective PRE/0 stud*) OR TI(retrospective PRE/0 stud*) OR TI(case PRE/0 control PRE/0 stud*) OR MESH.EXACT(cohort studies) OR MESH.EXACT(longitudinal studies) OR MESH.EXACT(Follow-Up Studies) OR MESH.EXACT(prospective studies) OR MESH.EXACT(retrospective studies) OR MESH.EXACT(case-control studies) OR MESH.EXACT(Cross-Sectional Studies) OR MESH.EXACT("Epidemiologic Studies") OR DTYPE(Observational Study) OR EMB.EXACT(cohort analysis) OR EMB.EXACT(longitudinal study) OR EMB.EXACT(follow up) OR EMB.EXACT(prospective study) OR EMB.EXACT(retrospective study) OR EMB.EXACT("observational study") OR EMB.EXACT("case control study")
<b>OR</b>	
<b>Etape 9</b>	TI(case PRE/0 stud[*3]) OR TI(case PRE/0 report[*1]) OR DTYPE(case reports) OR EMB.EXACT(case report)
<b>Amylose AL : recommandations</b>	
<b>Etape 10</b>	(MESH.EXACT("Immunoglobulin Light-chain Amyloidosis") OR MJEMB.EXACT("AL amyloidosis") OR TI,AB("immunoglobulin light-chain amyloidosis" OR "immunoglobulin light-chain amyloidoses") OR TI,AB(AL PRE/0 amyloidos*) OR TI,AB(primary PRE/0 systemic PRE/0 amyloidos*) OR TI,AB(primary PRE/0 amyloidos*)) AND (MJMESH.EXACT.EXPLODE("Diagnosis") OR MJMESH.EXACT.EXPLODE("Prognosis") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("diagnosis") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("prognosis") OR TI(diagnosis OR follow-up OR monitoring OR prognosis OR progression OR predictor))  OR EMB.EXACT("AL amyloidosis -- diagnosis") OR MESH.EXACT("Immunoglobulin Light-chain Amyloidosis -- diagnosis") OR MESH.EXACT("Immunoglobulin Light-chain Amyloidosis -- blood")

Type d'étude / sujet	Termes utilisés
AND	
Etape 2	
<b>Amylose AL et dosage sérique des chaînes légères</b>	
Etape 11	MESH.EXACT("Immunoglobulin Light-chain Amyloidosis") OR MJEMB.EXACT("AL amyloidosis") OR TI,AB,IF("immunoglobulin light-chain amyloidosis" OR "immunoglobulin light-chain amyloidoses") OR TI,AB,IF(AL PRE/0 amyloidos*) OR TI,AB(primary PRE/0 systemic PRE/0 amyloidos*) OR TI,AB,IF(primary PRE/0 amyloidos*)
AND	
Etape 1	
AND	
<b>Etape 5 OR Etape 6 OR Etape 7 OR Etape 8 OR Etape 9</b>	
<b>Gammopathies monoclonales de signification indéterminée : recommandations</b>	
Etape 12	(MJEMB.EXACT("monoclonal gammopathy of undetermined significance") OR MESH.EXACT("Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance") OR TI(MGUS) OR TI,AB("monoclonal gammopathy of undetermined significance" OR "monoclonal gammopathies of undetermined significance") OR TI,AB(benign PRE/0 monoclonal PRE/0 gammopath*)) AND (MJMESH.EXACT.EXPLODE("Diagnosis") OR MJMESH.EXACT.EXPLODE("Prognosis") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("diagnosis") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("prognosis") OR TI(diagnosis OR follow-up OR monitoring OR prognosis OR progression OR predictor)) OR MESH.EXACT("Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance -- blood") OR MESH.EXACT("Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance -- diagnosis") OR EMB.EXACT("monoclonal gammopathy of undetermined significance -- diagnosis")
AND	
Etape 2	
<b>Gammopathies monoclonales de signification indéterminée et dosage sérique des chaînes légères libres</b>	
Etape 13	MJEMB.EXACT("monoclonal gammopathy of undetermined significance") OR MESH.EXACT("Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance") OR TI(MGUS) OR TI,AB,IF("monoclonal gammopathy of undetermined significance" OR "monoclonal gammopathies of undetermined significance") OR TI,AB,IF(benign PRE/0 monoclonal PRE/0 gammopath*)
AND	
Etape 1	
AND	
<b>Etape 5 OR Etape 6 OR Etape 7 OR Etape 8 OR Etape 9</b>	
<b>Plasmocytome solitaire : recommandations</b>	
Etape 14	(MESH.EXACT("Plasmacytoma") OR MJEMB.EXACT("plasmacytoma") OR TI,AB(plasmacytoma*) OR TI,AB(plasma PRE/0 cell PRE/0 tumor*)) AND (MJMESH.EXACT.EXPLODE("Diagnosis") OR MJMESH.EXACT.EXPLODE("Prognosis") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("diagnosis") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("prognosis") OR TI(diagnosis OR follow-up OR monitoring OR prognosis OR progression OR predictor)) OR MESH.EXACT("Plasmacytoma -- diagnosis") OR MESH.EXACT("Plasmacytoma -- blood") OR EMB.EXACT("plasmacytoma -- diagnosis")
AND	

Type d'étude / sujet	Termes utilisés
<b>Etape 2</b>	
<b>Plasmocytome solitaire et dosage sérique des chaînes légères libres</b>	
<b>Etape 15</b>	MESH.EXACT("Plasmacytoma") OR MJEMB.EXACT("plasmacytoma") OR TI,AB,IF(plasmacytoma*) OR TI,AB,IF(plasma PRE/0 cell PRE/0 tumor[*1])
<b>AND</b>	
<b>Etape 1</b>	
<b>AND</b>	
<b>Etape 5 OR Etape 6 OR Etape 7 OR Etape 8 OR Etape 9</b>	
<b>Gammopathies monoclonales de signification rénale : recommandations</b>	
<b>Etape 16</b>	((MESH.EXACT.EXPLODE("Kidney Diseases") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Kidney Glomerulus -- pathology") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Kidney Tubules -- pathology") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("kidney disease")) AND (MESH.EXACT("Paraproteinemias") OR MESH.EXACT("Cryoglobulinemia") OR MJEMB.EXACT("paraproteinemia") OR EMB.EXACT("cryoglobulinemia") OR EMB.EXACT("monoclonal immunoglobulinemia")) OR (TI,AB,IF((kidney OR renal) NEAR/1 (disease* OR disorder*)) OR TI,AB,IF((kidney OR renal) PRE/0 (glomerulus OR tubule*)) OR TI,AB,IF(glomerulonephrit* OR glomeruloscleros* OR glomerulopath*) OR TI,AB,IF((kidney OR renal) PRE/0 scarring)) AND TI,AB,IF(paraproteinemia[*1] OR paraimmunoglobulinemia[*1] OR plasma PRE/0 cell PRE/0 dyscrasia[*1] OR monoclonal PRE/0 gammopath[*3] OR cryoglobulinemia[*1] OR dysproteinemia* OR monoclonal PRE/1 protein*) OR MJEMB.EXACT("light chain deposition disease") OR MJEMB.EXACT("Fanconi renotubular syndrome") OR MESH.EXACT("Fanconi Syndrome") OR TI,AB,IF("Monoclonal gammopathy of renal significance" OR "Monoclonal gammopathies of renal significance" OR MGRS OR "monoclonal gammopathy of clinical significance" OR "monoclonal gammopathies of clinical significance") OR TI,AB,IF(immunotactoid NEAR/2 glomerulopath[*3] OR light PRE/0 chain PRE/1 deposition PRE/1 disease*) OR TI,AB,IF(Fanconi NEAR/1 renotubular NEAR/1 syndrome[*1] OR Fanconi NEAR/1 renal NEAR/1 syndrome[*1] OR "proximal renal tubular dysfunction") OR TI,AB,IF("crystal storing histiocytosis ") OR TI,AB,IF("glomerulonephritis with organized microtubular monoclonal immunoglobulin deposits" OR glomerulonephritis NEAR/4 monoclonal NEAR/1 immunoglobulin NEAR/1 deposit* OR GOMMID) OR TI,AB,IF("light chain crystalline podocytopathy" OR "light chain crystalline podocytopathies") OR TI,AB,IF("monoclonal immunoglobulin deposition disease" OR "monoclonal immunoglobulin deposition diseases" OR MIDD) OR TI,AB,IF("Proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits" OR PGNMID) OR TI,AB,IF("C3 glomerulonephritis" OR "type I cryoglobulinemia" OR "type I cryoglobulinemias" OR "type II cryoglobulinemia" OR "type II cryoglobulinemias")) AND (MESH.EXACT.EXPLODE("Diagnosis") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Prognosis") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("diagnosis") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("prognosis") OR TI(diagnosis OR follow-up OR monitoring OR prognosis OR progression OR predictor)) OR (MESH.EXACT.EXPLODE("Kidney Diseases") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Kidney Glomerulus -- pathology") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Kidney Tubules -- pathology") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("kidney disease")) AND (MJEMB.EXACT("paraproteinemia -- diagnosis") OR MESH.EXACT("Paraproteinemias -- diagnosis") OR MESH.EXACT("Paraproteinemias -- blood") OR MESH.EXACT("Cryoglobulinemia -- blood") OR MESH.EXACT("Cryoglobulinemia -- diagnosis") OR EMB.EXACT("cryoglobulinemia -- diagnosis") OR EMB.EXACT("monoclonal immunoglobulinemia -- diagnosis"))
<b>AND</b>	
<b>Etape 2</b>	
<b>Gammopathies monoclonales de signification rénale et dosage sérique des chaînes légères libres</b>	
<b>Etape 17</b>	(MESH.EXACT.EXPLODE("Kidney Diseases") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Kidney Glomerulus -- pathology") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Kidney Tubules -- pathology") OR

Type d'étude / sujet	Termes utilisés
	MJEMB.EXACT.EXPLODE("kidney disease")) AND (MESH.EXACT("Paraproteinemias") OR MESH.EXACT("Cryoglobulinemia") OR MJEMB.EXACT("paraproteinemia") OR EMB.EXACT("cryoglobulinemia") OR EMB.EXACT("monoclonal immunoglobulinemia")) OR (TI,AB,IF((kidney OR renal) NEAR/1 (disease* OR disorder*)) OR TI,AB,IF((kidney OR renal) PRE/0 (glomerulus OR tubule*)) OR TI,AB,IF(glomerulonephriti* OR glomeruloscleros* OR glomerulopath*) OR TI,AB,IF((kidney OR renal) PRE/0 scarring)) AND TI,AB,IF(paraproteinemia[*1] OR paraimmunoglobulinemia[*1] OR plasma PRE/0 cell PRE/0 dyscrasia[*1] OR monoclonal PRE/0 gammopath[*3] OR cryoglobulinemia[*1] OR dysproteinemia* OR monoclonal PRE/1 protein*) OR MJEMB.EXACT("light chain deposition disease") OR MJEMB.EXACT("Fanconi renotubular syndrome") OR MESH.EXACT("Fanconi Syndrome") OR TI,AB,IF("Monoclonal gammopathy of renal significance" OR "Monoclonal gammopathies of renal significance" OR MGRS OR "monoclonal gammopathy of clinical significance" OR "monoclonal gammopathies of clinical significance") OR TI,AB,IF(immunotactoid NEAR/2 glomerulopath[*3] OR light PRE/0 chain PRE/1 deposition PRE/1 disease*) OR TI,AB,IF(Fanconi NEAR/1 renotubular NEAR/1 syndrome[*1] OR Fanconi NEAR/1 renal NEAR/1 syndrome[*1] OR "proximal renal tubular dysfunction") OR TI,AB,IF("crystal storing histiocytosis ") OR TI,AB,IF("glomerulonephritis with organized microtubular monoclonal immunoglobulin deposits" OR glomerulonephritis NEAR/4 monoclonal NEAR/1 immunoglobulin NEAR/1 deposit* OR GOMMID) OR TI,AB,IF("light chain crystalline podocytopathy" OR "light chain crystalline podocytopathies") OR TI,AB,IF("monoclonal immunoglobulin deposition disease" OR "monoclonal immunoglobulin deposition diseases" OR MIDD) OR TI,AB,IF("Proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits" OR PGNMID) OR TI,AB,IF("C3 glomerulonephritis" OR "type I cryoglobulinemia" OR "type I cryoglobulinemias" OR "type II cryoglobulinemia" OR "type II cryoglobulinemias")
AND	
Etape 1	
AND	
<b>Etape 5 OR Etape 6 OR Etape 7 OR Etape 8 OR Etape 9</b>	
<b>Gammopathies monoclonales de signification neurologique : recommandations</b>	
Etape 18	((MESH.EXACT.EXPLODE("Peripheral Nervous System Diseases") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("peripheral neuropathy")) AND (MESH.EXACT("Paraproteinemias") OR MESH.EXACT("Cryoglobulinemia") OR MJEMB.EXACT("paraproteinemia") OR EMB.EXACT("cryoglobulinemia") OR EMB.EXACT("monoclonal immunoglobulinemia")) OR MESH.EXACT("Peripheral Nervous System Diseases -- etiology") OR MJEMB.EXACT("peripheral neuropathy -- etiology") OR (MESH.EXACT("Immunoglobulin M") OR MJEMB.EXACT("immunoglobulin M"))) AND (MESH.EXACT.EXPLODE("Peripheral Nervous System Diseases") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("peripheral neuropathy")) OR (TI,AB,IF(peripheral PRE/0 nervous PRE/0 system PRE/0 dis[*1] OR peripheral NEAR/1 neuropath[*3] OR peripheral PRE/0 nerve PRE/0 dis* OR polyneuropath[*3]) AND TI,AB,IF(paraproteinemia[*1] OR paraimmunoglobulinemia[*1] OR plasma PRE/0 cell PRE/0 dyscrasia[*1] OR monoclonal PRE/0 (gammopath[*3] OR immunoglobulinemia[*1]) OR cryoglobulinemia[*1] OR dysproteinemia* OR monoclonal PRE/1 protein*)) OR TI,AB,IF(peripheral NEAR/1 neuropath[*3] NEAR/3 monoclonal NEAR/3 gammopath[*3]) OR TI,AB,IF(neuropath[*3] NEAR/2 unknown NEAR/2 (origin OR etiology OR aetiology)) OR TI,AB,IF(monoclonal NEAR/2 gammopath[*3] NEAR/2 neurological PRE/2 significance OR MGCS OR MGNS OR CANOMAD) OR TI,AB,IF("monoclonal gammopathy of clinical significance") OR TI,AB,IF("IgM associated peripheral neuropathy" OR "IgM associated peripheral neuropathies" OR ataxic PRE/1 polyneuropath[*3]) OR (TI,AB,IF(peripheral PRE/1 neuropath*) AND TI,AB,IF(monoclonal PRE/1 gammopath* OR "immunoglobulin M"))) AND (MESH.EXACT.EXPLODE("Diagnosis") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Prognosis") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("diagnosis") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("prognosis") OR TI(diagnosis OR follow-up OR monitoring OR prognosis OR progression OR predictor))  OR (MESH.EXACT.EXPLODE("Peripheral Nervous System Diseases") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("peripheral neuropathy")) AND (MJEMB.EXACT("paraproteinemia -- diagnosis") OR MESH.EXACT("Paraproteinemias -- diagnosis") OR MESH.EXACT("Paraproteinemias -- blood") OR MESH.EXACT("Cryoglobulinemia -- blood") OR MESH.EXACT("Cryoglobulinemia -- diagnosis") OR

Type d'étude / sujet	Termes utilisés
	EMB.EXACT("cryoglobulinemia -- diagnosis") OR EMB.EXACT("monoclonal immunoglobulinemia -- diagnosis"))
AND	
Etape 2	
<b>Gammopathies monoclonales de signification neurologique et dosage des chaînes légères libres</b>	
Etape 19	(MESH.EXACT.EXPLODE("Peripheral Nervous System Diseases") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("peripheral neuropathy")) AND (MESH.EXACT("Paraproteinemias") OR MESH.EXACT("Cryoglobulinemia") OR MJEMB.EXACT("paraproteinemia") OR EMB.EXACT("cryoglobulinemia") OR EMB.EXACT("monoclonal immunoglobulinemia")) OR MESH.EXACT("Peripheral Nervous System Diseases -- etiology") OR MJEMB.EXACT("peripheral neuropathy -- etiology") OR (MESH.EXACT("Immunoglobulin M") OR MJEMB.EXACT("immunoglobulin M")) AND (MESH.EXACT.EXPLODE("Peripheral Nervous System Diseases") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("peripheral neuropathy")) OR (TI,AB,IF(peripheral PRE/0 nervous PRE/0 system PRE/0 dis[*1] OR peripheral NEAR/1 neuropath[*3] OR peripheral PRE/0 nerve PRE/0 dis* OR polyneuropath[*3]) AND TI,AB,IF(paraproteinemia[*1] OR paraimmunoglobulinemia[*1] OR plasma PRE/0 cell PRE/0 dyscrasia[*1] OR monoclonal PRE/0 (gammopath[*3] OR immunoglobulinemia[*1]) OR cryoglobulinemia[*1] OR dysproteinemia* OR monoclonal PRE/1 protein*)) OR TI,AB,IF(peripheral NEAR/1 neuropath[*3] NEAR/3 monoclonal NEAR/3 gammopath[*3]) OR TI,AB,IF(neuropath[*3] NEAR/2 unknown NEAR/2 (origin OR etiology OR aetiology)) OR TI,AB,IF(monoclonal NEAR/2 gammopath[*3] NEAR/2 neurological PRE/2 significance OR MGCS OR MGNS OR CANOMAD) OR TI,AB,IF("monoclonal gammopathy of clinical significance") OR TI,AB,IF("IgM associated peripheral neuropathy" OR "IgM associated peripheral neuropathies" OR ataxic PRE/1 polyneuropath[*3]) OR (TI,AB,IF(peripheral PRE/1 neuropath*) AND TI,AB,IF(monoclonal PRE/1 gammopath* OR "immunoglobulin M"))
AND	
Etape 1	
AND	
<b>Etape 5 OR Etape 6 OR Etape 7 OR Etape 8 OR Etape 9</b>	
<b>Gammopathie monoclonale avec atteinte oculaire : recommandations</b>	
Etape 20	(MJEMB.EXACT("keratopathy") OR MJEMB.EXACT("cornea disease") OR MESH.EXACT("Corneal Diseases")) AND (MESH.EXACT("Paraproteinemias") OR MESH.EXACT("Cryoglobulinemia") OR MJEMB.EXACT("paraproteinemia") OR EMB.EXACT("cryoglobulinemia") OR EMB.EXACT("monoclonal immunoglobulinemia")) OR TI,AB,IF(crystalline NEAR/1 keratopath[*3])
AND	
Etape 2	
<b>Gammopathie monoclonale avec atteinte oculaire et dosage des chaînes légères libres</b>	
Etape 20	
AND	
Etape 1	
AND	
<b>Etape 5 OR Etape 6 OR Etape 7 OR Etape 8 OR Etape 9</b>	

MESH/EMB : descripteur ; MJMESH/MJEMB : descripteur majoré ; TI : title ; AB : abstract ; IF : mot clé auteur ; PUB : journal title ; DTYPE : publication type

## Sites à consulter

- *Adelaide Health Technology Assessment – AHTA*
- *Agency for Care Effectiveness*
- *Agency for Healthcare Research and Quality – AHRQ*
- *Alberta Health - HTA provincial reviews*
- *Alberta Medical Association*
- *Allied Health Evidence*
- *American Academy of Neurology*
- *American Cancer Society*
- *American College of Cardiology – ACC*
- *American College of Physicians – ACP*
- *American Heart Association – AHA*
- *American Society of Clinical Oncology – ASCO*
- *American Society of Hematology*
- *American Society of Nephrology*
- *American Urological Association*
- *Australian and New Zealand Society of Nephrology*
- *Asian Pacific Society of Nephrology*
- *BMJ Best Practice*
- *British Columbia Cancer Agency*
- *British Columbia Guidelines*
- *British Society for Haematology*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH*
- *Canadian Task Force on Preventive Health Care*
- *Canadian Society of Nephrology*
- *Canadian Urological Association*
- *Cancer Care Ontario*
- *Cancer Guidelines Database*
- *Cardiac Society of Australia and New Zealand*
- *Catalogue et index des sites médicaux francophones – CISMeF*
- *Center for Disease Control and Prevention – CDC*
- *Centre fédéral d'expertise des soins de santé – KCE*
- *Centre for Clinical Effectiveness – CCE*
- *Centre for Effective Practice*
- *Centre international de recherche sur le cancer*
- *Centre for Reviews and Dissemination databases*
- *Cleveland Clinic Innovations*
- *Clinical Oncology Society of Australia*
- *CMA Infobase*
- *Cochrane Library*
- *Comité d'Évaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques – CEDIT*
- *European Academy of Neurology*

- *European Hematology Association*
- *European Renal Association*
- *European Society of Cardiology – ESC*
- *European Society for Medical Oncology – ESCO*
- *European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*
- *Guidelines International Network – GIN*
- *Health Services Technology Assessment Text – HSTAT*
- *Health Technology Wales*
- *Haematology Society of Australia and New Zealand*
- *Institute for Clinical and Economic Review*
- *Institute for Clinical Evaluative Sciences – ICES*
- *Institute for Clinical Systems Improvement – ICSI*
- *Institute for Health Economics Alberta – IHE*
- *Institut National du Cancer - INCa*
- *Institut national d'excellence en santé et en services sociaux – INESSS*
- *Institute for Quality and Efficiency in Health Care – IQWiG*
- *Intergroupe francophone du myélome – IFM*
- *International Myeloma Working Group*
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment – INAHTA*
- *International Society of Amyloidosis*
- *International Society of Nephrology*
- *International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation*
- *Kidney Disease: Improving Global Outcomes – KDIGO*
- *Malaysian Health Technology Assessment Section – MaHTAS*
- *McGill University Health Center*
- *Medical Services Advisory Committee – MSAC*
- *National Comprehensive Cancer Network – NCCN*
- *National Coordinating Center for Health Technology Assessment – NCCHTA*
- *National Health and Medical Research Council*
- *National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE*
- *New Zealand Guidelines Group – NZGG*
- *NHS Innovation Observatory*
- *Peripheral Nerve Society*
- *Public Health Agency of Canada*
- *Santé et Services Sociaux Québec - Pratique clinique en oncologie*
- *Scottish Health Technologies Group*
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network – SIGN*
- *Singapore Ministry of Health*
- *Société française de cardiologie – SFC*
- *Société française de neurologie*
- *Société Francophone de Néphrologie, Dialyse et Transplantation*
- *Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services – SBU*

- *Tripdatabase*
- *UK Kidney Association*
- *U.S. Preventive Services Task Force – USPSTF*
- *Veterans affairs, Dep. Of Defense Clinical practice guidelines*
- *Veterans Affairs (VA) Evidence-based Synthesis Program (ESP)*
- *Washington Health Care Authority*
- *West Midlands Health Technology Assessment Collaboration – WMHTA*
- *World Federation of Neurology.*

# Références bibliographiques

1. Haute Autorité de Santé. Dosage sérique des chaînes légères libres Saint-Denis La Plaine: HAS; 2006. [https://www.has-sante.fr/jcms/r\\_1498746/fr/dosage-serique-des-chaines-legeres-libres](https://www.has-sante.fr/jcms/r_1498746/fr/dosage-serique-des-chaines-legeres-libres)
2. Chapuis Cellier C, Lombard C. Chaînes légères libres: structure, pathogénicité, méthodes d'étude. Encyclop Med Chir Biologie Médicale 90-30-0161-A.
3. Martellosio JP, Leleu X, Roblot P, Martin M, Puyade M. Free light chains assay: Indications and methods. Rev Med Interne 2019;40(5):297-305. <https://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2019.01.005>
4. Kyle RA, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. Hematol Oncol Clin North Am 2007;21(6):1093-113, ix. <https://dx.doi.org/10.1016/j.hoc.2007.08.005>
5. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol 2014;15(12):e538-48. [https://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\)70442-5](https://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(14)70442-5)
6. Decaux O. MGUS et SMM : quels sont les patients à haut risque, quelle surveillance ? Correspondance en Onco-Hématologie 2018;2.
7. Kyle RA, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. Br J Haematol 2006;134(6):573-89. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2006.06235.x>
8. Vincent L, Roussel M, Macro M, Karlin L, Vekemans MC, Royer B, Kuhnowski F. Recommandations 2024 de l'Intergroupe francophone du myélome sur la prise en charge des gammopathies monoclonales de signification indéterminée. Hematology 2024;30(1):71-88. <https://dx.doi.org/10.1684/hma.2024.1840>
9. Fermand JP, Bridoux F, Dispenzieri A, Jaccard A, Kyle RA, Leung N, Merlini G. Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications. Blood 2018;132(14):1478-85. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2018-04-839480>
10. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2018 Update on diagnosis, prognosis, and treatment. Am J Hematol 2018;93(9):1169-80. <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.25149>
11. Centre national de référence Amylose AL et autres maladies par dépôts d'immunoglobulines monoclonales. Amylose AL 2023. Protocole National de Diagnostic et de Soins. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2023. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-11/protocole\\_national\\_de\\_diagnostic\\_et\\_de\\_soins\\_v9.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-11/protocole_national_de_diagnostic_et_de_soins_v9.pdf)
12. Muchtar E, Dispenzieri A, Leung N, Lacy MQ, Buadi FK, Dingli D, et al. Optimizing deep response assessment for AL amyloidosis using involved free light chain level at end of therapy: failure of the serum free light chain ratio. Leukemia 2019;33(2):527-31. <https://dx.doi.org/10.1038/s41375-018-0258-y>
13. Dispenzieri A. Renal risk and response in amyloidosis. Blood 2014;124(15):2315-6. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2014-08-596338>
14. Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, Kumar S, Wechalekar A, Hawkins PN, 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. J Clin Oncol : 2012;30(36):4541-9. <https://dx.doi.org/10.1200/jco.2011.37.7614>
15. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia 2022;36(7):1720-48. <https://dx.doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2>
16. Leung N, Bridoux F, Batuman V, Chaidos A, Cockwell P, D'Agati VD, et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. Nature reviews. Nephrology 2019;15(1):45-59. <https://dx.doi.org/10.1038/s41581-018-0077-4>
17. Małyszko J, Bamias A, Danesh FR, Dębska-Ślizień A, Gallieni M, Gertz MA, et al. KDIGO Controversies Conference on onco-nephrology: kidney disease in hematological malignancies and the burden of cancer after kidney transplantation. Kidney Int 2020;98(6):1407-18. <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2020.07.012>
18. Pinney JH, Lachmann HJ, Bansi L, Wechalekar AD, Gilbertson JA, Rowczenio D, et al. Outcome in renal AL amyloidosis after chemotherapy. J Clin Oncol : 2011;29(6):674-81. <https://dx.doi.org/10.1200/jco.2010.30.5235>
19. Visentin A, Pravato S, Castellani F, Campagnolo M, Angotzi F, Cavarretta CA, et al. From biology to treatment of monoclonal gammopathies of neurological significance. Cancers 2022;14(6). <http://dx.doi.org/10.3390/cancers14061562>
20. Castillo JJ, Callander NS, Baljevic M, Sborov DW, Kumar S. The evaluation and management of monoclonal gammopathy of renal significance and monoclonal gammopathy of neurological significance. Am J Hematol 2021;96(7):846-53. <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.26155>
21. Haute Autorité de Santé. Quand prescrire une électrophorèse des protéines sériques (EPS) et conduite à tenir en cas d'une immunoglobuline monoclonale. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2017. <https://www.has-sante.fr>
22. Karam C, Moshe-Lilie O, Chahin N, Ragole T, Medvedova E, Silbermann R. Diagnosis of paraproteinemic neuropathy: Room for improvement. J Neurol Sci 2020;415:116902. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2020.116902>
23. Rajkumar SV, Larson D, Kyle RA. Diagnosis of smoldering multiple myeloma. N Engl J Med 2011;365(5):474-5. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMc1106428>
24. Hillengass J, Weber MA, Kilk K, Listl K, Wagner-Gund B, Hillengass M, et al. Prognostic significance of whole-body MRI in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. Leukemia 2014;28(1):174-8. <https://dx.doi.org/10.1038/leu.2013.244>
25. Larsen JT, Kumar SK, Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, Rajkumar SV. Serum free light chain ratio as a biomarker for high-risk smoldering multiple myeloma. Leukemia 2013;27(4):941-6. <https://dx.doi.org/10.1038/leu.2012.296>
26. Lakshman A, Rajkumar SV, Buadi FK, Binder M, Gertz MA, Lacy MQ, et al. Risk stratification of smoldering multiple myeloma incorporating revised IMWG diagnostic criteria. Blood

- cancer J 2018;8(6):59. <https://dx.doi.org/10.1038/s41408-018-0077-4>
27. Caers J, Paiva B, Zamagni E, Leleu X, Bladé J, Kristinsson SY, et al. Diagnosis, treatment, and response assessment in solitary plasmacytoma: updated recommendations from a European Expert Panel. *J Hematol Oncol* 2018;11(1):10. <http://dx.doi.org/10.1186/s13045-017-0549-1>
28. Santé Publique France, FRANCIM, Hosôces civils de Lyon, Institut National du Cancer, Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Saint-Maurice: SPF; 2019. <https://www.santepubliquefrance.fr/>
29. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised International staging system for multiple myeloma: a report from international myeloma working group. *J Clin Oncol* 2015;33(26):2863-9. <https://dx.doi.org/10.1200/jco.2015.61.2267>
30. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, Miguel JS, Ludwig H, Hajek R, et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia* 2009;23(2):215-24. <https://dx.doi.org/10.1038/leu.2008.307>
31. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol* 2021;32(3):309-22. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.014>
32. Network NCC. Multiple Myeloma Version 3.2023 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology : NCCN; 2023. [https://www.nccn.org/guidelines/category\\_1](https://www.nccn.org/guidelines/category_1)
33. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 2009;23(1):3-9. <https://dx.doi.org/10.1038/leu.2008.291>
34. Varet B. Le livre de l'interne en Hématologie. Paris: Médecine-Sciences Flammarion; 2007.
35. Sarto C, Intra J, Fania C, Brivio R, Brambilla P, Leoni V. Monoclonal free light chain detection and quantification: Performances and limits of available laboratory assays. *Clin Biochem* 2021;95:28-33. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2021.05.006>
36. Bergstrom DJ, Kotb R, Louzada ML, Sutherland HJ, Tavoularis S, Venner CP. Consensus Guidelines on the diagnosis of multiple myeloma and related disorders: recommendations of the myeloma canada research network consensus Guideline Consortium. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia* 2020;20(7):e352-e67. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clml.2020.01.017>
37. Caers J, Garderet L, Kortüm KM, O'Dwyer ME, van de Donk NWCJ, Binder M, et al. European Myeloma Network recommendations on tools for the diagnosis and monitoring of multiple myeloma: what to use and when. *Haematologica* 2018;103(11):1772-84. <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2018.189159>
38. Agency for Healthcare Research and Quality, Rao M, Lamont JL, Chan J, Concannon TW, Comenzo R, et al. Serum free light chain analysis for the diagnosis, management, and prognosis of plasma cell dyscrasias: Future research needs: Identification of future research needs from Comparative Effectiveness Review No. 73. Rockville MD: AHRQ; 2012. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK137788/pdf/Bookshelf\\_NBK137788.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK137788/pdf/Bookshelf_NBK137788.pdf)
39. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Protein testing in patients with multiple myeloma: a review of clinical effectiveness and guidelines. Ottawa: CADTH; 2015. <https://www.cadth.ca/>
40. Ludwig H, Miguel JS, Dimopoulos MA, Palumbo A, Garcia Sanz R, Powles R, et al. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. *Leukemia* 2014;28(5):981-92. <https://dx.doi.org/10.1038/leu.2013.293>
41. Bird JM, Owen RG, D'Sa S, Snowden JA, Pratt G, Ashcroft J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011. *Br J Haematol* 2011;154(1):32-75. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08573.x>
42. National Institute for Health and Care Excellence. Myeloma : diagnosis and management. London: NICE; 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng35/resources/myeloma-diagnosis-and-management-pdf-1837394042821>
43. Gavriatopoulou M, Musto P, Caers J, Merlini G, Kastritis E, van de Donk N, et al. European myeloma network recommendations on diagnosis and management of patients with rare plasma cell dyscrasias. *Leukemia* 2018;32(9):1883-98 <http://dx.doi.org/10.1038/s41375-018-0209-7>
44. Pratt G, El-Sharkawi D, Kothari J, D'Sa S, Auer R, McCarthy H, et al. Diagnosis and management of Waldenström macroglobulinaemia-A British Society for Haematology guideline. *Br J Haematol* 2022;197(2):171-87. <https://dx.doi.org/10.1111/bjh.18036>
45. Maqbool MG, Tam CS, Morison IM, Simpson D, Mollee P, Schneider H, et al. A practical guide to laboratory investigations at diagnosis and follow up in Waldenström macroglobulinaemia: recommendations from the Medical and Scientific Advisory Group, Myeloma Australia, the Pathology Sub-committee of the Lymphoma and Related Diseases Registry and the Australasian Association of Clinical Biochemists Monoclonal Gammopathy Working Group. *Pathology* 2020;52(2):167-78. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pathol.2019.11.002>
46. Kastritis E, Leblond V, Dimopoulos MA, Kimby E, Staber P, Kersten MJ, et al. Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl 4):iv41-iv50. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdy146>
47. Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2021 Update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2021;96(7):872-88. <https://dx.doi.org/10.1002/ajh.26240>
48. Nasr SH, Kudose S, Javaugue V, Harel S, Said SM, Pascal V, et al. Pathological characteristics of light chain crystalline podocytopeny. *Kidney Int* 2023;103(3):616-26. <https://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2022.11.026>

