

Ce livret IMF pour l'éducation des patients est approuvé
par les associations AF3M – Mymu – A4M



Comprendre analyses par tests Freelite® et Hevylite®



12650 Riverside Drive, Suite 206
North Hollywood, CA 91607 ÉTATS-UNIS

Téléphone :

+1-800-452-2873
(États-Unis et Canada)

+1-818-487-7455
(numéro universel)

Fax : +1-818-487-7454

TheIMF@myeloma.org

myeloma.org

©2016, International Myeloma Foundation, North Hollywood, California – u-fihl_FR_2016_k6(4)



Une publication de l'International Myeloma Foundation

À propos de l'International Myeloma Foundation

Créée en 1990, l'International Myeloma Foundation (IMF, Fondation internationale du myélome) est la première et la plus grande association caritative au monde spécialement consacrée au myélome. Forte de plus de 350 000 membres répartis à travers 140 pays, l'IMF apporte son soutien aux patients atteints de myélome, aux membres de leur famille et à l'ensemble de la communauté médicale. L'IMF propose un ensemble étendu de programmes dans le domaine de la **recherche**, de la **formation**, du **soutien** et de la **sensibilisation** :

RECHERCHE L'IMF s'impose comme le leader de la recherche collaborative internationale sur le myélome. Elle finance les travaux de recherche en laboratoire et a octroyé plus de 100 bourses aux meilleurs jeunes chercheurs et chercheurs expérimentés depuis 1995. L'IMF est en outre à l'origine d'une initiative unique et couronnée de succès qui rassemble des experts internationaux renommés au sein de l'International Myeloma Working Group (IMWG, Groupe de travail international sur le myélome). Ce groupe, qui publie des articles dans de prestigieuses revues médicales, s'attache à établir le plan d'action pour la recherche de médicaments, à favoriser le mentorat de la future génération de chercheurs et à améliorer les conditions de vie des patients grâce à des soins de meilleure qualité.

FORMATION Des séminaires de formation destinés aux patients et aux familles, des ateliers en centres de soins et des ateliers communautaires régionaux sont organisés par l'IMF dans le monde entier. Ces rencontres permettent à d'éminents spécialistes du myélome et chercheurs du domaine de fournir des informations actualisées directement aux patients atteints de cette maladie et à leur famille. Notre centre de ressources, mis à jour chaque année et d'accès gratuit, met plus de 100 publications à la disposition des patients, des soignants et des professionnels de santé. Ces publications sont traduites dans plus de 20 langues.

SOUTIEN Des coordinateurs sont disponibles par téléphone ou e-mail pour répondre aux questions de milliers de familles chaque année et leur apporter leur soutien et leurs connaissances. L'IMF assure la gestion d'un réseau comptant plus de 150 groupes de soutien et propose une formation aux centaines de patients, soignants et infirmiers dévoués qui se portent volontaires pour animer ces groupes au sein de leur communauté.

SENSIBILISATION Le programme de sensibilisation de l'IMF vise à former et aider les différents acteurs de la maladie à sensibiliser l'opinion publique aux problèmes de santé rencontrés par les patients atteints de myélome et leur entourage. Active tant au niveau de l'État qu'au niveau fédéral, l'IMF est à la tête de deux coalitions qui revendiquent la parité en matière d'assurance. Des milliers de militants formés par l'IMF font avancer sa cause chaque année sur des questions essentielles pour les membres de la communauté du myélome.

Pour en savoir plus sur la façon dont l'IMF contribue à améliorer la qualité de vie des patients atteints de myélome tout en travaillant à la prévention et aux soins, contactez-nous ou visitez le site myeloma.org.

Améliorer la vie **Trouver le remède**

Table des matières

Série <i>Comprendre</i> et 10 étapes pour de meilleurs soins	4
Informations contenues dans le présent livret	4
Myélome multiple et protéine monoclonale	5
Que sont les chaînes légères libres ?	5
Rôle de l'analyse Freelite	6
Comparaison des taux normaux et anormaux de chaînes légères	8
Rapport kappa/lambda	8
En quoi l'analyse Freelite peut-elle aider à la détection et à la surveillance du myélome ?	9
Taux Freelite et évaluation de la réponse au traitement	12
Patients pour lesquels l'analyse Freelite profite le plus	13
Qu'est-ce que l'analyse de chaînes Hevylite ?	13
Qu'est ce que le ratio Hevylite ?	17
En quoi l'analyse Hevylite est-elle différente de l'EPS ?	17
Analyse Hevylite et surveillance des rechutes	17
Analyse Hevylite et surveillance de la maladie résiduelle	18
Quelles sont les valeurs attendues d'Hevylite ?	18
Les analyses Freelite et Hevylite peuvent-elles être utilisées conjointement ?	18
Pour conclure	18
Termes et définitions	19

Série Comprendre et 10 étapes pour de meilleurs soins

La série de livrets *Comprendre* de l'IMF est conçue pour vous aider à vous familiariser avec les traitements et mesures de soins d'accompagnement du **myélome multiple** (ci-après dénommé « myélome » par souci de concision).

Pour obtenir une présentation générale du myélome, lisez en premier lieu le *Guide du patient* de l'IMF. Notre *Revue concise de la maladie et des options thérapeutiques* constitue, quant à elle, une analyse plus approfondie dédiée aux professionnels de santé et aux lecteurs avertis n'appartenant pas au corps médical. Ces deux publications, ainsi que les nombreux livrets de la série *Comprendre* sont disponibles sur le site Internet de l'IMF, myeloma.org. Celui-ci contient également un grand nombre d'informations. Vous pouvez en outre commander des exemplaires des livrets de l'IMF en composant le +1-800-452-2873 appel gratuit depuis les États-Unis et le Canada, ou le +1-818-487-7455 pour le reste du monde, ou par e-mail à l'adresse suivante : theIMF@myeloma.org.

Pour faciliter la navigation sur le site Internet de l'IMF, nous avons organisé les informations en suivant la structure du livret 10 Steps to Better Care® (10 étapes pour de meilleurs soins), qui commence par le diagnostic (Étape 1) et se termine par les essais cliniques et la manière de les trouver (Étape 10). Les informations relatives à chaque étape du parcours, y compris les recommandations relatives aux analyses, au traitement, à la greffe, à l'évaluation de la réponse, à la prise

en charge des effets secondaires ainsi qu'au suivi et au traitement des rechutes de la maladie, sont disponibles à l'étape correspondante du chemin vers une meilleure prise en charge.

Les mots en caractères **gras** sont expliqués dans la section « Termes et définitions » à la fin du présent livret. Un recueil plus complet, le *Glossaire des termes et définitions relatifs au myélome* de l'IMF, est disponible à l'adresse suivante myeloma.org/FR.

Informations contenues dans le présent livret

Alors que davantage de médicaments deviennent disponibles pour lutter contre le myélome, il est vital de se renseigner autant que possible sur chaque nouveau type de traitement. Le livret *Comprendre analyses par tests Freelite® et Hevylite®* est consacré à deux tests utilisés pour le diagnostic et la surveillance du myélome, en l'occurrence l'analyse de chaînes légères libres sériques (Freelite®) et l'analyse de chaînes légères/lourdes sériques (Hevylite®). Ce livret *Comprendre* présente des informations sur les tests pratiqués pour le diagnostic et la surveillance du myélome, ainsi que pour la détection des rechutes. Il s'insère dans le schéma des 10 étapes pour de meilleurs soins comme suit :

Étape 1 : obtention du bon diagnostic

Étape 2 : tests réellement nécessaires

Étape 6 : évaluation de la réponse

Étape 8 : surveillance en toute transparence

Étape 9 : rechute, faut-il changer le traitement ?

Remarque importante : l'analyse totale de chaînes légères, un test plus ancien permettant de quantifier les chaînes légères libres et liées, n'est pas utile pour les patients atteints de myélome. L'analyse Freelite doit être prescrite par votre médecin afin de vous permettre de bénéficier des technologies les plus récentes et efficaces disponibles.

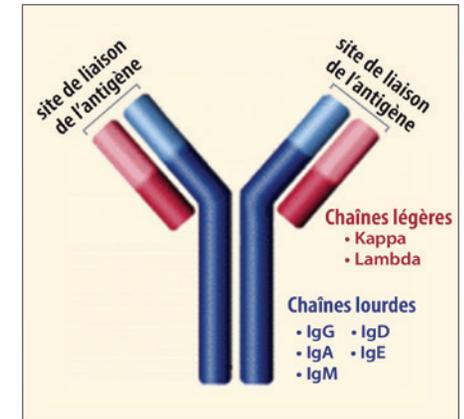
Myélome multiple et protéine monoclonale

Dans le myélome, cancer des **plasmocytes** de la **moelle osseuse**, un plasmocyte particulier (un clone) est dupliqué de très nombreuses fois, ce qui entraîne une production excessive d'un type particulier d'immunoglobuline. Ce type d'**immunoglobuline** est appelé **protéine monoclonale** ou **protéine M**. La protéine M est également appelée protéine du myélome, paraprotéine ou pic monoclonal. L'identification de la protéine M est importante pour le diagnostic. La mesure de son taux permet de surveiller l'efficacité du traitement et d'identifier les rechutes.

Que sont les chaînes légères libres ?

Structurellement, les immunoglobulines normales (abréviation : Ig) sont composées de petites parties dénommées chaînes lourdes et chaînes légères et qui, assemblées, forment une entité plus volumineuse (voir figure 1). Il existe 5 types (également appelés isotypes) de chaînes lourdes et chaque type est désigné par une lettre spécifique. Ces cinq types sont abrégés comme suit : IgG, IgA, IgD, IgE, et IgM.

Figure 1. Structure d'une immunoglobuline (anticorps)



Il existe deux types de chaînes légères, appelées kappa, ou κ , et lambda, ou λ . Chaque plasmocyte produit un seul type de chaîne lourde et un seul type de chaîne légère. Il existe en tout 10 sous-types d'immunoglobulines normales (voir le Tableau 1).

Les chaînes lourdes et légères sont produites séparément au sein des plasmocytes et s'assemblent pour former une immunoglobuline complète (« intacte »). Lorsque les chaînes légères s'attachent aux chaînes lourdes, celles-ci sont appelées « chaînes légères liées ». Cependant, lorsque

Tableau 1. Sous-types d'immunoglobulines

IgG kappa	IgG lambda
IgA kappa	IgA lambda
IgM kappa	IgM lambda
IgD kappa	IgD lambda
IgE kappa	IgE lambda

les chaînes légères ne s'attachent pas aux chaînes lourdes, on les appelle alors « chaînes légères libres ».

Les plasmocytes produisent en règle générale, et pour des raisons inconnues, plus de chaînes légères que nécessaire à la création des immunoglobulines entières ou des protéines monoclonales. Les chaînes légères excédentaires entrent dans le flux sanguin en tant que chaînes légères libres (c'est-à-dire qu'elles ne sont pas liées aux chaînes lourdes). Ainsi, chez les individus sains et les individus atteints de myélome et troubles apparentés, tels que la **gammopathie monoclonale de signification indéterminée**, les chaînes légères excédentaires entrent dans le flux sanguin sous forme de chaînes légères libres. Pour les patients atteints de myélome, la quantité de production de chaînes libres légères est liée à l'activité de croissance des cellules de myélome : plus ces dernières sont nombreuses, plus la production de protéine monoclonale est importante.

Rôle de l'analyse Freelite Détection et mesure de la protéine monoclonale

La détection et la mesure des protéines monoclonales peut s'effectuer dans le sang et/ou l'urine. Lorsque les mesures sont prises dans le sang, toutes les cellules sont retirées de l'échantillon sanguin pour ne laisser que le composant du sang liquide de couleur jaune appelé « sérum ». Plusieurs tests permettent de détecter la protéine M, notamment l'**électrophorèse des protéines sériques** (EPS), l'**électrophorèse des protéines urinaires** (EPU) et les analyses de chaînes légères libres



sériques (Freelite). La production excédentaire d'un seul type de chaîne légère (kappa OU lambda et non pas kappa ET lambda) signifie que les cellules du myélome sécrètent de la protéine monoclonale. L'EPS mesure la quantité de protéine monoclonale dans le sang et l'EPU mesure la quantité de chaînes monoclonales légères dans les urines, mais ni l'un ni l'autre de ces tests ne permet d'identifier le type de protéine monoclonale. Pour ce faire, il faut recourir à l'**immunofixation par électrophorèse** (IFE), laquelle ne fait que déterminer la présence d'un type donné de protéine monoclonale, mais sans le quantifier.

Les patients avec des concentrations élevées en chaînes légères libres étaient traditionnellement diagnostiqués et suivis par EPU; ce test était demandé dans tous les essais cliniques relatifs au myélome. Cependant, un article du groupe français d'étude du

myélome a été récemment publié dans *Haematologica* et compare le test sérique Freelite à l'électrophorèse sur urines de 24h. Les résultats ont été analysés après 2 et 4 cycles de thérapie ainsi qu'après la greffe pour les patients enrôlés dans l'étude IFM 2009-02. Les auteurs « ont trouvé une bonne concordance entre les deux méthodes d'assignation de la réponse (après 2 cycles de chimiothérapie) mais le dosage des chaînes légères libres présente une meilleure sensibilité que l'électrophorèse urinaire pour le suivi ». Les chaînes légères libres étant d'abord excrétées dans le sang puis ensuite filtrées au niveau du rein avant de se retrouver dans les urines, l'EPU n'est pas un test sensible pour les détecter. En revanche, Freelite est un test sanguin qui quantifie les chaînes légères libres sériques avant qu'elles ne soient filtrées par les reins. De plus, les collectes d'urines de 24h ne sont pas toujours parfaites et peuvent entraîner des assignations de réponses incorrectes dans les études cliniques. Suite à cette publication dans *Haematologica*, l'IMWG prévoit de modifier les recommandations relatives au dosage sérique des chaînes légères libres et il est maintenant accepté d'utiliser Freelite au lieu de l'électrophorèse des urines de 24h. Nous pensons que ces nouvelles recommandations seront publiées au début de 2016.

Analyse Freelite

L'analyse Freelite détecte les chaînes légères libres à leur taux normaux (non élevés) dans le sang. Elle peut également détecter les chaînes légères à des taux inférieurs à la normale (c'est-à-dire

qu'elle détecte la suppression). Plus important encore, cette analyse peut détecter des taux de chaînes légères libres en augmentation modérée, même lorsque l'EPS ou l'IFE ne permet pas de détecter de tels taux. Cela signifie qu'il serait possible de parvenir à une détection du myélome plus précoce que ne le permettent l'EPS ou l'IFE. En outre, l'analyse Freelite est particulièrement utile dans les cas où le myélome produit de petites quantités de chaînes légères.

Les analyses de chaînes légères libres doivent se faire de préférence sur le sérum plutôt que sur l'urine, en raison de la filtration réalisée par les reins. L'une des fonctions normales des reins consiste à empêcher la perte de protéines du corps dans les urines. Par conséquent, un taux élevé de protéine M peut être détecté dans le sang avant de pouvoir l'être dans les urines. Cependant, les examens urinaires restent importants, que ce soit pour le diagnostic initial ou pour la surveillance de l'amyloïdose AL. Les examens urinaires révèlent d'autres aspects du myélome, tels que les lésions rénales, et doivent être inclus dans l'élaboration du diagnostic du myélome.

À l'instar des autres analyses visant à détecter la protéine M, l'analyse Freelite présente des avantages et des inconvénients. Comme nous l'avons abordé plus haut, l'un des avantages est la plus grande sensibilité par rapport à l'EPS, l'EPU et l'IFE. Un autre avantage réside dans l'automatisation de l'analyse Freelite, qui permet de la réaliser dans des délais plus courts que pour l'EPS, l'EPU et l'IFE. Cependant, bien que l'analyse Freelite constitue un excellent moyen de détection des chaînes

légères libres, elle ne peut pas détecter les immunoglobulines complètes. Certains types de myélome sécrètent uniquement des immunoglobulines complètes. Une nouvelle analyse appelée Hevylite est disponible depuis peu et permet de mesurer les paires de chaînes d'immunoglobulines lourdes/légères intactes. Comme Freelite, Hevylite peut être quantifié sur serum et est plus sensible que la EPS. Vous trouverez des informations supplémentaires sur Hevylite plus loin dans ce livret.

Comparaison des taux normaux et anormaux de chaînes légères

Les taux normaux de chaînes légères libres sériques sont :

- Kappa: 3,3–19,4 mg/L ou 0,33–1,94 mg/dL
- Lambda: 5,71–26,3 mg/L ou 0,57–2,63 mg/dL
- Kappa/lambda ratio: 0,26–1,65*

*Note: Pour les patients avec une insuffisance rénale, il est recommandé d'interpréter les résultats avec le ratio kappa/lambda modifié de 0,37–3,1.

Dans la majorité des cas, les chaînes légères produites par les cellules de myélome seront exclusivement kappa ou lambda, en fonction du type de myélome. Par conséquent, si les cellules de myélome produisent des chaînes légères kappa, le taux de chaînes légères libres kappa dans le sang augmente. En revanche, si les cellules de myélome produisent des chaînes légères lambda, le taux de chaînes légères libres lambda dans le sang augmente. Votre médecin devra interpréter les résultats de l'analyse



Freelite en association avec d'autres informations cliniques afin de parvenir à une interprétation finale des résultats.

Rapport kappa/lambda

- Le rapport kappa/lambda Freelite est tout aussi important pour le diagnostic et la surveillance du myélome que le sont les taux de chaînes légères kappa et lambda.
- Quand le taux de kappa ou lambda est très élevé et que l'autre chaîne légère libre est normale ou abaissée, le ratio est alors anormal et indique qu'il y a un myélome.
- Si les taux de chaînes légères kappa et lambda augmentent, le rapport peut être dans une plage normale, mais cela indique généralement la présence d'une autre maladie, l'insuffisance rénale par exemple. Lorsque les reins ne fonctionnent pas correctement, les deux types de chaînes légères restent dans le sang et ne sont pas filtrés par les reins.

- Quelques fois, le ratio kappa/lambda peut être anormal bien que les taux individuels de kappa et lambda sont tous les deux dans les valeurs normales. Ceci peut correspondre à un myélome faiblement actif.
- Un rapport kappa/lambda normal après traitement est le signe d'une réponse particulièrement efficace. Cela fait partie de la définition d'une **rémission complète stringente** (RCs), qui requiert également une immunofixation urinaire/sérique négative, ainsi que l'absence de cellules clonales dans la moelle osseuse. La normalisation du rapport kappa/lambda est corrélée à de possibles rémissions de plus longue durée.

En quoi l'analyse Freelite peut-elle aider à la détection et à la surveillance du myélome ?

Les variations des concentrations de chaînes légères libres sont nécessaires pour suivre l'évolution de la pathologie chez la plupart des patients atteints de myélome, et non pas uniquement les patients ayant un myélome à chaînes légères libres ou non sécrétant. Le test Freelite peut aider à la détection et à la surveillance du myélome en quantifiant la protéine monoclonale dans différents types de maladie.

Myélome multiple à immunoglobulines complètes

Le myélome multiple à immunoglobulines complètes représente plus 80 % des cas de myélome. Dans le cadre de cette maladie, les cellules

plasmatiques cancéreuses produisent un type d'immunoglobuline complète et, dans la majorité de ces cas, une production de chaînes légères libres kappa ou lambda vient s'y associer. Les chaînes légères libres étant filtrées assez rapidement par les reins (en quelques heures seulement), les changements de taux sanguins dans le cadre de la réponse au traitement surviennent rapidement. Les baisses de taux de chaînes légères libres peuvent par conséquent constituer un indicateur très sensible de réponse précoce pour le myélome multiple à immunoglobulines complètes.

Myélome multiple à chaînes légères

Le myélome multiple à chaînes légères (MMCLL) représente 15% à 20% des cas de myélome. Dans ce cas, les plasmocytes du myélome produisent uniquement des chaînes légères. Freelite présente une sensibilité prouvée à 100% en matière de détection des chaînes légères chez ces patients. Comparée aux analyses urinaires, lesquelles peuvent être influencées par les fonctions rénales, cette analyse constitue un meilleur indicateur de maladie résiduelle et de changements dans la maladie. Le test Freelite est également plus sensible pour suivre les patients atteints de MMCLL qui peuvent ne pas sécréter suffisamment de protéine pour être détectée par les autres tests sériques ou urinaires.

Myélome non sécrétant et hyposécrétant

Certains plasmocytes du myélome produisent peu, voire pas de protéine M. En cas d'absence de protéine M, on parle alors de myélome non sécrétant. Lorsque les plasmocytes sécrètent un

taux très bas de protéine M, il s'agit d'un myélome hyposécrétant ou oligosécrétant ou paucisécrétant. Ces types de myélome sont peu fréquents. L'analyse Freelite permet de mesurer la protéine M chez près de 70% à 80% des patients dont les taux de protéine M sont indétectables par d'autres méthodes.

Freelite et rechute

En cas de rechute, la sensibilité des tests de chaînes libres est également très importante. Même de très petites quantités de myélome qui commenceraient à se développer lors d'une rechute produisent dans la plupart des cas des quantités mesurables de chaînes libres légères. Selon le type de myélome, les taux sériques de chaînes légères libres kappa ou lambda peuvent augmenter avant que les IgG et les IgA et autres immunoglobulines ne soient détectables par EPS ou immunofixation. D'autres tests tels que la biopsie de moelle osseuse et les examens d'imagerie médicale comme le TEP-FDG ou le TEP-TDM sont également utiles pour évaluer des quantités minimales de maladie.

Échappement de chaînes légères

Au moment de la rechute, le schéma de production d'immunoglobuline du myélome peut changer. Par exemple, les plasmocytes qui produisaient de l'immunoglobuline complète et des chaînes légères libres peuvent changer et se mettre à produire uniquement des chaînes légères libres, ou un clone de plasmocytes qui produisaient de l'immunoglobuline complète a pu être éradiqué par le traitement, mais un petit sous-clone qui produit uniquement des chaînes légères libres aurait pu résister et

se développer. Ces situations entraînent ce que l'on appelle l'échappement de chaînes légères. Le test sanguin Freelite est le plus sensible s'agissant de la détection précoce en cas de rechute.

Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS)

Les patients atteints de MGUS présentent certaines caractéristiques sanguines du myélome, mais la maladie n'est pas active, ce qui signifie qu'ils ne nécessitent aucun traitement. Par exemple, ils peuvent présenter des taux élevés d'immunoglobulines et/ou de chaînes légères libres et/ou de plasmocytes. Les patients atteints de MGUS peuvent être classés selon le risque de développement de maladie active. Une étude de la clinique Mayo montre que les patients atteints de gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) présentant également un rapport anormal de chaînes légères libres sont plus susceptibles de développer un myélome actif ou une affection maligne liée.



Myélome multiple indolent (SMM) ou myélome multiple asymptomatique

Les patients atteints de SMM ont un taux plus élevé d'immunoglobulines et/ou de chaînes légères libres et/ou de plasmocytes que les patients atteints de MGUS. Ils n'ont pas de maladie active et ne présentent pas de dommage osseux ou rénal ou de globules rouges. Cependant, la probabilité d'évoluer vers une pathologie active est plus importante que pour les patients MGUS. Les patients avec SMM doivent être suivis régulièrement et doivent discuter de fréquence des contrôles avec leur médecin traitant. Un petit pourcentage des patients avec SMM ont un fort risque de progression vers un myélome actif. Ces patients qui présentent un ratio chaînes légères libres ≥ 100 ou ≤ 0.01 , plus de 60% de plasmocytes dans la moelle osseuse ou plus d'une lésion focale détectable par IRM, sont maintenant définis comme ayant un myélome actif par le groupe international des experts (IMWG). Ils ont plus de 80% de risque d'évoluer vers un myélome actif en deux ans (Rajkumar et al., *The Lancet*, vol. 15 no. 12, November 2014). Des essais cliniques ont été mis en place pour déterminer le bénéfice d'un traitement précoce pour les patients à haut risque avant que n'apparaissent les symptômes liés à la maladie active.

Amyloïdose AL

L'Amylose AL est une pathologie qui apparaît lorsque les chaînes légères sont disposées en feuillet β caractéristique. Il en résulte un dépôt de fibrilles rigides au niveau des reins, du cœur, du foie, de la langue et des nerfs périphériques. La mesure des chaînes

légères libres sériques est conseillée depuis 2004 pour le diagnostic et la surveillance de l'amyloïdose AL.

Participation à des essais cliniques

Les essais cliniques sont le seul moyen permettant la mise à disposition de nouveaux traitements et la découverte d'un traitement potentiel. Les patients atteints de myélome peuvent participer à des essais cliniques pour aider à tester l'innocuité et l'efficacité des nouveaux traitements. Pour qu'un patient atteint de myélome soit éligible à la participation à un essai, il faut qu'il soit possible de surveiller ses taux sanguins ou urinaires de protéine M. Les personnes atteintes de maladie **hyposécrétante** étaient exclues des essais cliniques, car il n'existait aucune méthode disponible pour surveiller leurs taux de protéines M. L'analyse Freelite permet désormais de surveiller le taux de protéines M dans le sang de la majorité de ces patients. Par conséquent, les personnes atteintes de maladie hyposécrétoire sont à présent souvent éligibles à une participation à des essais cliniques.

Taux des chaînes légères libres et évaluation de la réponse, incluant la réponse complète stringente

Un des objectifs du traitement du myélome est la réduction maximale du taux de la protéine monoclonale, et parfois son élimination complète. Les concentrations de chaînes légères libres, mesurables par le test Freelite, peuvent être utilisées de la même façon que la quantification de la protéine monoclonale pour évaluer la réponse



au traitement, et peuvent même être plus fréquemment mesurées dans les premières semaines du traitement.

Grace à l'avènement de nouvelles techniques de laboratoire plus sensibles, de très faibles quantités de cellules myélomateuses peuvent être détectées par cytométrie en flux ou par le séquençage du génome à partir de biopsie de moelle osseuse. On parle alors de Maladie Résiduelle Minimale (MRD). La recherche de la MRD ne doit être exécutée que lorsque les autres tests détectant la protéine monoclonale (c'est-à-dire EPS, Freelite et Hevylite) ne détectent plus rien. Le tableau 2 détaille les critères de réponse au traitement, incluant la réponse complète stringente et la détection de la maladie résiduelle. Si le ratio des chaînes légères libres se normalise après le traitement, ceci indique de façon sensible que le traitement a été efficace et que le taux des chaînes légères libres a été réduit au maximum.

La normalisation du rapport Freelite est un composant de la rémission complète stringente (RCs). La mise à jour du consensus de l'IMWG sur le minimum de maladie résiduelle (MRD) est défini par la RCs comme :

- IFE sérique et urinaire négative ;
- disparition des **plasmocytomes** dans les tissus mous ;
- < 5% de plasmocytes lors d'aspiration médullaire
- absence de cellules clonales dans la moelle osseuse par **immunohistochimie** (κ/λ ratio $\leq 4:1$ ou $\geq 1:2$ pour les patients κ et λ , respectivement, pour ≥ 100 plasmocytes) ou cytométrie en flux 2-4 couleurs sur aspirations médullaires ; et
- rapport de chaînes légères libres normal.

Taux Freelite et évaluation de la réponse au traitement

Les taux de chaînes légères libres sériques, tels que mesurés par l'analyse Freelite, peuvent s'utiliser de la même façon que les mesures de protéines monoclonales pour évaluer la réponse au traitement, mais ils peuvent également être utilisés plus fréquemment dans les premières semaines du traitement.

En résumé, l'analyse Freelite offre plusieurs avantages pour le diagnostic et la surveillance du traitement :

- L'inclusion de l'analyse Freelite peut améliorer la sensibilité des protocoles de dépistage pour la détection et le diagnostic du myélome.
- L'analyse Freelite associée à d'autres tests peut fournir des informations précieuses aux personnes atteintes de MGUS et de SMM.
- L'utilisation du test Freelite pour surveiller le traitement révèle plus

précocement des réponses au traitement comparé à d'autres tests effectués en laboratoire comme l'EPS.

- La sensibilité accrue de l'analyse Freelite comparée à l'immunofixation peut permettre la détection plus précoce des rechutes du myélome.
- Les directives publiées par l'IMWG recommandent l'utilisation de l'analyse Freelite pour le diagnostic, le pronostic et la surveillance.

Les directives actuelles en matière de pratiques cliniques oncologiques du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) conseillent l'utilisation d'analyse de chaînes légères libres sériques polyclonales (Freelite) pour le diagnostic, le pronostic et la surveillance du myélome multiple.

Patients pour lesquels l'analyse Freelite profite le plus

- Les patients atteints de myélome présentant des résultats de chaînes légères libres sériques anormaux en début de traitement. La surveillance à l'aide des analyses de chaînes légères libres sériques permet souvent une évaluation rapide de l'efficacité du traitement.
- Les personnes présentant des taux très faibles de chaînes légères indétectables par d'autres tests comme l'EPS, l'EPU et l'immunofixation. Ces personnes sont généralement atteintes de myélome non sécrétant (hyposécrétant, oligosécrétant ou paucisécrétant).
- Les personnes avec des dépôts de chaînes légères sous forme

d'amyloïdose AL. Les personnes atteintes d'amyloïdose AL peuvent avoir ou non un myélome actif. La surveillance des taux de chaînes légères libres est très utile pour déterminer le statut de la maladie.

- Les personnes atteintes de myélome à chaînes légères (Bence Jones). Les principaux avantages de l'analyse Freelite pour ces personnes sont les suivants :
 - Facilité des essais sanguins comparé à la collecte d'urines sur 24 heures. (Il faut cependant souligner que les tests d'urine sur 24 heures *restent conseillés* et nécessaires, non seulement pour une vérification supplémentaire du taux d'excrétion des chaînes légères, mais également pour détecter tout signe d'insuffisance rénale.)
 - Plus grande sensibilité des tests sanguins. (Des taux en légère hausse seront détectables dans le sang, mais pas dans les urines.)

Qu'est-ce que l'analyse de chaînes Hevylite ?

Les dosages des isotopes chaîne lourde et légère (Hevylite) sont effectués sur le sang et permettent la quantification des immunoglobulines entières. Ces tests sont les seuls approuvés par la Food and Drug Administration (FDA) pour suivre les myélomes à IgG ou IgA. Suivant les approbations de la FDA, les tests Hevylite doivent être utilisés sur les myélomes préalablement diagnostiqués en conjonction avec les autres tests de laboratoires ou cliniques nécessaires au suivi.

Tableau 2. Critères de l'IMWG pour la réponse au traitement

Sous-catégories de Réponse	Critère de réponse ¹
Critère de négativité de la MRD suivant l'IMWG (nécessite que la RCs soit atteinte selon la définition ci-dessous)	
MRD négative durable	MRD négative dans la moelle (Next-Generation Flow ou Next-Generation Sequencing) et par imagerie telle que définie comme ci-dessous, et confirmée un an après ² . Des évaluations ultérieures peuvent être nécessaires pour définir spécifiquement la durée de la négativité (par exemple, MRD négative @ 5 ans etc)
MRD négative par Cytométrie	Absence de phénotype aberrant des plasmocytes par Nouvelle Génération de Cytométrie en flux ⁴ sur aspiration médullaire en utilisant le protocole standard d' EuroFlow pour la détection de la MRD du MM (ou une méthode équivalente validée) avec une sensibilité minimale de 1 cellule nucléée sur 10 ³ ou plus ⁵
MRD négative par Séquençage	Absence de plasmocytes clonaux par Next Generation Sequencing sur aspiration médullaire dont la présence d'un clone est définie par au minimum 2 séquençages identiques du séquençage d'ADN sur aspiration médullaire en utilisant Lymphosight [®] (ou une méthode équivalente validée) avec une sensibilité minimale de 1 cellule nucléée sur 10 ³ ou plus ⁵
MRD négative par imagerie	<ul style="list-style-type: none"> • MRD négative définie par Next-Generation Flow ou Next-Generation Sequencing PLUS • Disparition de toute zone d'augmentation du traceur trouvé précédemment ou lors d'un PET/CT³
Critères de Réponse standard de l'IMWG⁶	
RCs (Réponse Complète stringente)	<ul style="list-style-type: none"> • RC définie comme ci-dessous PLUS • FLC ratio normal¹⁰ ET • Absence de clone plasmocytaire dans la biopsie de moelle par immunohistochimie (κ/λ ratio $\leq 4:1$ ou $\geq 1:2$ pour les patients κ et λ, respectivement, en ayant analysé ≥ 100 PCs)⁷ ou par cytométrie en flux 2 à 4 couleurs sur aspirations médullaires
RC (Réponse Complète)	<ul style="list-style-type: none"> • Immunofixation négative sur serum et urines ET • Disparition des plasmocytes des tissus mous ET • $< 5\%$ de plasmocytes dans les aspirations de moelle osseuse (si une MRD cellulaire doit être effectuée, la première aspiration médullaire doit être envoyée pour la MRD et l'analyse morphologique n'est pas obligatoire)
TBRP (Très bonne Réponse Partielle)	<ul style="list-style-type: none"> • La protéine monoclonale est détectable par immunofixation sérique et urinaire et non détectable par électrophorèse OU • $\geq 90\%$ de réduction de la protéine M sérique PLUS • Le taux de la protéine M urinaire est $< 100\text{mg}$ par 24 heures
RP (Réponse Partielle)	<ul style="list-style-type: none"> • $\geq 50\%$ de réduction de la protéine M et réduction de la protéine M sur les urines de 24H de $\geq 90\%$ ou $< 200\text{mg}$ par 24 heures. <ul style="list-style-type: none"> • Si les protéines M sérique ou urinaire sont non mesurables, $\geq 50\%$ de diminution de la différence la chaîne légère libre impliquée et non impliquée est nécessaire pour remplacer le critère de la protéine M • Si les protéines M sérique ou urinaire sont non mesurables et que les chaînes légères libres sont également non quantifiables, $\geq 50\%$ de réduction des plasmocytes remplace le critère de la protéine M, à condition que le pourcentage de plasmocytes à la base soit $\geq 30\%$ • En plus de la liste de critères ci-dessus, s'ils sont présents à la présentation, une réduction $\geq 50\%$ de la taille des plasmocytes des tissus mous est également demandée.
RM (Réponse Minimale)	<ul style="list-style-type: none"> • $\geq 25\%$ mais $\leq 49\%$ de réduction de la protéine M sérique et une réduction de 50%–89% de la protéine M des urines de 24H. • En plus de la liste de critères ci-dessus, s'ils sont présents à la présentation, une réduction $\geq 50\%$ de la taille des plasmocytes des tissus mous est également demandée.

(Le tableau 2 continue page suivante)

Sous-catégories de Réponse	Critère de réponse
Critères de Réponse standard de l'IMWG	
MS (Maladie Stable)	<ul style="list-style-type: none"> • (Il n'est pas recommandé de l'utiliser comme indicateur de réponse, la stabilité de la maladie est mieux définie par l'estimation du temps de progression) • Aucun des critères pour RC, TBRP, RP, RM ou maladie progressive (MP)
MP (Maladie en progression)^{8,9}	<p>Au moins un des points suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Augmentation de 25% de la valeur la plus basse d'au moins un des paramètres suivants : <ul style="list-style-type: none"> • Protéine sérique monoclonale (augmentation en valeur absolue $\geq 0,5$ g/dl) • Augmentation de la Protéine sérique monoclonale ≥ 1 g/dl, si le composant monoclonal est ≥ 5 g/dl • Protéine urinaire monoclonale (augmentation en valeur absolue ≥ 200 mg/24 h) • Pour les patients avec une protéine monoclonale non mesurable dans le serum ou les urines, la différence entre chaîne légère libre impliquée et non impliquée (augmentation en valeur absolue > 10 mg/dl) • Pour les patients avec une protéine monoclonale non mesurable dans le serum ou les urines et sans taux de CLL mesurable, le pourcentage des plasmocytes de la moelle osseuse indépendamment du pourcentage de base (augmentation en valeur absolue $\geq 10\%$) • Mise en évidence de nouvelles lésions, $\geq 50\%$ d'augmentation de la plus basse SPD (Somme des Diamètres Perpendiculaires) d'au moins une lésion, ou $\geq 50\%$ d'augmentation du plus long diamètre d'une lésion précédente > 1 cm pour sur axe le plus court. • Augmentation des cellules plasmatiques circulantes $\geq 50\%$ (d'un minimum de 200/mcl)
Rechute Clinique	<p>La rechute Clinique nécessite au moins un des événements :</p> <p>Indicateurs directs de la progression de la maladie et/ou d'un dysfonctionnement d'organe (CRAB) qui semble lié à la prolifération des plasmocytes. Ce n'est pas pris en compte lors du calcul du temps de progression ou de la survie sans progression mais doit être noté éventuellement ou utilisé dans la pratique clinique.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Développement de plasmocytomes dans les tissus mous ou de lésions osseuses • Augmentation caractérisée de la taille des plasmocytomes existant ou des lésions osseuses. Une augmentation caractérisée est définie par une augmentation de 50% (d'au moins 1 cm) mesuré en série par la somme des produits des diamètres transversaux de la lésion mesurable • Hypercalcémie ($\geq 11,5$ mg/dl) • Diminution de l'hémoglobine ≥ 2 g/dl non liée à la thérapie • Augmentation de la créatinine sérique d'au moins 2 mg/dl ou plus • Hyperviscosité liée à la paraprotéine sérique
Rechute à partir de la RC (utilisée uniquement lorsque la finalité est la survie sans événement (SSE))	<p>Un ou plusieurs des événements suivants</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ré-apparition de la protéine monoclonale sérique par immunofixation ou électrophorèse • Développement de $\geq 5\%$ de plasmocytes dans la moelle osseuse • Mise en évidence d'autres signes de progression (tels que : nouveau plasmocytome, lésion osseuse lytique ou hypercalcémie)
Rechute à partir d'une MRD négative (utilisée uniquement lorsque la finalité est la SSE)	<p>Un ou plusieurs des événements suivants</p> <ul style="list-style-type: none"> • Perte du statut de MRD négative (évidence de plasmocytes clonaux par Next-Generation Flow ou séquençage, ou imagerie positive) • Ré-apparition de la protéine monoclonale sérique par immunofixation ou électrophorèse • Développement de $\geq 5\%$ de plasmocytes dans la moelle osseuse • Mise en évidence d'autres signes de progression (tels que : nouveau plasmocytome, lésion osseuse lytique ou hypercalcémie)

Abbréviations: FLC, chaînes légères libres; MP, maladie en progression; MRD, maladie résiduelle minimale; MS, maladie stable; RC, réponse complète; RCs, réponse complète stringente; RM, réponse minimale; RP, réponse partielle; TBRP, très bonne réponse partielle.

Notes de bas de page du tableau 2.

1. Toutes les catégories de réponse nécessitent deux déterminations consécutives avant toute nouvelle thérapie ; pour la MRD il n'est pas nécessaire de faire deux déterminations, mais la recherche de MRD est recommandée après chaque stade du traitement (c'est-à-dire après l'induction, la greffe, la consolidation, la maintenance). Les tests pour définir la MRD ne doivent être initiés qu'après atteinte de la RC. Les premières constatations des études suggèrent que la cytométrie en flux sur aspiration médullaire doit être pratiquée uniquement lorsque Freelite et Hevylite ont été normalisés. La moëlle osseuse doit être analysée deux mois après obtention d'une RC afin de laisser le temps aux cellules de refléter ce statut. Toutes les catégories de réponse et la MRD ne doivent pas montrer d'évidence de progression ou de nouvelles lésions osseuses si des examens d'imagerie sont demandés. Cependant les radiographies ne sont pas nécessaires pour satisfaire ces réponses sauf un FDG-PET lorsque la MRD est devenue négative.
2. Pour les MRD négatives durables il est nécessaire de préciser la méthode utilisée (c'est à dire, MRD durable par cytométrie en flux, MRD durable par séquençage).
3. Critères utilisés par Zamagni et al, qui, à ce jour, sont les seuls à montrer la valeur pronostique de PET/CT pour l'évaluation de la MRD. L'imagerie doit être effectuée lorsque la MRD est atteinte par CMF ou NGS.
4. Pour la cytométrie en flux il est nécessaire de suivre les recommandations pour la Nouvelle Génération de Cytométrie en Flux (NGF).²⁹ La méthode de référence de NGF fait appel à une approche sur 2 tubes et 8 couleurs qui a été validée de façon intensive. Les 2 tubes améliorent la fiabilité, la cohérence et la sensibilité par l'acquisition d'un plus grand nombre de cellules. La technologie en 8 couleurs est largement utilisée dans plusieurs laboratoires. Cette technique 8 couleurs est plus efficace en utilisant un panel d'anticorps lyophilisés, ce qui réduit les erreurs, le temps de manipulation et le coût. Il est recommandé de travailler sur 5 millions de cellules. La méthode de cytométrie en flux utilisée doit permettre de détecter 1 plasmocyte sur 10⁵ cellules.
5. Le séquençage d'ADN sur aspiration de moëlle osseuse doit être pratiqué à partir de réactifs type Lymphosight® (Sequentia) puisque c'est le seul disponible à ce jour.
6. Issus de l'uniformisation des critères de réponse du myélome multiple. Durie BG, et al. *Leukemia*. 2006 Sep;20(9):1467-73. La définition de la réponse mineure et les clarifications proviennent de Rajkumar SV et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*. 2011 May 5;117(18):4691-5. Pour codifier en RC et TBRP les patients pour lesquels la maladie n'est mesurable que par le taux de chaînes légères libres sériques : La RC pour ces patients correspond à un ratio normal entre 0,26 et 1,65 en plus des critères listés au dessus. La TBRP pour ces patients nécessite une diminution de plus de 90% de la différence entre la chaîne impliquée et la non impliquée. Tous les niveaux de réponse nécessitent deux déterminations consécutives faites avant tout nouveau traitement. Toutes les catégories de réponse ne doivent montrer aucun signe de progression ou de lésion osseuse ou de plasmocytomes extramédullaires si l'imagerie est effectuée. La radiographie n'est pas nécessaire à la détermination des stades de réponse. L'étude de la moëlle osseuse n'est pas nécessaire pour confirmer. Chaque catégorie, sauf en cas de maladie stable, doit être confirmé par une double analyse. La date du test initial est considérée comme la date de réponse, pour l'évaluation du temps dépendant de la réponse, comme la durée de la réponse.
7. La présence ou l'absence de cellules clonales en immunohistochimie sont basées sur le ratio K/L. Un ratio K/L anormal par immunohistochimie nécessite l'analyse d'au minimum 100 plasmocytes. L'anormalité du ratio reflète la présence de clone si k/l est > 4:1 or < 1:2.
8. L'immunofixation positive seule, chez un patient précédemment classifié en RC, n'est pas considérée comme une progression. Pour le calcul du temps de progression et de la survie sans progression, les patients en RC et MRD négative doivent être évalués en se référant aux critères mentionnés pour la progression (MP). Les critères de rechute à partir d'une RC ou d'une MRD négative ne doivent être utilisés que pour le calcul de DFS.
9. Si le médecin suspecte une valeur erronée (par exemple une erreur de saisie de résultat), cette valeur ne doit pas être retenue comme la valeur la plus basse.
10. Toutes les recommandations sur l'utilité clinique des taux de chaînes légères libres sériques ou les valeurs du ratio sont basées sur les résultats des tests Freelite. Dejoie et al a récemment publié une comparaison entre Freelite et EPU pour la détection des chaînes légères monoclonales dans les myélomes à chaînes légères libres et à immunoglobulines entières (*Haematologica*, publié avant impression le 3 décembre 2015) qui démontre la sensibilité supérieure des tests Freelite par rapport à EPU pour l'assignation de la réponse au traitement.

La protéine M peut se composer uniquement d'une chaîne lourde d'immunoglobulines (IgG, IgA, IgD, IgE, ou IgM), uniquement de chaînes légères libres (kappa ou lambda libres) ou, dans la majorité des cas, d'une chaîne lourde associée à une chaîne légère libre (IgG kappa, IgG lambda; IgA kappa, IgA lambda, etc.) comme décrit dans le tableau 1. Tandis que le test Freelite quantifie les chaînes légères libres et qu'il est le plus utile pour les patients atteints de maladie à chaînes légères, la maladie hyposécrétante et l'amyloïdose, le test Hevylite quantifie les chaînes lourdes d'immunoglobuline et les chaînes légères impliquées dans le myélome d'un patient (IgG kappa ou IgA lambda, par exemple).

Qu'est ce que le ratio Hevylite ?

Les tests Hevylite reconnaissent spécifiquement la chaîne lourde liée à la chaîne légère. On peut ainsi distinguer la protéine « impliquée » – chaînes lourde et légère produites par le myélome (indiquées iHLC) et la non impliquée (c'est-à-dire la normale, polyclonale – non monoclonale, (indiquée uHLC) qui possède la même chaîne lourde et une chaîne légère différente. Par exemple, un patient avec une monoclonale IgG



lambda (iHLC) a pour non impliquée l'IgG kappa. Dans ce cas il est nécessaire de regarder IgG Lambda (iHLC) et IgG kappa (uHLC). De même pour les patients IgA lambda, il faut s'intéresser à IgA lambda et IgA kappa.

Hevylite n'est pas le seul test qui permet de calculer la quantité de iHLC et uHLC, mais comme Freelite, il est possible de calculer un ratio entre la protéine impliquée et la non impliquée, et le comparer aux valeurs normales de ces protéines. Comme pour le test Freelite, les tests Hevylite sont très sensibles et automatisables, ce qui permet de détecter de faibles concentrations d'immunoglobulines monoclonales. Les valeurs d'Hevylite sont importantes pour déterminer l'activité du myélome car en plus de la protéine impliquée (iHLC) on obtient la quantité de la protéine non impliquée (uHLC). Quand la uHLC est très basse, ceci indique que la uHLC est supprimé à cause du myélome.

En quoi l'analyse Hevylite est-elle différente de l'EPS ?

L'électrophorèse des protéines sériques standard n'est pas un test très fiable pour les patients atteints de myélome IgA kappa ou IgA lambda. L'analyse Hevylite est une alternative efficace pour quantifier le taux de protéine M de ces patients IgA.

Analyse Hevylite et surveillance des rechutes

Les tests Hevylite peuvent détecter plus précocément les rechutes que les autres techniques couramment utilisées. Si un patient n'a pas un ratio Hevylite normalisé, c'est un indicateur de

production de protéines monoclonales par les cellules myélomateuses. La sensibilité des tests Hevylite permet de détecter les rechutes avant qu'elles ne soient visibles en EPS ou IFE.

Analyse Hevylite et surveillance de la maladie résiduelle

La sensibilité importante des dosages Hevylite peut indiquer la présence de Maladie Résiduelle Minimale (MRD) même si les patients ont été classifiés en réponse complète (RC) ou en réponse complète stringente (RCs) par d'autres techniques. Un taux inférieur à la normale de HLC non impliquée indique que le myélome est suffisamment présent pour supprimer les cellules normales du système immunitaire, même si aucun taux anormal de la protéine monoclonale (iHLC) n'est détectable. Les premières indications issues d'études récentes suggèrent qu'avant de rechercher de la MRD sur moelle osseuse, les patients doivent être testés avec Freelite et Hevylite. Si ces deux dosages sensibles donnent des ratios anormaux pour Freelite ou Hevylite, il n'est pas utile de rechercher la MRD sur biopsie de la moelle osseuse pour le patient. La biopsie doit être faite environ deux mois après que la RC ait été atteinte pour qu'elle puisse refléter ce statut.

- absence de plasmocytomes anormaux dans la **cytométrie en flux** d'aspirât de moelle osseuse ;
- absence de lésions FDG-avides révélée par un scan TEP-FDG ; et
- rapports de chaînes légères libres/lourdes normaux.

Tableau 3. Plages normales de valeurs de chaînes lourdes/légères

Chaînes lourdes/légères	Plage
IgG kappa (g/L)	4,03–9,78
IgG lambda (g/L)	1,97–5,71
Rapport IgG kappa/IgG lambda	0,98–2,75
IgA kappa (g/L)	0,48–2,82
IgA lambda (g/L)	0,36–1,98
Rapport IgA kappa/IgA lambda	0,80–2,04

Quelles sont les valeurs attendues d'Hevylite ?

Il est recommandé à chaque laboratoire d'établir ces propres valeurs normales. Les valeurs Hevylite (HLC) du tableau 3 sont proposées à titre indicatif.

Les analyses Freelite et Hevylite peuvent-elles être utilisées conjointement ?

Les cellules myélomateuses d'un patient peuvent correspondre à plusieurs clones qui peuvent produire des immunoglobulines entières, des chaînes légères libres ou les deux à la fois. Puisque les dosages des chaînes légères libres et des isotypes chaîne lourde et légère mesurent deux biomarqueurs indépendants, il est important de suivre les patients avec ces deux tests. Compte tenu de l'hétérogénéité des clones de chaque patient, ces deux dosages utilisés simultanément sont complémentaires.

Pour conclure

Bien que vous ne puissiez pas contrôler l'annonce d'un cancer, une meilleure connaissance vous permettra de

mieux interagir avec vos médecins, infirmières, et aura un impact sur l'acceptation de votre parcours de soin.

Ce livret ne peut pas remplacer les recommandations de votre médecin ou de votre infirmière, qui sont mieux placés pour répondre sur votre thérapie. L'IMF veut seulement vous proposer des informations qui pourront vous aider lors de la discussion avec le corps médical. Pour vous assurer de recevoir un traitement efficace avec une bonne qualité de vie, vous devez jouer un rôle actif dans votre prise en charge

Nous vous encourageons à visiter le site myeloma.org pour trouver des informations actualisées sur le myélome, et de contacter IMF infoLine pour vos questions sur le myélome ou vos remarques. IMF InfoLine vous apportera toujours les meilleures réponses sur le myélome de façon attentionnée.



Termes et définitions

Cytométrie en flux : technologie utilisée pour le comptage des cellules, le tri des cellules et la détection de biomarqueurs, consistant à mettre en suspension les cellules dans un flux liquide et à les soumettre à un faisceau laser.

Électrophorèse : test en laboratoire au cours duquel les molécules du sérum (sang) ou de l'urine d'un patient sont séparées en fonction de leur taille et de leur charge électrique. Pour les patients atteints de myélome, l'électrophorèse sérique ou urinaire permet à la fois d'évaluer la quantité de protéine du myélome (protéine M) et d'identifier la caractéristique du « pic monoclonal » spécifique de chaque patient. L'électrophorèse sert à la fois d'outil de diagnostic et d'outil de contrôle.

Électrophorèse des protéines : test en laboratoire au cours duquel les protéines sériques (sang) ou urinaires d'un patient sont séparées en fonction de leur taille et de leur charge électrique. L'électrophorèse permet de calculer la teneur en protéine monoclonale et est utilisée pour le diagnostic comme pour la surveillance.

Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) : catégorie de troubles des plasmocytes caractérisés par des taux comparativement faibles de protéine monoclonale dans le sang et/ou l'urine. Les taux de plasmocytes dans la moelle osseuse sont faibles (< 10 %). Les symptômes associés au myélome (c.-à-d. anémie, insuffisance rénale, hypercalcémie et lésions lytiques) sont absents.

Hyposécrétante : ou oligosécrétante ou paucisécrétante ou non sécrétante.

Immuno-essai : test utilisé pour l'étude des systèmes biologiques par la recherche de différentes protéines, hormones et anticorps. Les immuno-essais reposent sur la capacité inhérente d'un anticorps à se lier à la structure spécifique d'une molécule. Les anticorps étant développés selon la structure tridimensionnelle spécifique d'un antigène, ils sont très spécifiques et se lient uniquement à cette structure. Le test ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), dosage immuno-enzymatique sur support solide, est couramment utilisé pour la détection d'anticorps dans le sang.

Électrophorèse par immunofixation (IFE) : test immunologique du sérum ou de l'urine utilisé pour identifier les protéines. Pour les patients atteints de myélome, ce test permet au médecin d'identifier le type de protéine M (IgG, IgA, kappa ou lambda). Technique courante d'immunocoloration la plus sensible permettant d'identifier le type exact de chaînes lourdes et de chaînes légères de la protéine M.

Immunofluorescence : test faisant appel à la spécificité des anticorps à leur antigène afin de cibler des colorants fluorescents sur des cibles spécifiques au sein d'une cellule. Il permet par conséquent de visualiser la répartition de la molécule cible dans l'échantillon. L'immunofluorescence utilise les fluorochromes pour visualiser l'emplacement des anticorps. Un fluorochrome est un composé chimique fluorescent capable de réémettre de la lumière après excitation lumineuse. Les fluorochromes s'utilisent en tant que sondes ou indicateurs.

Immunoglobuline (Ig) : protéine produite par les plasmocytes. Joue un rôle important dans le système immunitaire. Les immunoglobulines se fixent aux substances étrangères (antigènes) et contribuent à leur destruction. Les différentes catégories (appelées également isotypes) d'immunoglobulines sont les IgG, IgA, IgD, IgE et IgM. Le terme non médical pour immunoglobuline est « anticorps ».

Immunohistochimie (IHC) : processus de détection des antigènes (en l'occurrence, des protéines) dans les cellules d'une section de tissu consistant à exploiter le principe de liaison des anticorps à des antigènes spécifiques dans les tissus biologiques. La coloration immunohistochimique est largement utilisée pour le diagnostic des cellules anormales comme celles qui se trouvent dans les tumeurs cancéreuses.

Moelle osseuse : tissu mou et spongieux situé au centre des os, qui produit les leucocytes (globules blancs), les hématies (globules rouges) et les plaquettes. C'est dans ce tissu que les plasmocytes anormaux prolifèrent et causent un myélome.

Myélome multiple : cancer provenant des plasmocytes dans la moelle osseuse. Les plasmocytes cancéreux sont appelés cellules myélomateuses.

Plasmocytes : leucocytes (globules blancs) spécifiques produisant des anticorps (immunoglobulines). Le myélome est un cancer des plasmocytes. Les plasmocytes malins sont appelés cellules myélomateuses. Dans le cas du myélome, les plasmocytes malins produisent de grandes quantités d'anticorps anormaux n'ayant pas la capacité de combattre l'infection. Ces

anticorps anormaux sont la protéine monoclonale, ou protéine M, qui fonctionne comme un marqueur de la tumeur dans le myélome. Les plasmocytes produisent également d'autres substances chimiques organiques ou tissulaires : anémie, atteinte rénale, lésions nerveuses.

Plasmocytome extramédullaire : tumeur constituée de plasmocytes monoclonaux que l'on trouve dans les tissus mous à l'extérieur de la moelle osseuse et séparée des os.

Plasmocytome solitaire osseux (PSO) : masse discrète et unique constituée de plasmocytes monoclonaux que l'on retrouve dans un os. Le diagnostic d'un PSO repose sur une lésion osseuse solitaire, dont la biopsie montre une infiltration par des plasmocytes, l'absence d'autres lésions osseuses à l'imagerie, l'absence de plasmocytose médullaire anormale, et l'absence de signes d'anémie, d'hypercalcémie ou d'atteinte rénale suggérant un myélome systémique.

Plasmocytome : voir « **Plasmocytome extramédullaire** » et « **Plasmocytome solitaire osseux (PSO)** ».



Protéine monoclonale

(protéine M) : protéine anormale produite par les cellules myélomateuses qui s'accumule dans les os et la moelle osseuse et les endommage. Un taux élevé de protéine M indique que les cellules myélomateuses sont présentes en grand nombre.

Rémission ou réponse : disparition complète ou partielle des signes et des symptômes du cancer. Rémission et réponse sont des termes interchangeables.

- **Rémission complète (RC) :** immunofixation négative dans le sérum et l'urine, et disparition de tout plasmocytome des tissus mous, et $\leq 5\%$ de plasmocytes dans la moelle osseuse. La rémission complète n'est pas synonyme de guérison.
- **Réponse complète stringente (RCs) :** RC (telle que définie ci-dessus) associée à un ratio CLL normal et à l'absence de cellules clonales dans la moelle osseuse établie par immunohistochimie ou immunofluorescence.
- **Rémission partielle (RP) :** taux de réponse impliquant une réduction d'au moins 50 % de la protéine M, et une réduction de la protéine M urinaire par 24 h d'au moins 90 % (ou à moins de 200 mg par 24 h).
- **Très bonne rémission partielle (TBRP) :** état un peu moins favorable que la RC. Protéine M sérique et protéine M urinaire détectables par immunofixation mais pas par électrophorèse ; ou réduction d'au moins 90 % de la protéine M sérique, et protéine M urinaire < 100 mg par 24 h.

