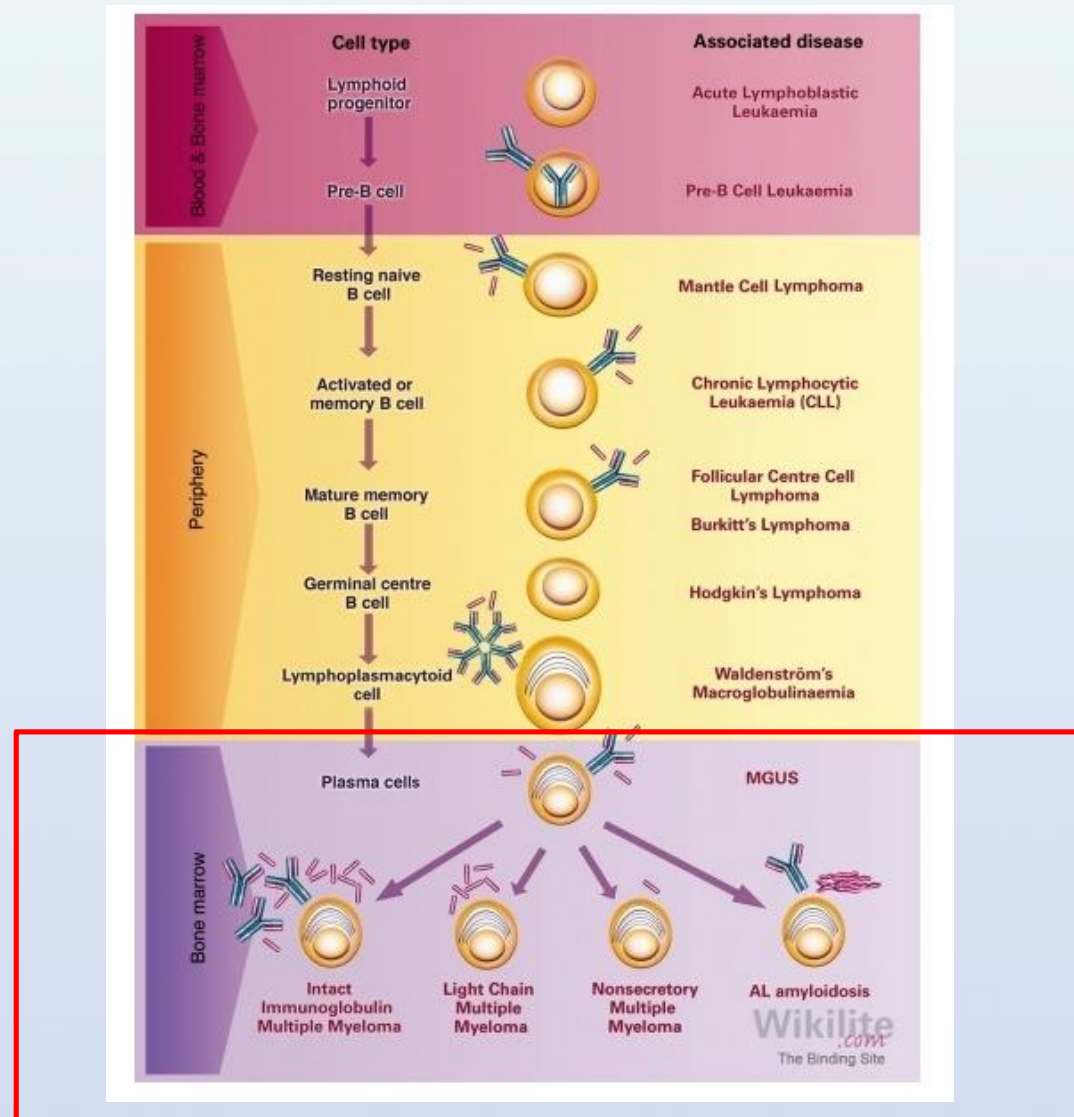
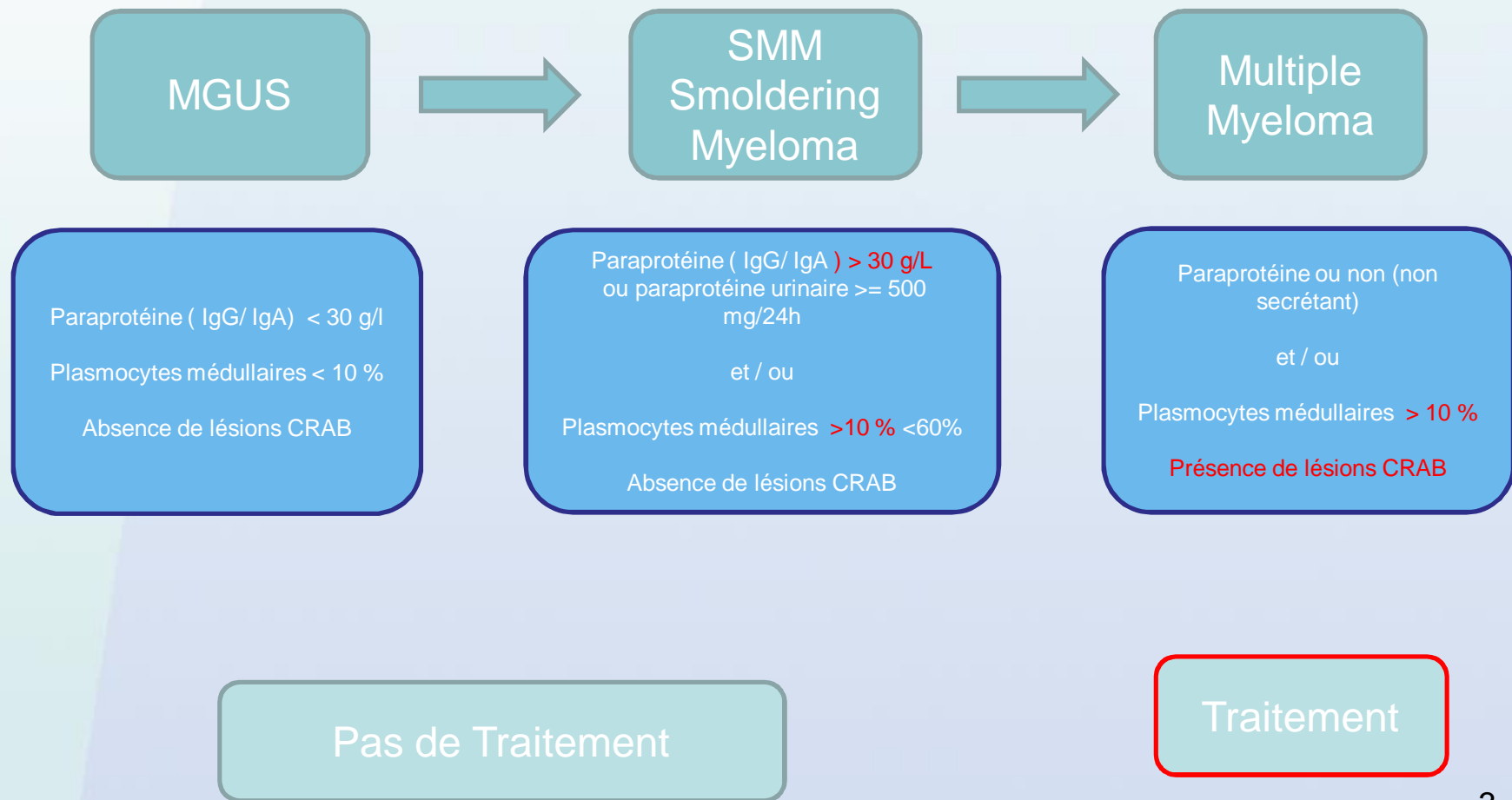


Nouveautés dans le diagnostic et suivi du myélome

L.Lutteri
Pharmacien biologiste
Service de Chimie Clinique
Professeur Cavalier
CHU Liège

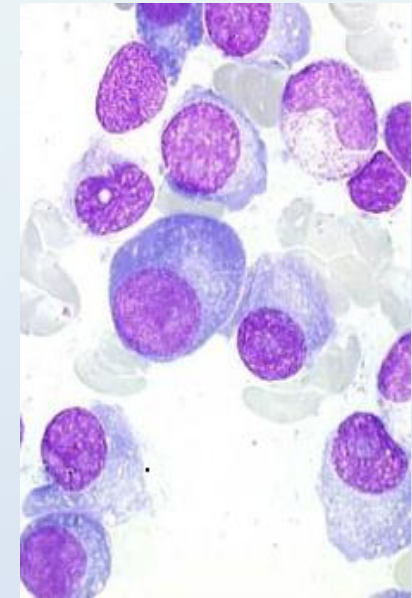
Gammopathies monoclonales





Myélome multiple

- 1% des cancers
- 2^e cancer hématologique le plus courant ;
- Se manifeste le plus souvent chez la personne âgée
- Gammopathie monoclonale caractérisée par la prolifération d'un clone de plasmocytes dans la moelle osseuse induisant une production excessive d'une immunoglobuline monoclonale, habituellement IgG ou IgA
- Symptômes caractéristiques (critères « CRAB »)
 - **Calcium** : hypercalcémie ($> 2,75$ mmol/l ou $>0,25$ mmol/L par rapport à la valeur normale),
 - **Renal** : insuffisance rénale (créatinine > 2 mg/dL ou clairance à la créatinine < 40 mL/min),
 - **Anemia** : anémie (hémoglobine < 10 g/dL ou diminution > 2 g/dL par rapport au taux normal de l'hémoglobine du patient),
 - **Bone** : lésions osseuses (une ou plusieurs lésions ostéolytiques à la radiographie du squelette, au scanner du corps entier à faible dose ou au PET/CT scan).



Myélogramme

Myélome multiple : derniers critères IMWG 2014

>10 % plasmocytoma dans moelle
 +
 1 ou plusieurs MDE

- Calcium
 Renal
 Anémie
 Bones
 OU
 Soixante
 Lignes
 MRI = IRM

Panel: Revised International Myeloma Working Group diagnostic criteria for multiple myeloma and smouldering multiple myeloma

Definition of multiple myeloma

Clonal bone marrow plasma cells $\geq 10\%$ or biopsy-proven bony or extramedullary plasmacytoma* and any one or more of the following myeloma defining events:

- Myeloma defining events:
 - Evidence of end organ damage that can be attributed to the underlying plasma cell proliferative disorder, specifically:
 - Hypercalcaemia: serum calcium >0.25 mmol/L (>1 mg/dL) higher than the upper limit of normal or >2.75 mmol/L (>11 mg/dL)
 - Renal insufficiency: creatinine clearance <40 mL per min† or serum creatinine >177 μ mol/L (>2 mg/dL)
 - Anaemia: haemoglobin value of >20 g/L below the lower limit of normal, or a haemoglobin value <100 g/L
 - Bone lesions: one or more osteolytic lesions on skeletal radiography, CT, or PET-CT‡
 - Any one or more of the following biomarkers of malignancy:
 - Clonal bone marrow plasma cell percentage* $\geq 60\%$
 - Involved:uninvolved serum free light chain ratio ≥ 100
 - >1 focal lesions on MRI studies¶

PET-CT-¹⁸F-fluorodeoxyglucose PET with CT. *Clonality should be established by showing κ/λ -light-chain restriction on flow cytometry, immunohistochemistry, or immunofluorescence. Bone marrow plasma cell percentage should preferably be estimated from a core biopsy specimen; in case of a disparity between the aspirate and core biopsy, the highest value should be used. †Measured or estimated by validated equations. ‡If bone marrow has less than 10% clonal plasma cells, more than one bone lesion is required to distinguish from solitary plasmacytoma with minimal marrow involvement. §These values are based on the serum Freelite assay (The Binding Site Group, Birmingham, UK). The involved free light chain must be ≥ 100 mg/L. ¶Each focal lesion must be 5 mm or more in size.

Type de myélome	Critères
MGUS (Gammopathie monoclonale de signification indéterminée)	<p>MGUS non-IgM:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Protéine monoclonale sérique inférieure à 30 g/L 2. Plasmocytes monoclonaux de la moelle osseuse totalisant moins de 10 % 3. Aucune atteinte aux organes cibles (aucun des critères CRAB) <p>MGUS IgM:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Protéine monoclonale sérique IgM inférieure à 30 g/L 2. Aucun signe d'anémie, symptômes constitutionnels (fatigue, fièvre, sueurs nocturnes, ou perte de poids), épaissement du sang (hyperviscosité), maladie des ganglions lymphatiques (lymphadénopathie), augmentation du volume du foie et de la rate (hépatosplénomégalie), ou autre atteinte aux organes cibles attribuable à la croissance de plasmocytes monoclonaux <p>MGUS à chaînes légères:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Taux de CLL anormal (chaînes légères libres) inférieur à 0,26 ou supérieur à 1,65 2. Augmentation du taux de kappa (κ) FLC chez les patients dont le taux est supérieur à 1,65 et augmentation du taux de lambda (λ) FLC chez les patients dont le taux est inférieur à 0,26 3. Aucune expression d'immunoglobuline à chaîne lourde détectée lors du test d'immunofixation 4. Aucune atteinte aux organes cibles (aucun des critères CRAB) 5. Plasmocytes clonaux dans la moelle osseuse totalisant moins de 10 % 6. Protéine monoclonale dans l'urine inférieure à 500 mg/24 heures
Myélome asymptomatique ou indolent	<p>Les deux éléments suivants doivent être présents:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Protéine monoclonale sérique (IgG ou IgA) égale ou supérieure à 30 g/L ou protéine monoclonale dans l'urine en quantité égale ou supérieure à 500 mg par 24 heures, et/ou Plasmocytes clonaux dans la moelle osseuse totalisant entre 10 à 60 % 2. Absence de manifestations révélatrices d'une amyloïdose (aucun des critères CRAB)
Myélome symptomatique ou actif	<ol style="list-style-type: none"> 1. Plasmocytes monoclonaux de la moelle osseuse correspondent à 10 % ou plus et/ou la biopsie confirme la présence d'un plasmocytome osseux ou extramédullaire 2. Manifestations révélatrices d'un myélome (1 ou plusieurs parmi les critères SLiM suivants): <ul style="list-style-type: none"> • [S] SOIXANTE (60) % ou plus de plasmocytes clonaux lors de l'examen de la moelle osseuse • [Li] Un ratio de CHAÎNES LÉGÈRES libres sériques (CLL) impliquées/non impliquées de 100 ou plus, pourvu que le taux absolu de chaînes légères impliquées soit au moins 100 mg/L • [M] Plus d'une lésion focale (5 mm ou supérieur) détectée par une IRM (imagerie par résonance magnétique) 3. Dysfonctionnement organique associé à un myélome (1 ou plusieurs parmi les critères CRAB suivants): <ul style="list-style-type: none"> • [C] Augmentation du CALCIUM dans le sang • [R] Insuffisance RÉNALE • [A] ANÉMIE (hémoglobine inférieure à 100 g/L) • [B] Lésions OSSEUSES lytiques ou ostéoporose (une ou plusieurs lésions lors de l'étude squelettique [rayons X du corps entier], tomодensitométrie [TDM ou tomодensitogramme] ou tomographie par émission de positrons [TEP])

Stadification et facteurs pronostiques du MM

Selon ISS (International Staging System)

Stade	Critères	Médiane de survie
Stade I	2 microglobuline sérique (B2m) < 3,5 mg/l ET Albumine \geq 35 g/L	62 mois
Stade II	B2m < 3,5 mg/l ET Albumine < 35 g/L OU 3,5 < B2m < 5,5	44 mois
Stade III	2 m \geq 5,5 mg/l	29 mois

Systèmes de stadification d'un myélome acti

Stade	R-ISS	Durie-Salmon
I	Bêta-2 microglobuline inférieure à 3,5 µg/mL ET Albumine est égale ou supérieure à 35 g/L ET Aucun risque élevé d'anomalies chromosomiques ET Taux de LDH normal	Tous les facteurs suivants doivent être notés : a. Hémoglobine égale ou supérieure à 100 g/L b. Calcium sérique normal (inférieur à 2,88 mmol/L) c. Faible taux de protéine monoclonale : • IgG inférieur à 50 g/L • IgA inférieur à 30 g/L • Chaînes légères dans l'urine inférieur à 4 g par 24 heures d. Aucune région osseuse endommagée lors de l'étude squelettique (rayons X du corps entier) ou il y a un plasmocytome osseux solitaire (tumeur dans l'os)
II	Comprend toutes les combinaisons possibles du Stade I et Stade III	Ne correspond ni au Stade I, ni au Stade III
III	Bêta-2 microglobuline égale ou supérieure à 5,5 µg/mL ET Présence d'un risque élevé d'anomalies chromosomiques OU Taux de LDH élevé	Il faut noter un ou plusieurs des facteurs suivants : a. Hémoglobine supérieure à 85 g/L b. Calcium sérique élevé (supérieure à 2,88 mmol/L) c. Taux élevé de production des protéines monoclonales • IgG supérieure à 70 g/L • IgA supérieure à 50 g/L • Chaînes légères dans l'urine supérieure à 12 g par 24 heures d. Lésions osseuses lytiques graves lors de l'étude l'étude squelettique (rayons X du corps entier) Sous-classification : a. Fonction rénale plutôt normale (créatininémie inférieure à 180 µmol/L) b. Fonction rénale anormale (créatininémie égale ou supérieure à 180 µmol/L)

Gammapathie de signification indéterminée = MGUS / GMSI

- Augmente avec l'âge, 3% / 5% des personnes de plus de 50 / 70 ans.
- Risque de développer un myélome : 1 % par an

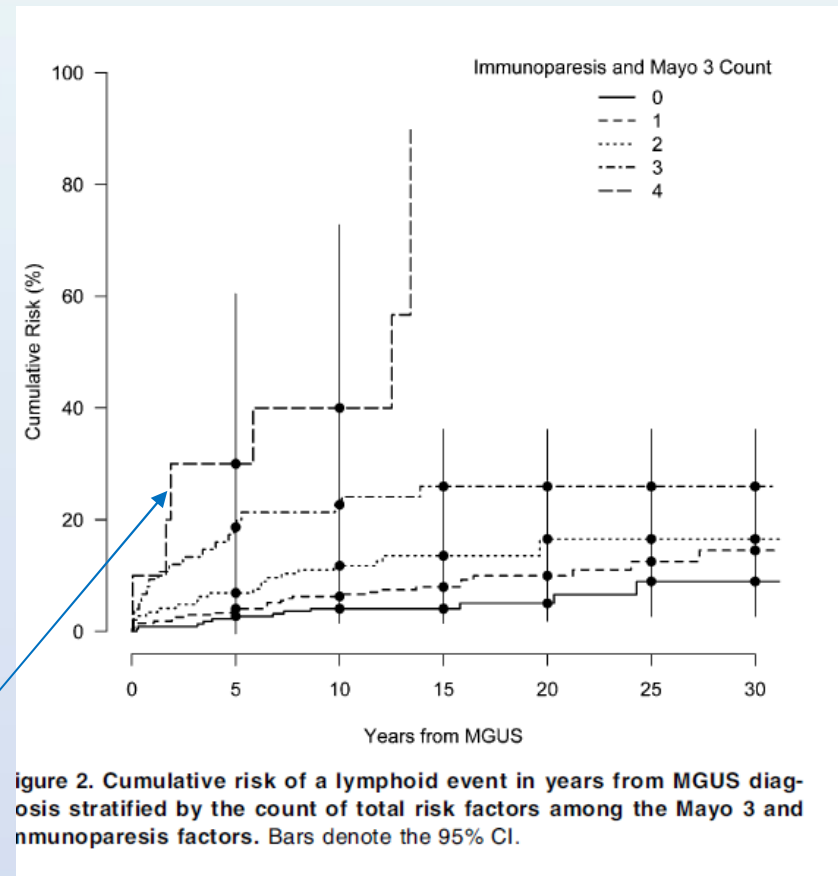
Myélome indolent = myélome asymptomatique = smouldering myeloma (SMM)

- Risque de développer un myélome : 10 % par an
- 3-4 ans entre le diagnostic et la progression

Facteurs de mauvais pronostic d'un MGUS

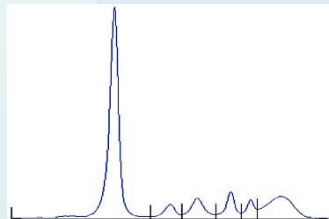
- “ Isotype non IgG de l'immunoglobuline monoclonale
- “ Pic monoclonal > 15 g/L
- “ Ratio K/L anormal
- “ Immunosuppression des immunoglobulines polyclonales

25 % des patients ayant les 4 facteurs de risque développent un myélome dans les 2 ans





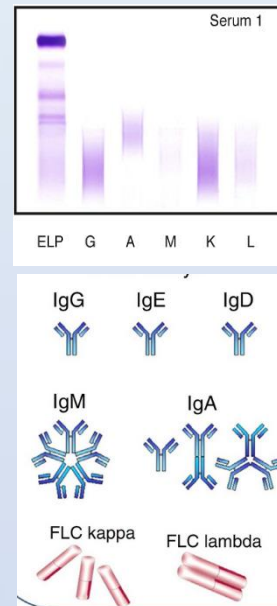
Electrophorèse



Sensibilité : 500 . 2000 mg/L



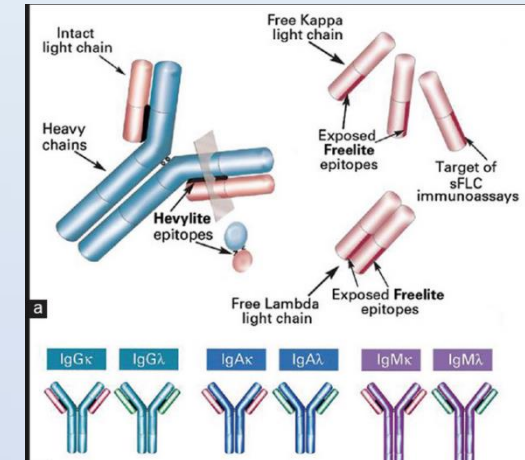
Immunofixation



Sensibilité : 150-500 mg/L



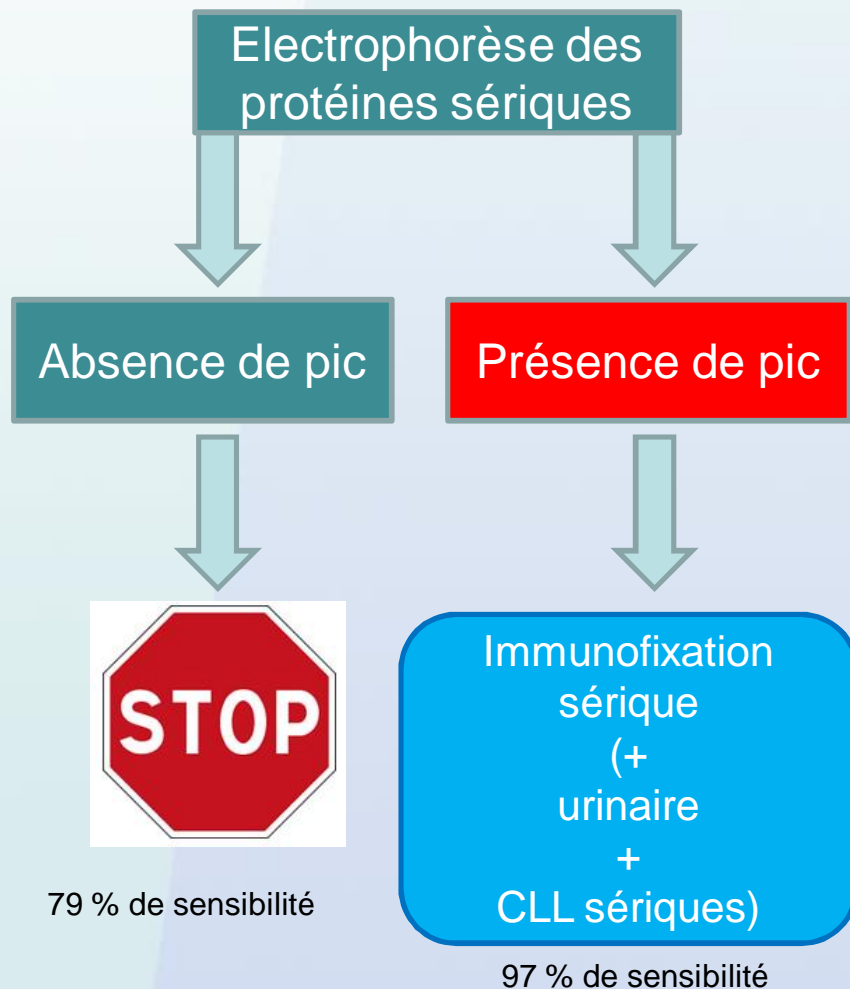
Turbidi/Néphélogométrie



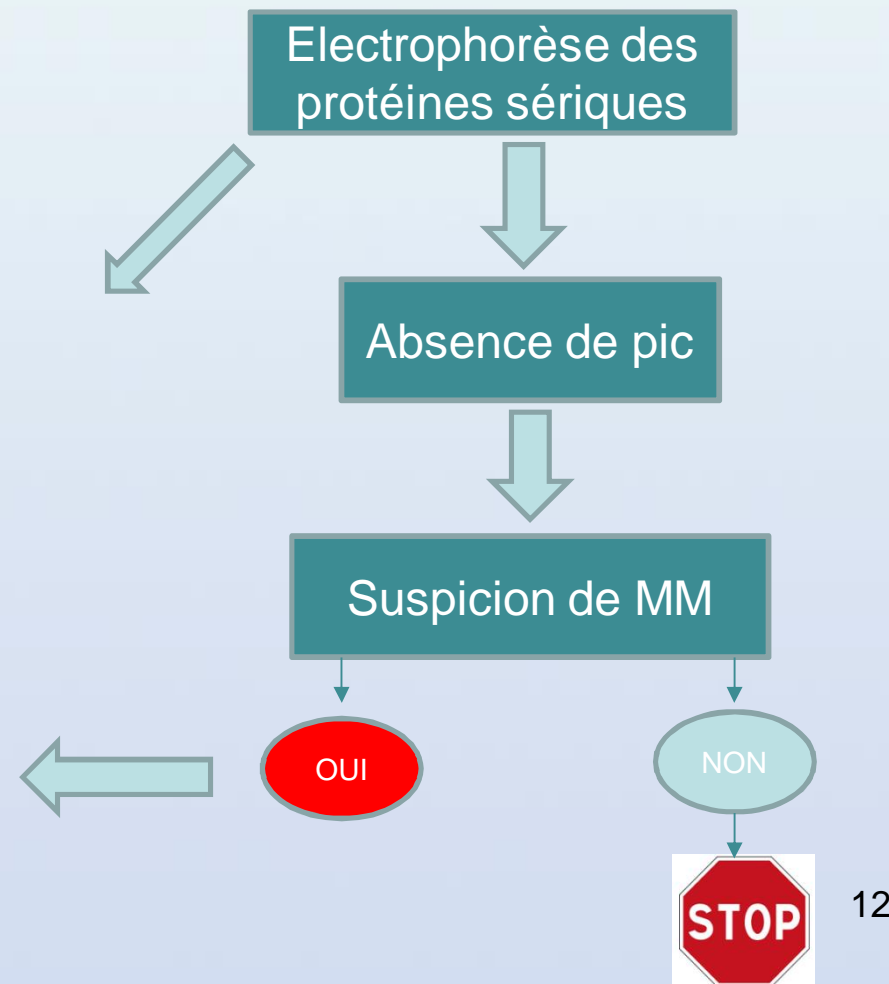
HevyLite / FreeLite

Sensibilité : 1-3 mg/L

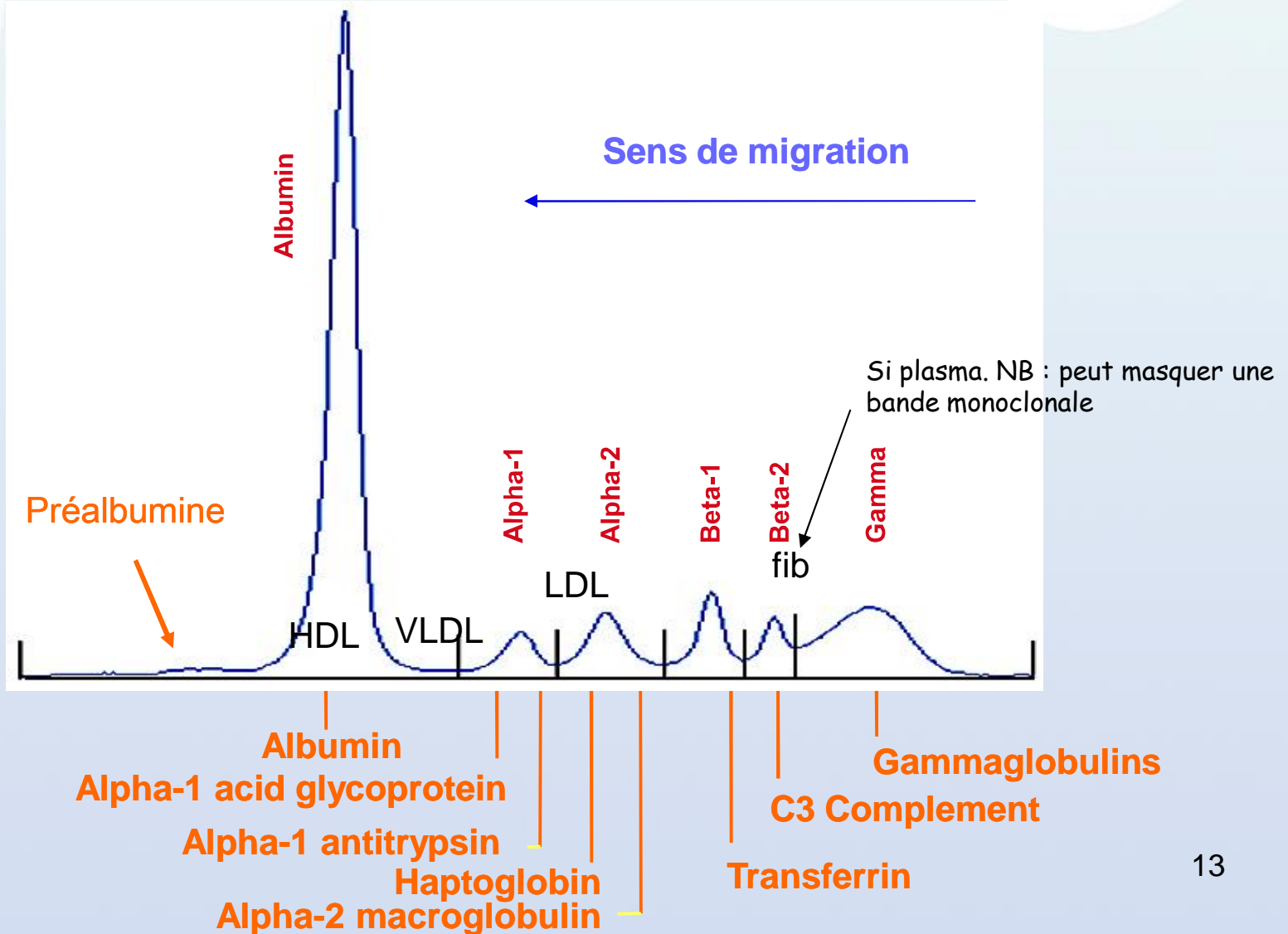
Belgique : INAMI



Recommandations internationales

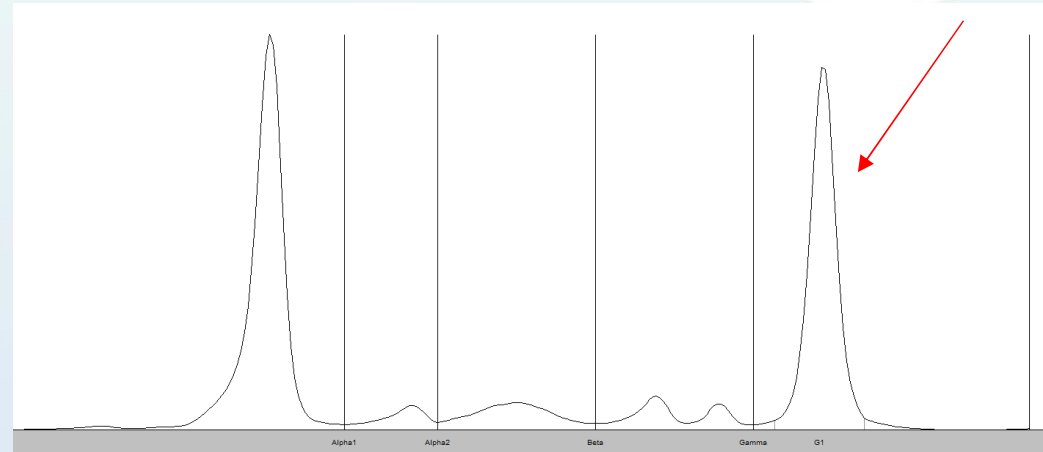


Electrophorèse des protéines sériques

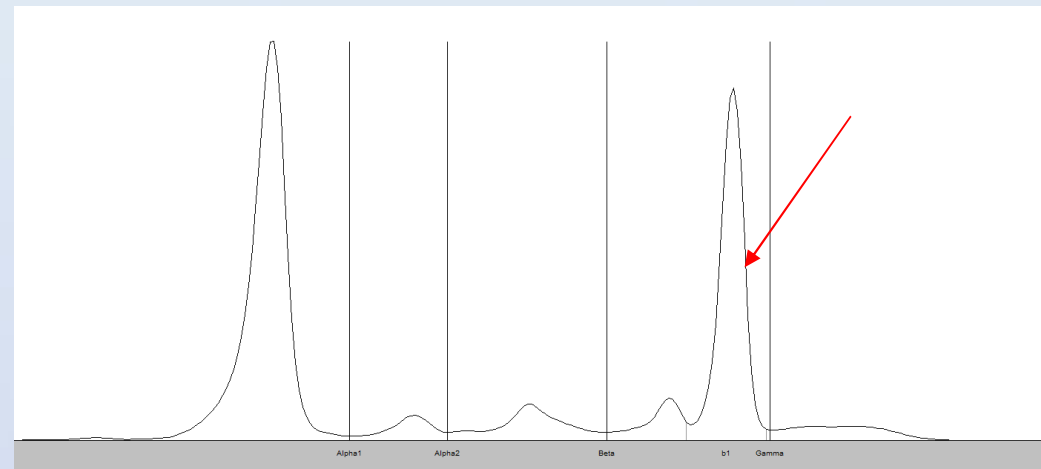


Electrophorèse anormale : présence d'une bande monoclonale

Migrant en gamma



Migrant en bêta



Seuil de sensibilité : 500 mg/L => 20-30 % des immunoglobulines monoclonales non visibles.

- Dépistage de gammopathies
- Critères de diagnostic
- Evaluation du risque de transformation maligne
- Suivi et contrôle du traitement

Suivi des gammopathies monoclonales

Table 2. International Myeloma Working Group Response Criteria^a

sCR	CR as defined below plus: Normal FLC ratio and absence of clonal cells in bone marrow by immunohistochemistry or immunofluorescence
CR	Negative immunofixation on the serum and urine plus disappearance of any soft-tissue plasmacytomas and < 5% plasma cells in bone marrow
VGPR	Serum and urine M protein detectable by immunofixation but not by electrophoresis or $\geq 90\%$ reduction in serum M protein plus urine M protein level < 100 mg/24 hr
PR	$\geq 50\%$ reduction of serum M protein and reduction in 24-hr urinary M protein by $\geq 90\%$ or to < 200 mg/24 hr. If serum and urine M protein are not measurable: $\geq 50\%$ decrease in the difference between involved and uninvolved FLC levels is required AND if serum free light assay is also not measurable, $\geq 50\%$ reduction in plasma cells is required, provided baseline bone marrow plasma cell percentage was $\geq 30\%$ In addition to the above criteria, if present at baseline, a $\geq 50\%$ reduction in the size of soft-tissue plasmacytomas is also required
MR ^b	All of the following: 25%-49% reduction in serum M protein; 50%-89% reduction in urinary light chain excretion; 25%-49% reduction in the size of soft tissue plasmacytomas; no increase in the size or number of lytic bone lesions; and 25%-49% reduction in plasma cells (for patients with nonsecretory myeloma only)
SD	Not meeting criteria for CR, VGPR, PR, or PD
PD	$\geq 25\%$ increase from lowest response value in any 1 or more of M component (serum or urine), difference between involved and uninvolved FLC, bone marrow plasma cell percentage, new bone lesions/plasmacytomas or increase in size of existing lesions/plasmacytomas, hypercalcemia that can be attributed solely to myeloma

Note. sCR = stringent complete response; CR = complete response; FLC = free light chain; VGPR = very good partial response; M protein = myeloma protein; PR = partial response; MR = minimal response; SD = stable disease; PD = progressive disease.

^aAdapted from Durie et al. (2006). ^bMR from Blade et al. (1998).

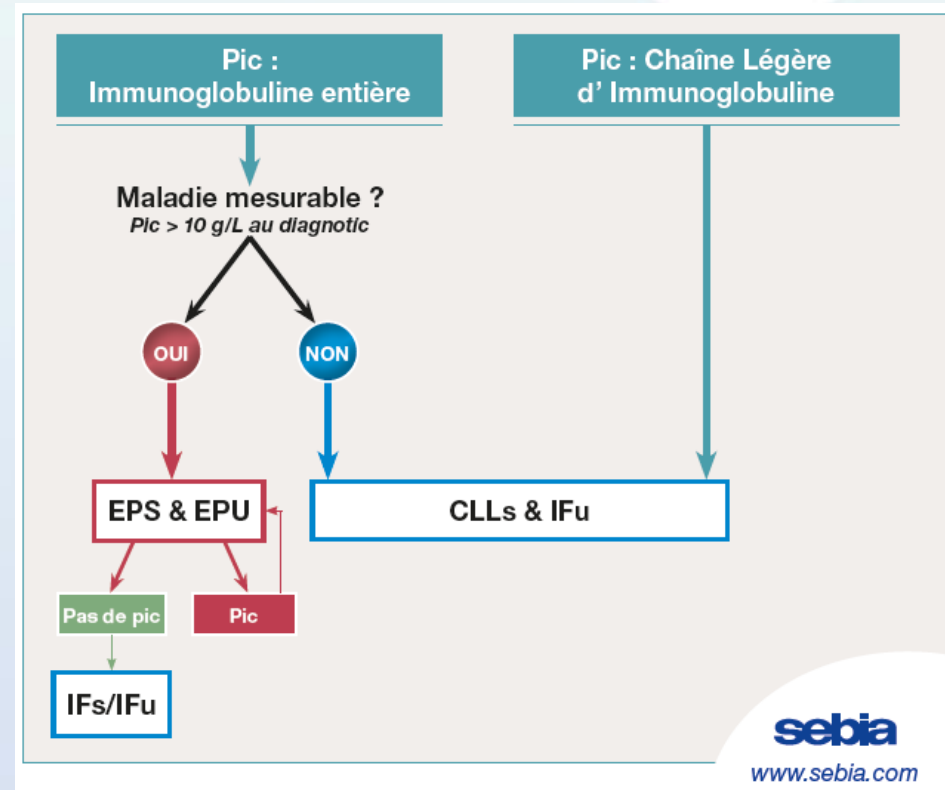
. Immunoglobuline monoclonale
sérique $\geq 10\text{g/l}$

Et/ou

. Protéine monoclonale urinaire
 $\geq 200\text{ mg/24h}$

Et/ou

. Chaînes légères libres
sériques monoclonales $\geq 100\text{ mg/l}$
avec rapport K/L anormal



Recommandations de l'IFM (Intergroupe francophone du myélome) pour l'harmonisation de l'analyse des électrophorèses des protéines sériques et urinaires dans le diagnostic et le suivi du myélome multiple

Types	Critères	Modalités de suivi
Maladie mesurable sérique et urinaire	Composant monoclonal sérique ≥ 10 g/L ET Composant monoclonal urinaire ≥ 200 mg/24h	Électrophorèses sérique et urinaire
Maladie mesurable sérique seule	Composant monoclonal sérique ≥ 10 g/L ET Composant monoclonal urinaire < 200 mg/24h	Électrophorèse sérique
Maladie mesurable urinaire seule	Composant monoclonal sérique < 10 g/L ET Composant monoclonal urinaire ≥ 200 mg/24h	Électrophorèse urinaire
Maladie non mesurable	Composant monoclonal sérique < 10 g/L ET Composant monoclonal urinaire < 200 mg/24h	Dosage des CLL associé à l'électrophorèse sérique

Quantification du pic à IElectrophorèse

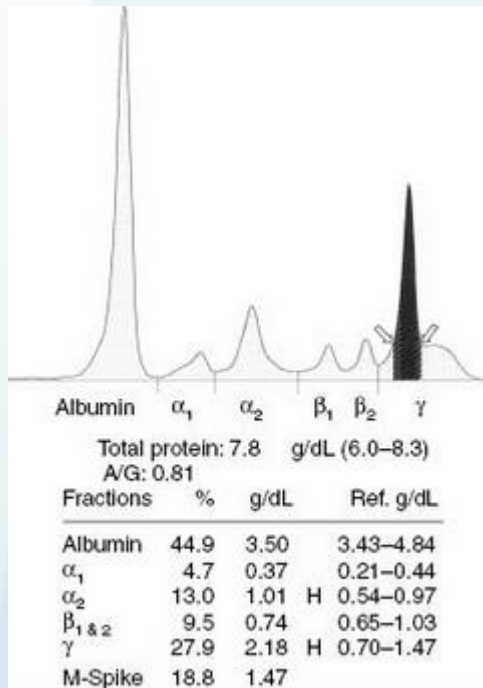
” Buts :

- . Classification de la pathologie (MGUS, smouldering myeloma, multiple myeloma)
- . Sévérité des symptômes (Stade I, II et III)
- . Suivi de la maladie, réponse au traitement, évolution de la maladie.

” 2 techniques

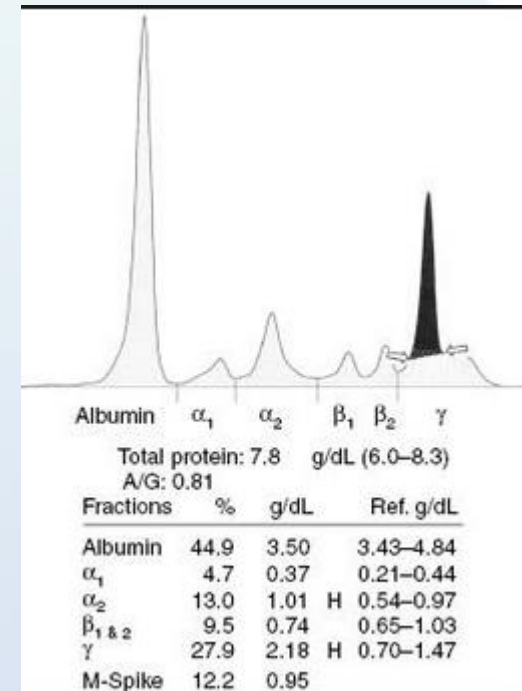
- . Tangentielle
- . Orthogonale

Quantification du pic à l'électrophorèse



Orthogonale

14,7 g/L



Tangentielle

9,5 g/L

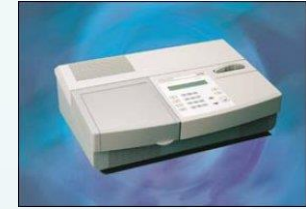
Quantification à l'Électrophorèse IMPOSSIBLE

” Causes :

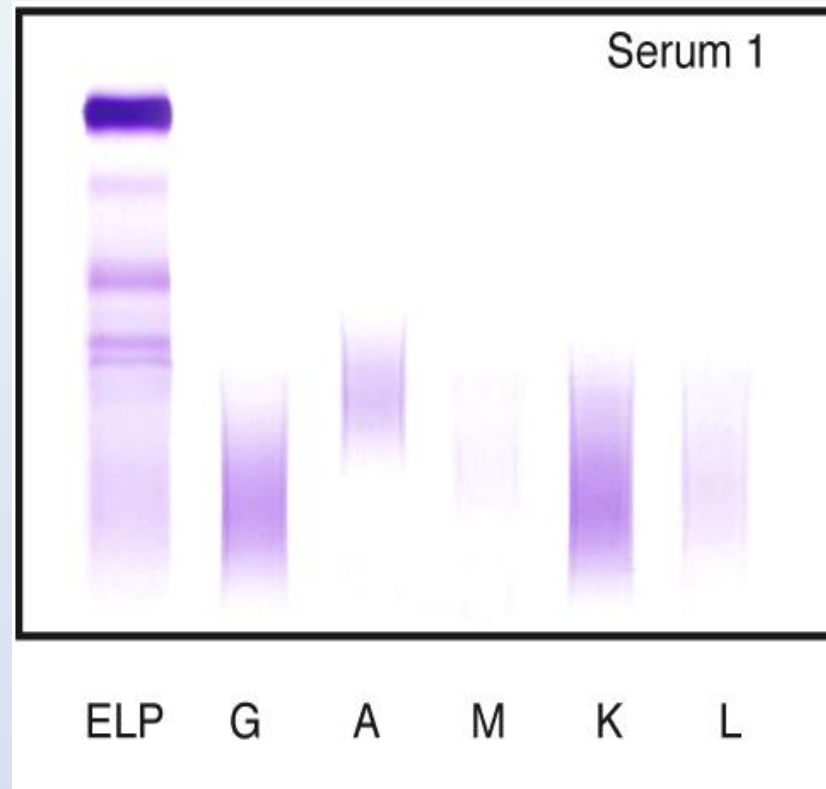
- . Pic de petite taille
- . Pic migrant en bêta
- . Chaînes légères libres

” Conséquences :

- . Utiliser le dosage pondéral de l'immunoglobuline totale (toujours dans le même labo!).
- . Hevylite
- . Freelite : DF_{LC} = différence entre chaînes légères libres impliquées et non impliquées (ne pas utiliser le rapport car immunosuppression de la chaîne non impliquée).

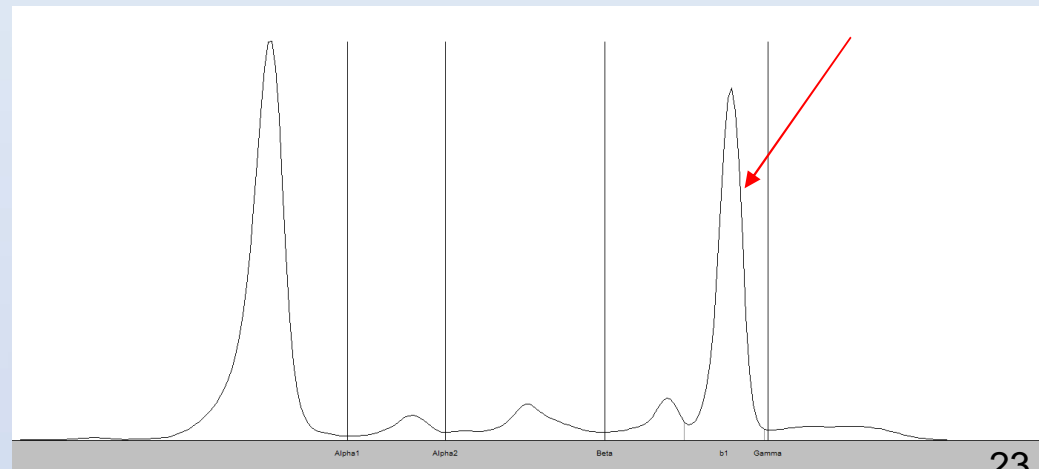
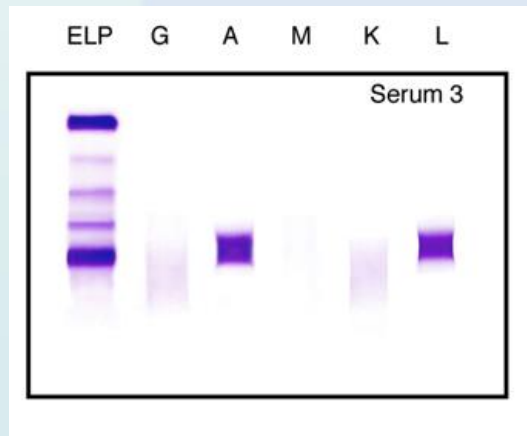
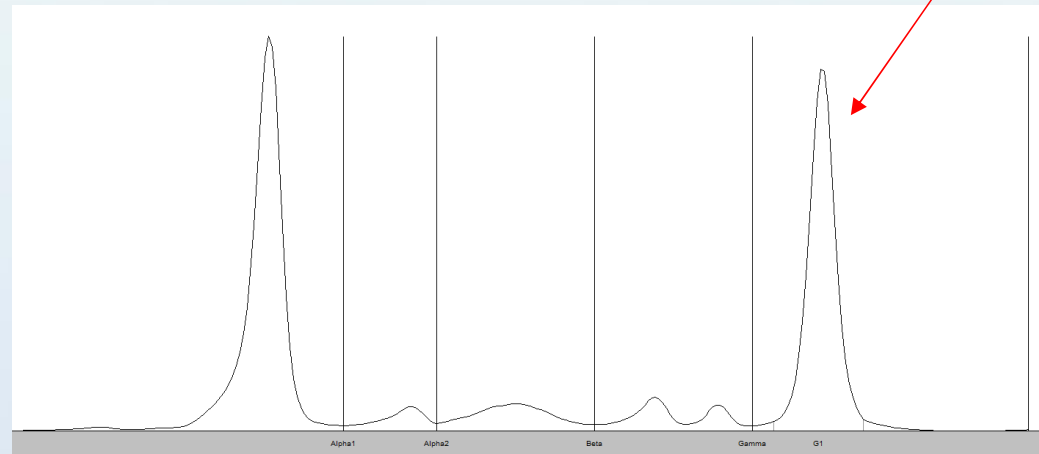


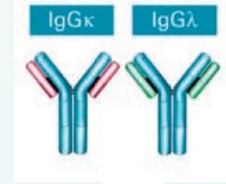
Albumine
Alpha-1
Alpha-2
Bêta-1 + 2
Gamma



IgD et IgE \bar{o}

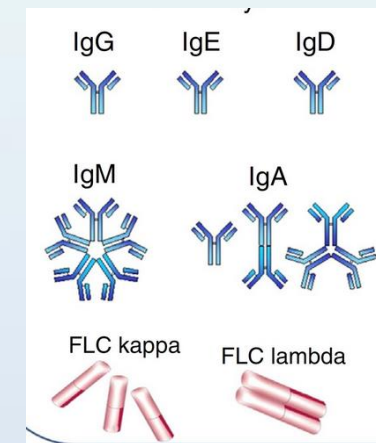
Immunofixation anormale : présence d'une bande monoclonale





Immunoglobuline produite par un seul clone de plasmocytes

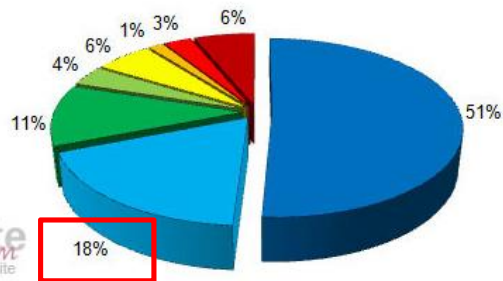
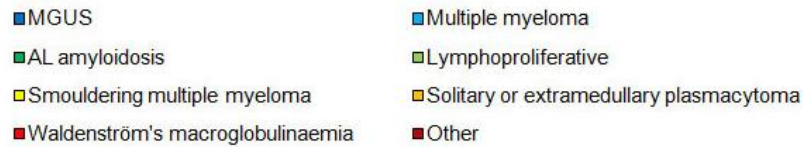
- IgG (60-65 %) ou IgA (20 %) :
 - . myélome multiple
 - . Plasmocytome solitaire
- IgM (moins fréquent)
 - . Macroglobulinémie de Waldenström
 - . Leucémie lymphoïde chronique
 - . Lymphomes de type B
- Chaînes légères libres (15-20 %)
 - . Bas PM ⇒ rapidement éliminées du plasma (donc indétectables) ⇒ détection possible dans urine = protéine de Bence Jones
- Chaînes lourdes (rare)
 - . Maladie de Franklin : généralement une chaîne α mais parfois μ ou γ



NB : une immunoglobuline peut aussi être retrouvée de manière transitoire dans diverses pathologies : infectieuses, auto-immunes, ã

Myélome à chaînes légères libres

Figure 12.1. Monoclonal gammopathies diagnosed at the Mayo Clinic during 2005.



Wikilite
The Binding Site

Monoclonal gammopathies diagnosed at the Mayo Clinic during 2005^[1].

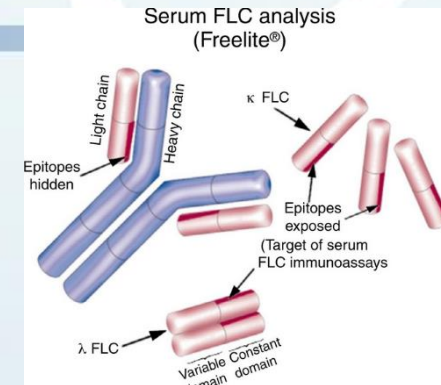
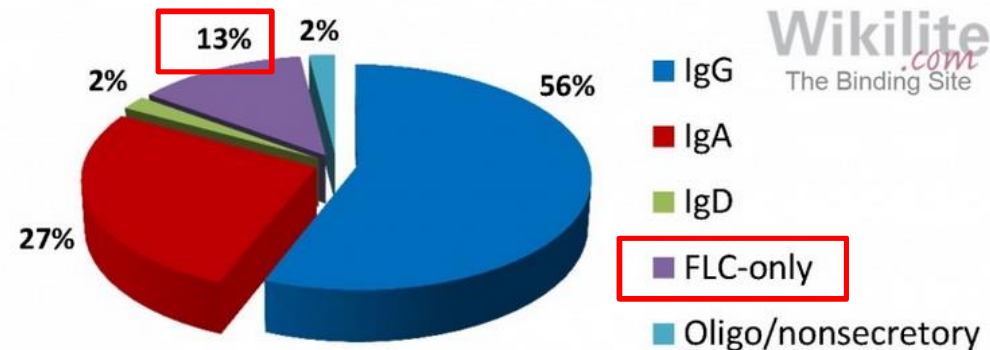
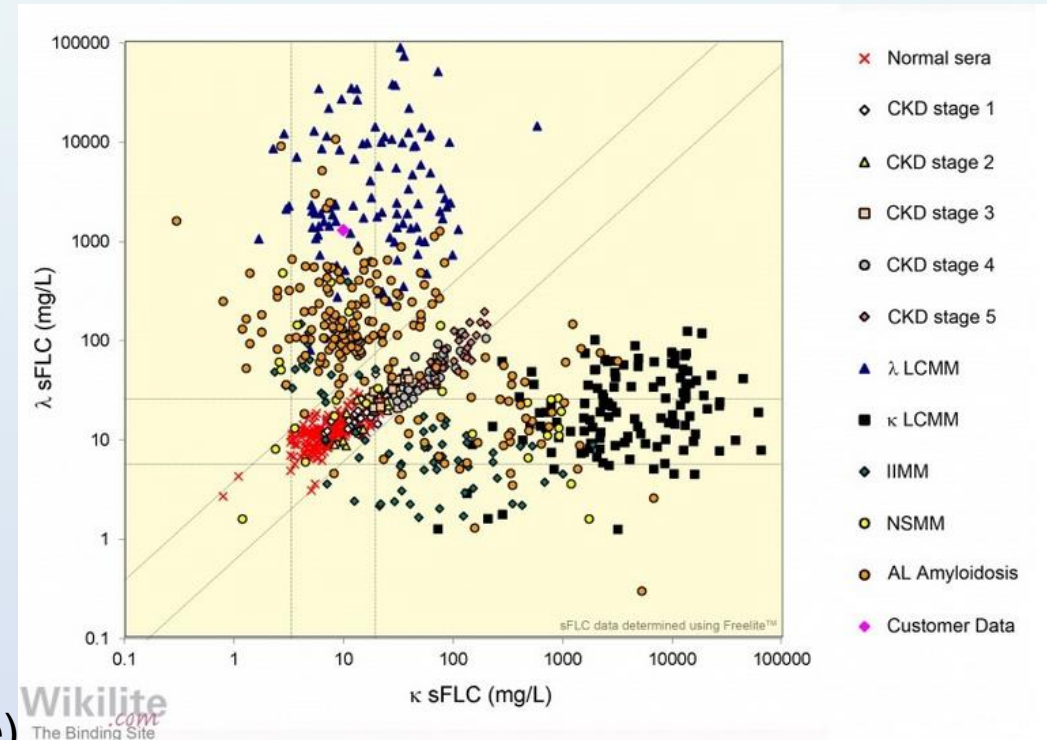
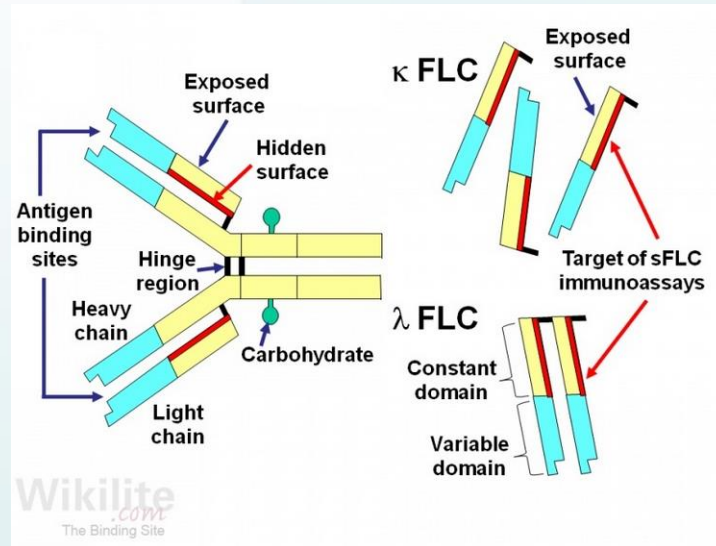


Figure 12.5. Classification of MM based upon monoclonal protein production in 2709 Medical Research Council myeloma trial patients.



Wikilite
The Binding Site

Chaînes légères libres



CKD: chronic kidney disease; LCMM: light chain MM; IIMM: intact immunoglobulin MM; NSMM: nonsecretory MM.

SHARE

- Dosage sérique (urine déconseillée)
- Sensibilité 1-3 mg/L
- Diagnostic précoce
- Indicateur de monoclonalité : rapport K/L
- Suivi : dFLC

Chaînes légères libres : problèmes analytiques

- Non-linéarité
- Excès d'antigènes
- Polymérisation : surestimation

- Pas de standardisation : résultats Binding Site, Siemens et Sebia non comparables (attention aux suivis de patients changeant de labo !)
- Actuellement recommandations uniquement pour Binding Site

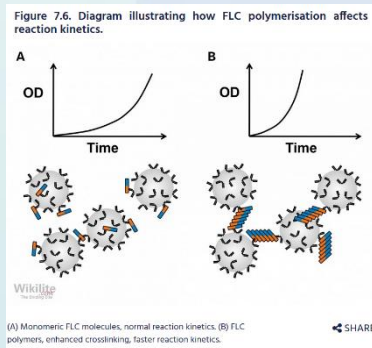
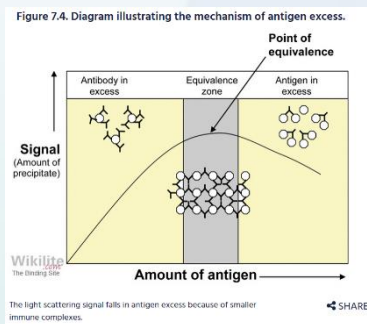
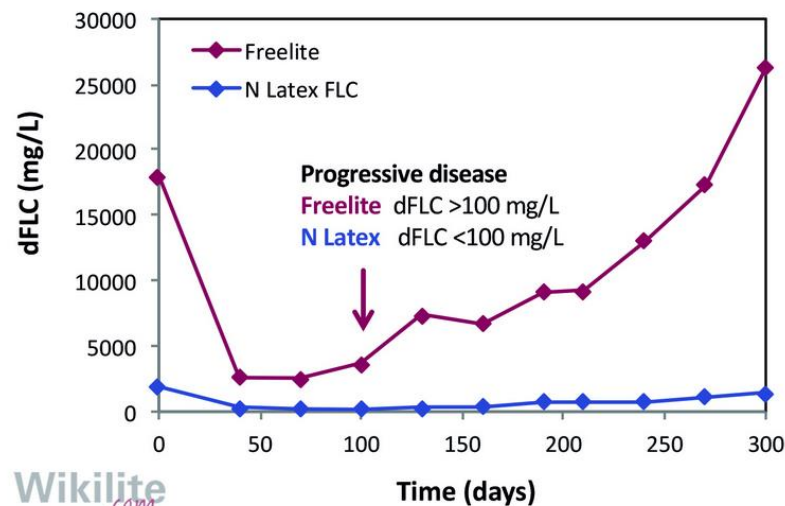
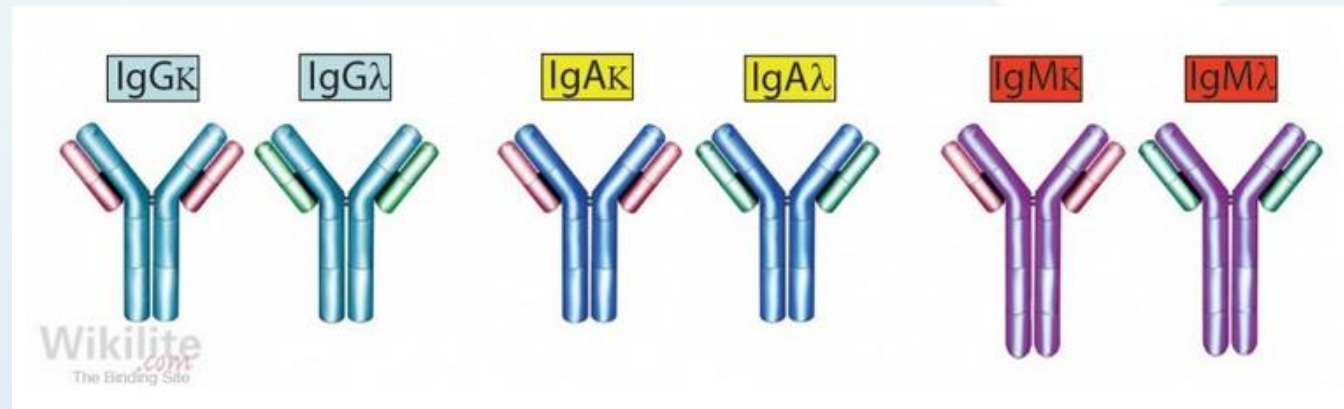
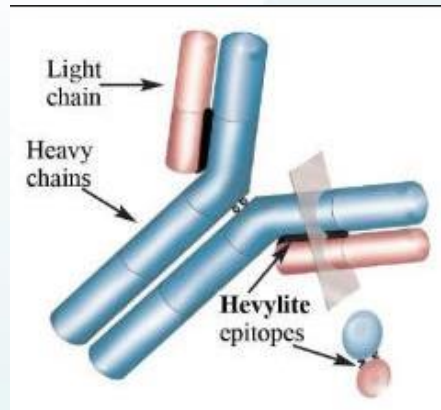


Figure 8.11. Freelite indicates LCMM progressive disease before N Latex FLC.



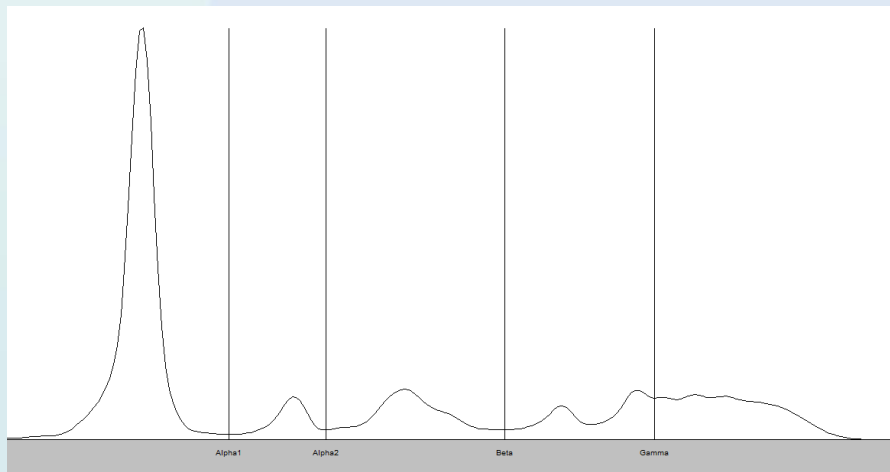
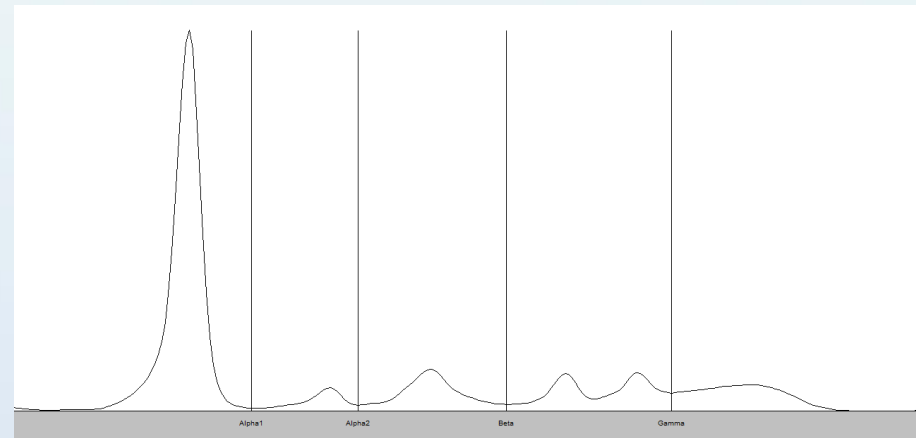
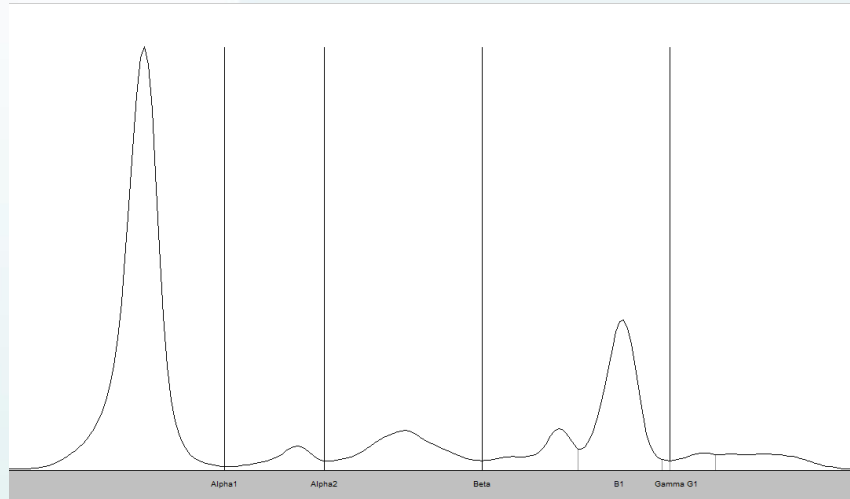
Progressive disease was defined as a 25% increase in dFLC, with an absolute increase iFLC >100 mg/L. (Courtesy of L. Lutter).^[25]

[SHARE](#)

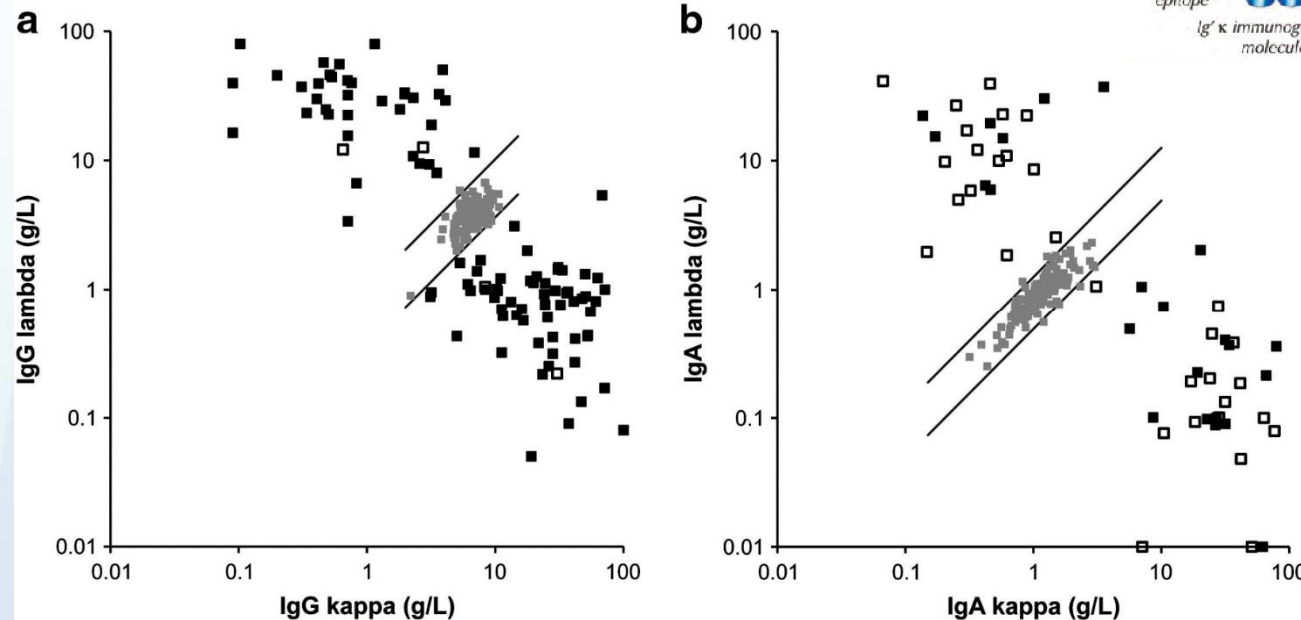
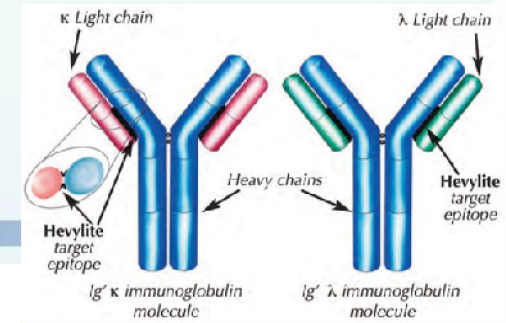


- ” Pour les faibles pics (recommandations internationales de IdMWG : pour qu'une maladie soit mesurable, il faut que le pic à IdEPS soit supérieur à 10 g/L. En dessous de ce seuil, il est préférable de faire une estimation par une autre technique pour obtenir un résultat plus juste.)
- ” Pour les cas difficiles à estimer à Idélectrophorèse car migration en Bêta => IgA et IgA
- ” Ratio HLC (Ig /Ig) → rapport entre la concentration de Idg impliquée et celle de Idg non impliquée

Quelques exemples

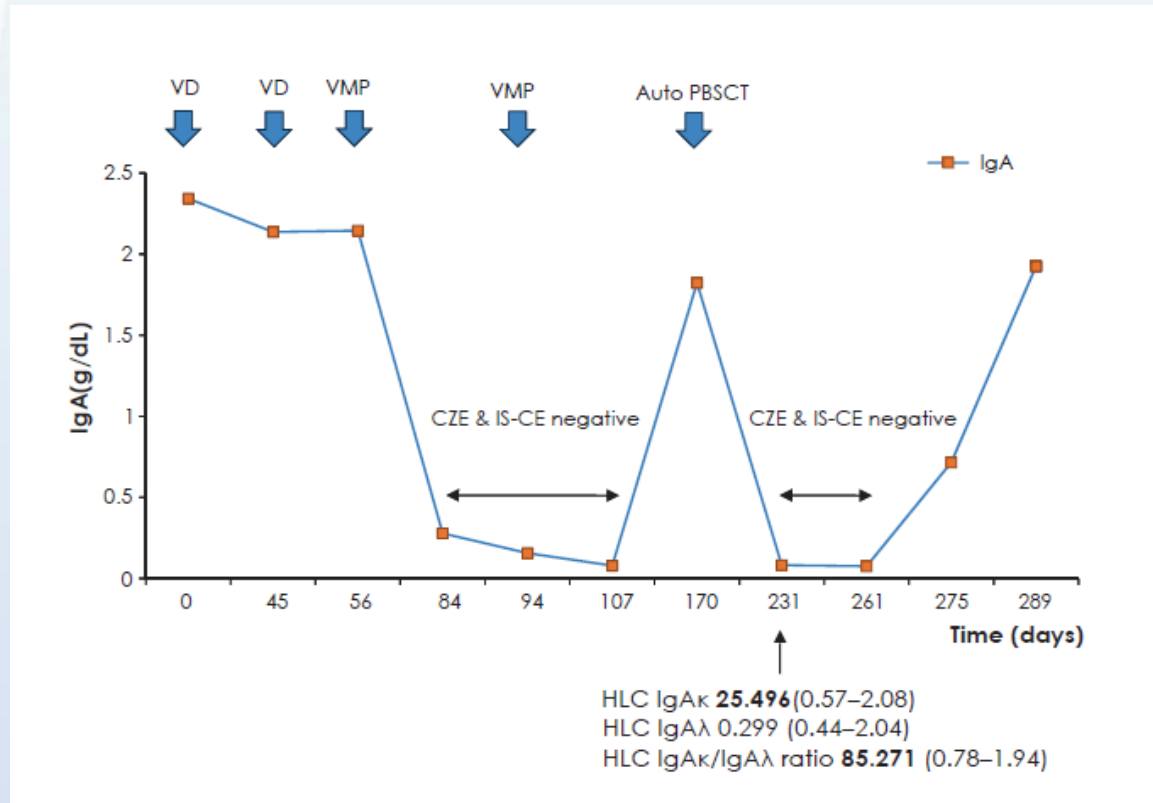


- . Co-migration
- . Bande invisible car migre en bêta
- . Manque de sensibilité



Ludwig et al., Leukemia 2013

- ✓ *Diagnostic de 100% des patients à T0*
- ✓ *Quantification de tous les pics même ceux non intégrables à IgEPS :
46% des IgA & 4% des IgG (carrés blancs)*
- ✓ *Corrélation de la somme Igκ + Igλ avec le dosage néphélométrique de chaque isotype: **IgG ($r^2=0.93$), IgA ($r^2=0.94$)***



Le rapport Hevylite[®] devient anormal à J231 alors que la rechute à la EPS n'est visible que 2 mois plus tard

Inhibiteurs du protéasomes



Stéroïdes
Dexaméthasone,
ō



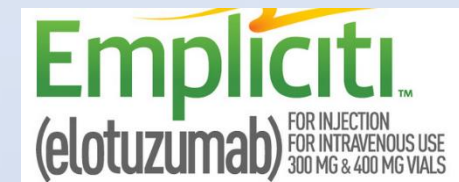
Chimiothérapie
Cyclophosphamide,
Melphalan,ō

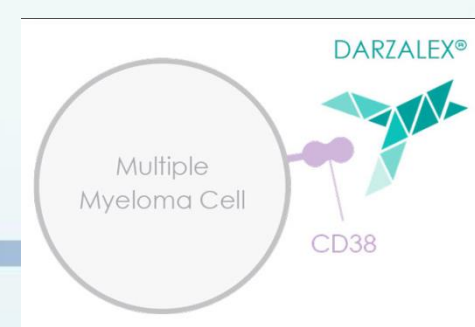


Immunomodulateurs

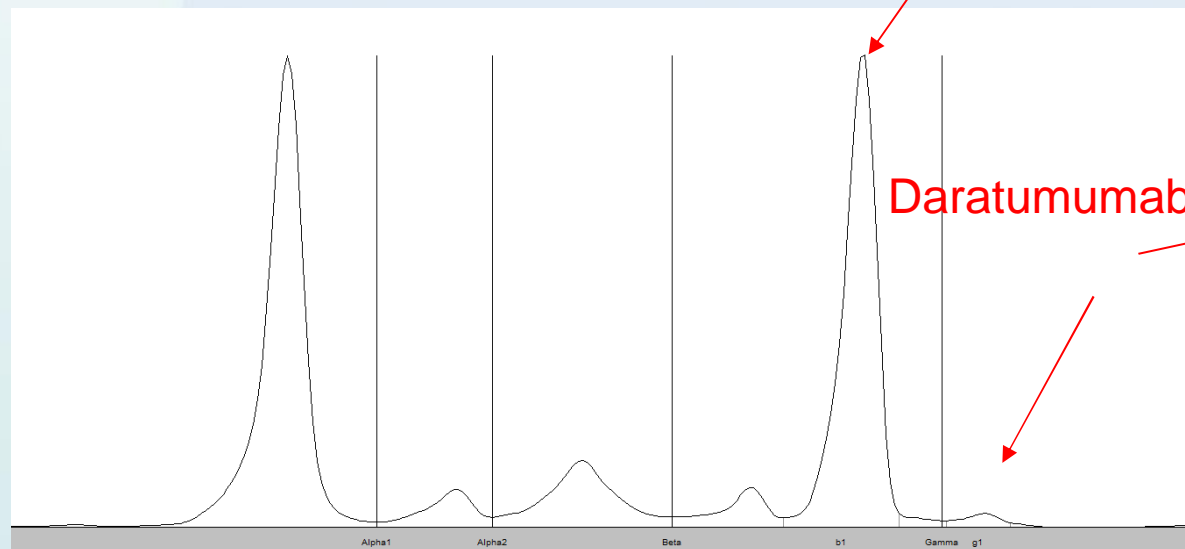


AC monoclonaux



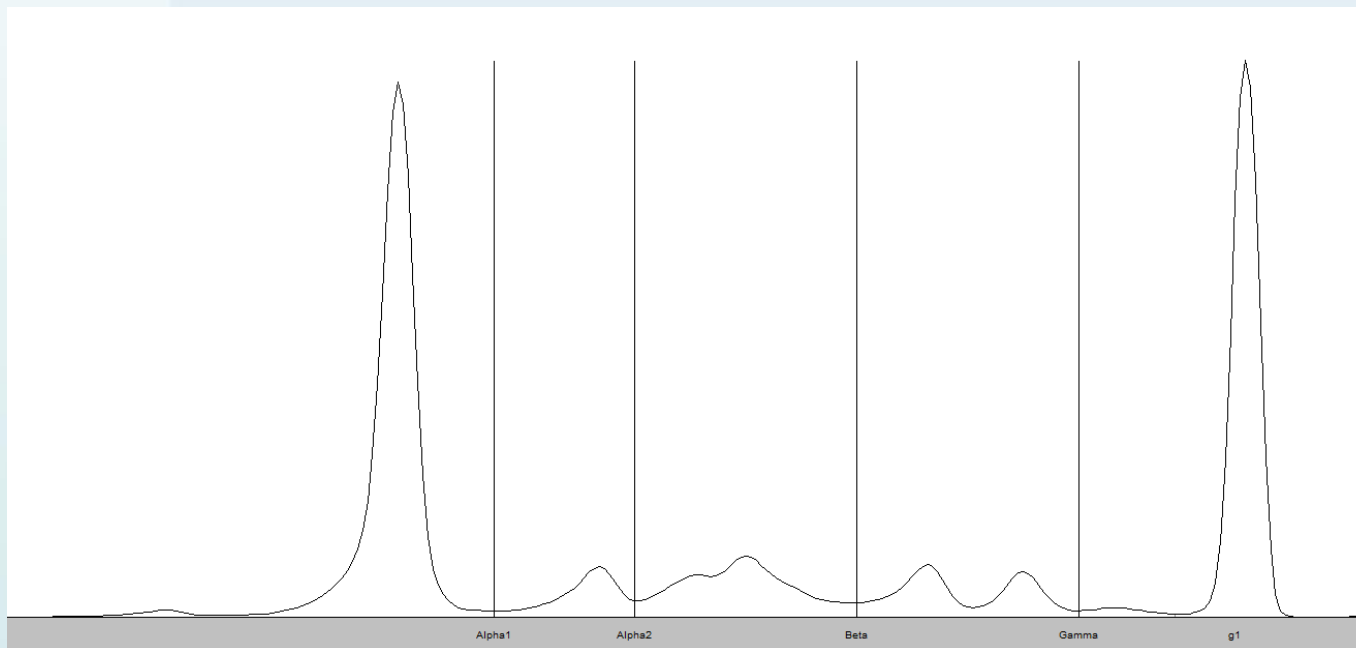


IgG kappa monoclonale → Interférence dans les électrophorèses et immunofixations des protéines sériques



→ « Immunoglobuline G Kappa biconale dont une faible (qui correspond probablement au Daratumumab donné au patient.) »

” IgG kappa monoclonale sous Daratumumab



Réponse complète stricte: Réponse complète (voir ci-dessous) plus ratio κ/λ normal de chaînes légères libres ($\leq 4:1$ ou $\geq 1:2$ pour les patients κ et λ , respectivement) et absence de cellules clonales dans la moelle osseuse par immunohistochimie, ou cytométrie de flux

Réponse complète: Aucune protéine monoclonale (protéine M) sérique et urinaire détectable par immunofixation, inhibition des plasmocytes dans les tissus mous (tumeurs extramédullaires) et 5 % ou moins de plasmocytes (cancéreux) dans la moelle osseuse.

Très bonne réponse partielle: Protéine M sérique et urinaire détectable par immunofixation et non par électrophorèse ou diminution minimale de 90 % de la protéine M sérique et protéine M urinaire inférieure à 100 mg par 24 heures.

Réponse partielle: Diminution de 50 % ou plus de la protéine M sérique et diminution de la protéine M urinaire de 90 % ou plus en 24 heures, ou à moins de 200 mg par 24 heures. S'il est impossible de mesurer la protéine M sérique ou la protéine M urinaire, une diminution minimum de 50 % de la différence entre les taux de chaînes légères libres impliquées et non impliquées. S'il est impossible de mesurer les chaînes légères, la réponse partielle est définie comme une diminution de 50 % ou plus de plasmocytes (cancéreux) dans la moelle osseuse, pour autant que la valeur de référence était de 30 % ou plus. Si des plasmocytes des tissus mous (tumeur extramédullaire) étaient présents au point de référence, une diminution de 50 % ou plus de la taille des plasmocytes est également requise.

Réponse minimale: Diminution de 25 à 49 % (inclusive) de la protéine M sérique et diminution de la protéine M urinaire de 50 à 89 % en 24 heures. En plus de ces critères, si présents au point de référence, une diminution de 50 % ou plus de la taille des plasmocytes des tissus mous (tumeurs extramédullaires) est également requise.

Maladie stable: Qui ne répond pas aux critères ci-dessus ou maladie progressive. Il n'est pas suggéré d'utiliser «maladie stable» comme indicateur de réponse puisque la stabilité de la maladie est mieux décrite en estimant l'intervalle sans progression.

Maladie progressive: Nécessite une augmentation de 25 % d'un ou plusieurs des facteurs suivants :

- Protéine M sérique (augmentation absolue de 0,5 g/dL ou plus; augmentation de 1 g/dL ou plus si la plus faible composante M était supérieure à 5 g/dL)
- Protéine M urinaire (augmentation absolue de 200 mg/24 heures ou plus)
- S'il est impossible de mesurer les taux de protéine M sérique et urinaire, la différence entre les taux de CLL impliquées et non impliquée (augmentation absolue supérieure à 10 mg/dL)
- S'il est impossible de mesurer les chaînes légères libres, le pourcentage de plasmocytes dans la moelle osseuse (augmentation absolue de 10 % ou plus)
- Développement d'une/de nouvelle(s) lésion(s), augmentation d'au moins 50 % dans plus d'une lésion, ou une augmentation d'au moins 50 % du diamètre le plus long d'une lésion antérieure supérieure à 1 cm dans l'axe court.

Si ceci est la seule mesure de la maladie, une augmentation de 50 % ou plus des plasmocytes circulants (minimum de 200 plasmocytes par μL).

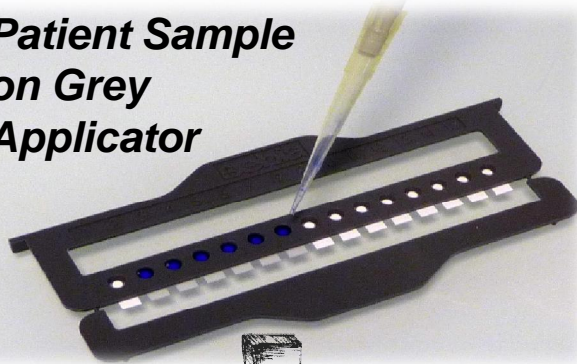
DIRA : daratumumab-specific immunofixation electrophoresis reflex assay

Hydrashift : solution développée par SEBIA

- . Utilisation d'un AC anti-Daratumumab.
- . Se complexe avec le daratumumab
- . Le complexe shifte en alpha

HYDRAGEL IF

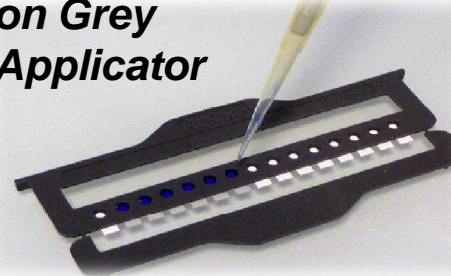
*Patient Sample
on Grey
Applicator*



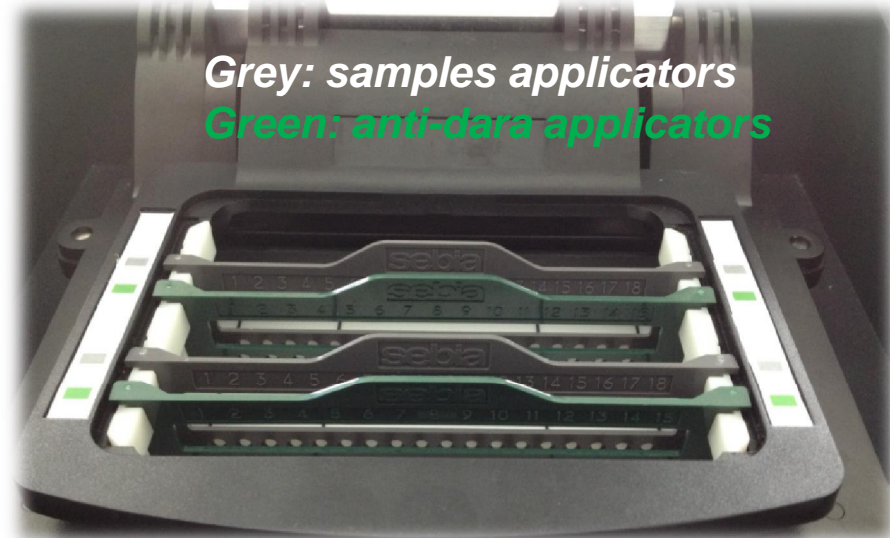
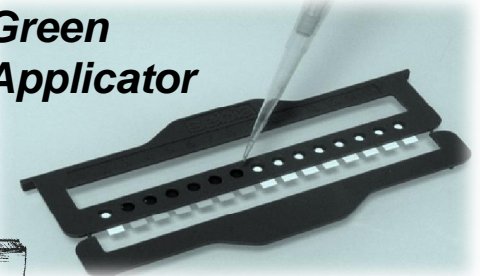
Grey: samples applicators

HYDRAGEL IF + HYDRASHIFT

*Patient Sample
on Grey
Applicator*



*Anti-dara on
Green
Applicator*



*Grey: samples applicators
Green: anti-dara applicators*

SEBIA

« SHIFT » principle

To be used in combination with 2 IF products

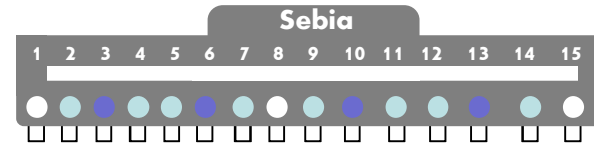
- HYDRAGEL 2 IF
- HYDRAGEL 4 IF

ONLY WITH HYDRASYS 2

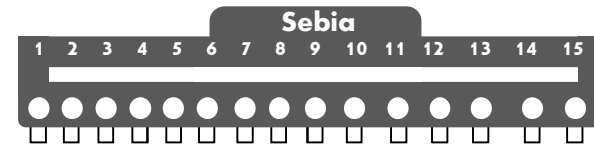
same program, same IF anti-sera, same staining/destaining procedure etc



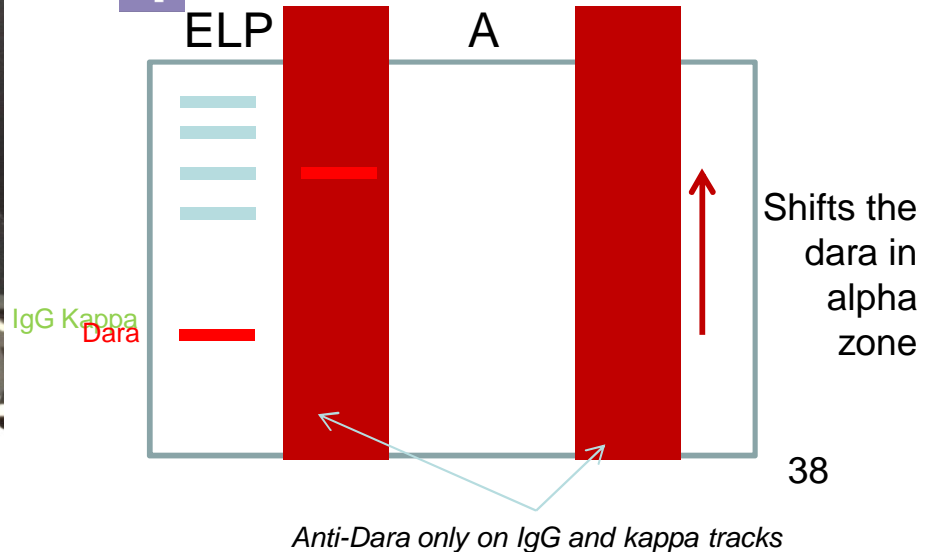
1 ● Anti-dara & ● diluant distribution



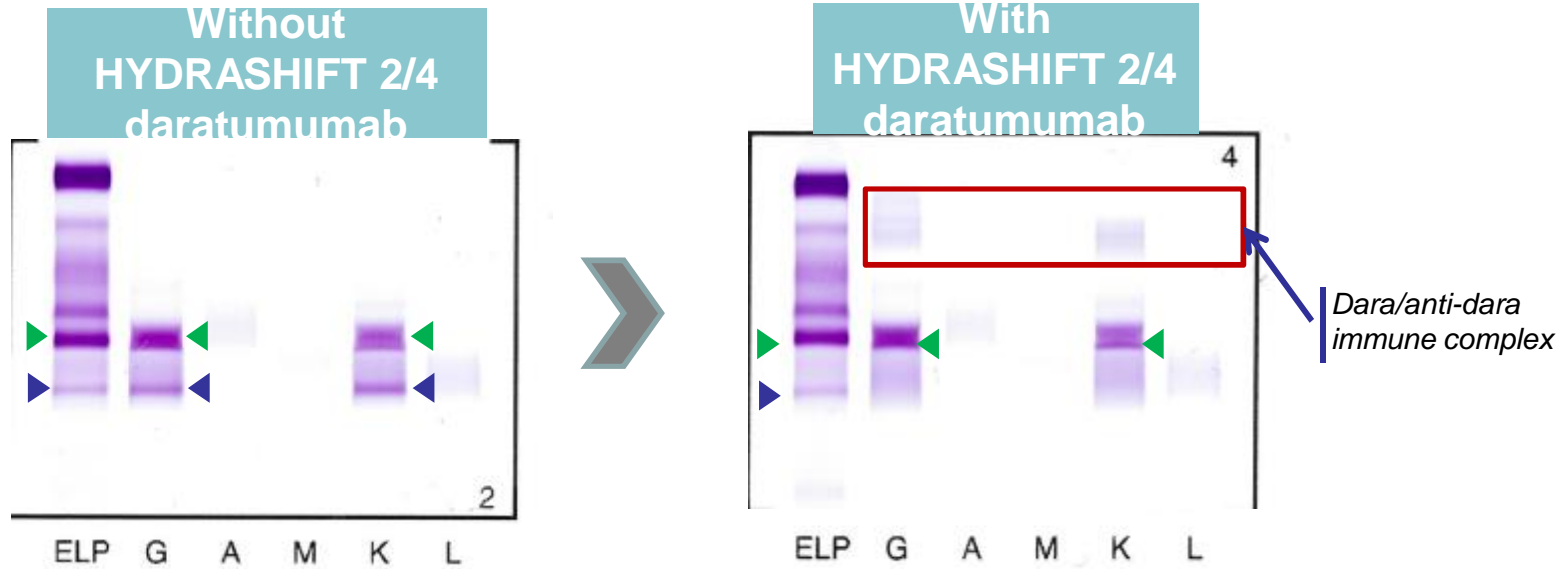
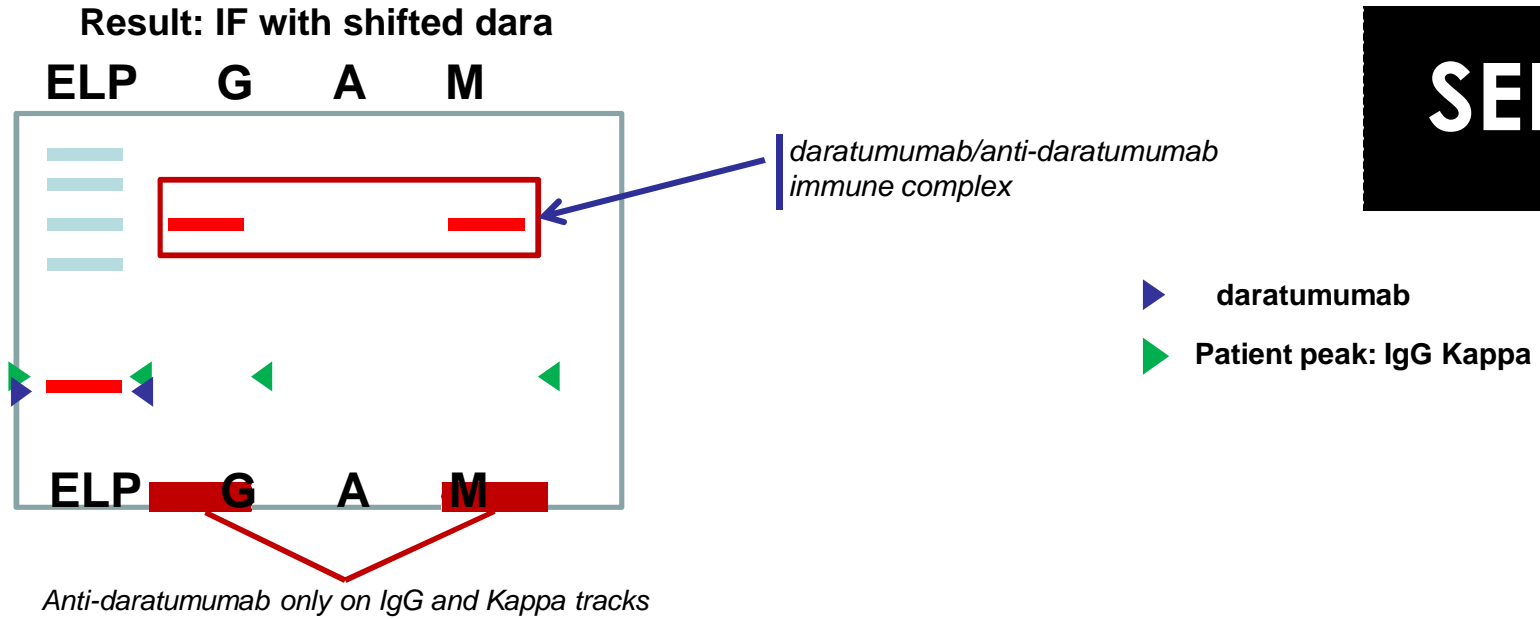
2 Diluted samples distribution



4 Result: IF with shifted dara



SEBIA





Myélome à IgG kappa

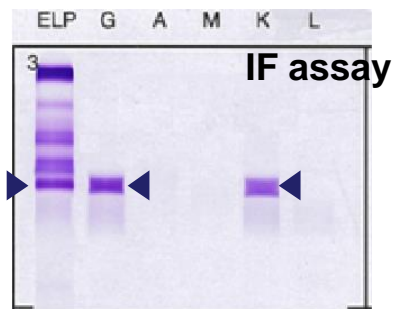
SEBIA

Screening

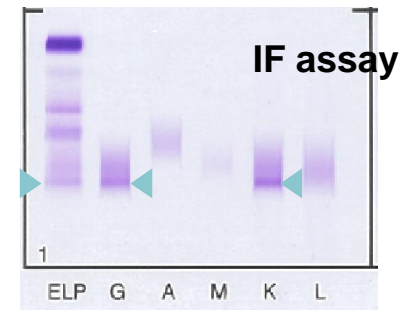
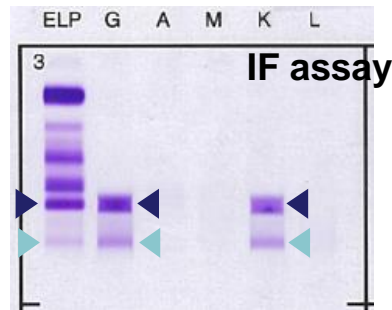
daratumumab
therapy (16mg/Kg)

C2D1

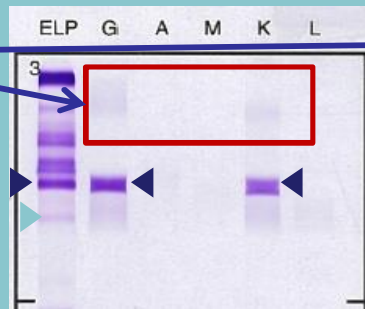
C4D1



monoclonal IgG Kappa

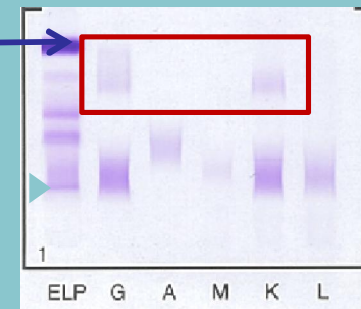


daratumumab/anti-daratumumab
immune complex



IF With
HYDRASHIFT 2/4
daratumumab

Persistence of
monoclonal IgG K



Complete Response
according to IMWG
response criteria



Myélome à IgG kappa

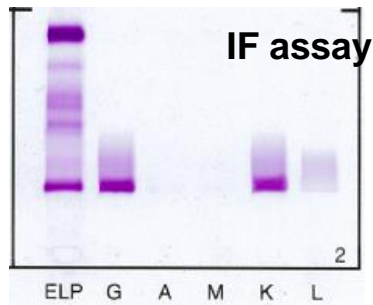
SEBIA

Screening

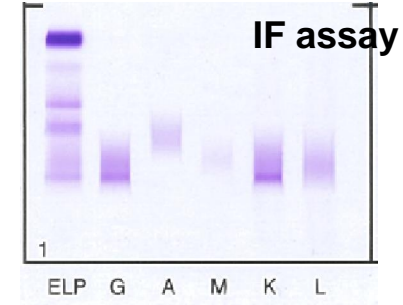
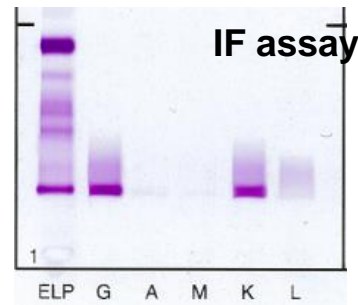
daratumumab therapy (16mg/Kg)

C3D1

C5D1



monoclonal IgG Kappa

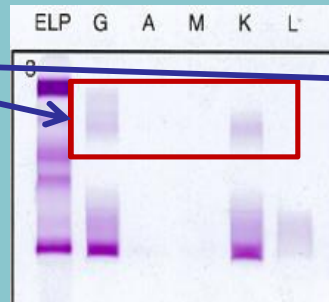


Co-migration with dara:
Impossible to differentiate monoclonal IgG K from dara interference

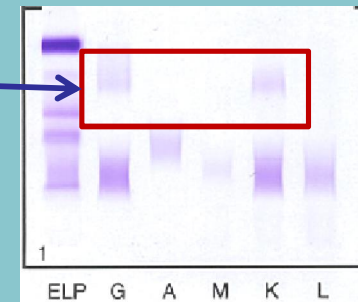


daratumumab/anti-daratumumab immune complex

IF With
HYDRASHIFT 2/4
daratumumab



Persistence of monoclonal IgG K



Complete Response according to IMWG response criteria



Myélome à IgG kappa

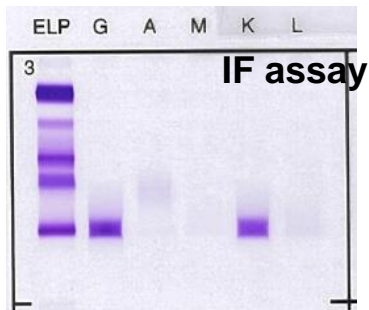
SEBIA

Screening

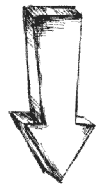
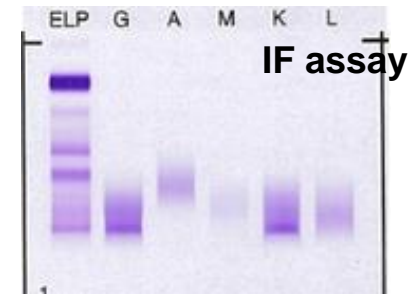
*daratumumab
therapy (16mg/Kg)*

C2D1

C5D1



monoclonal IgG Kappa

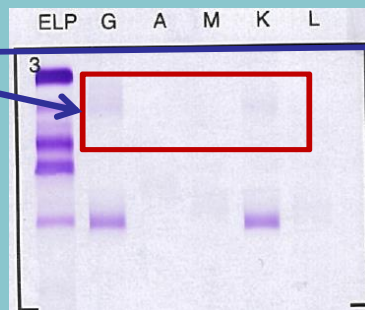


Co-migration with dara:
*Impossible to differentiate
monoclonal IgG K from dara
interference*

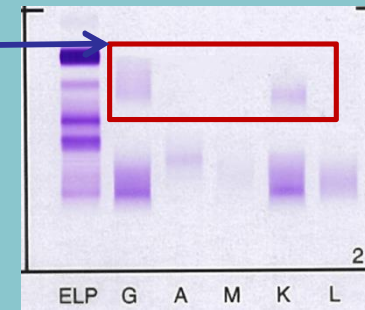


*daratumumab/anti-daratumumab
immune complex*

IF With
HYDRASHIFT 2/4
daratumumab



*Persistence of
monoclonal IgG K*

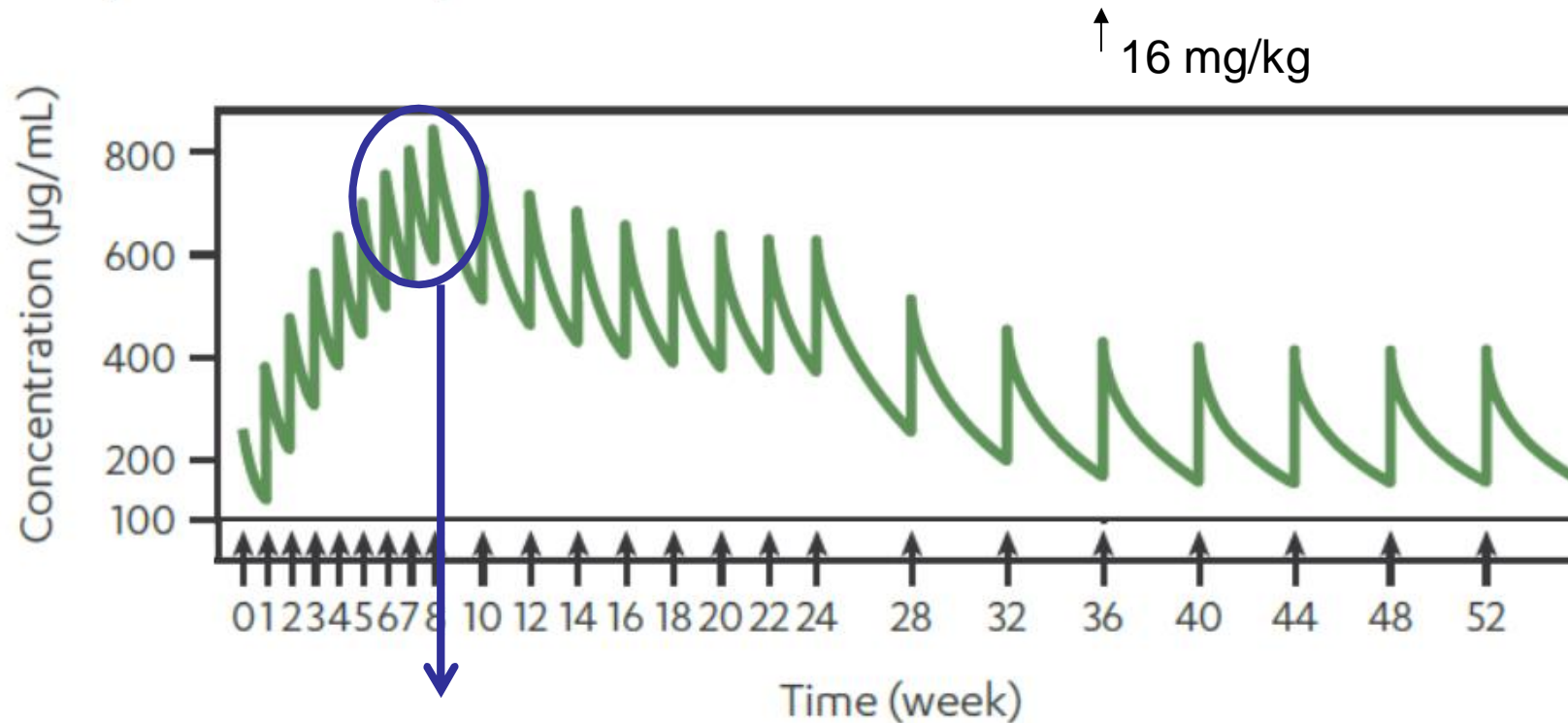


***Persistence of
monoclonal IgG K***



Daratumumab level

Representative PK profile of DARA for the recommended dose and schedule



Can reach 1g/L in the blood during treatment (après 8 semaines)
dosage IgG totales influencé dq g/L max



➤ SENSITIVITY

Daratumumab/anti-daratumumab complexes were detected in the α -globulin fraction with a sensitivity of 200 mg/L.

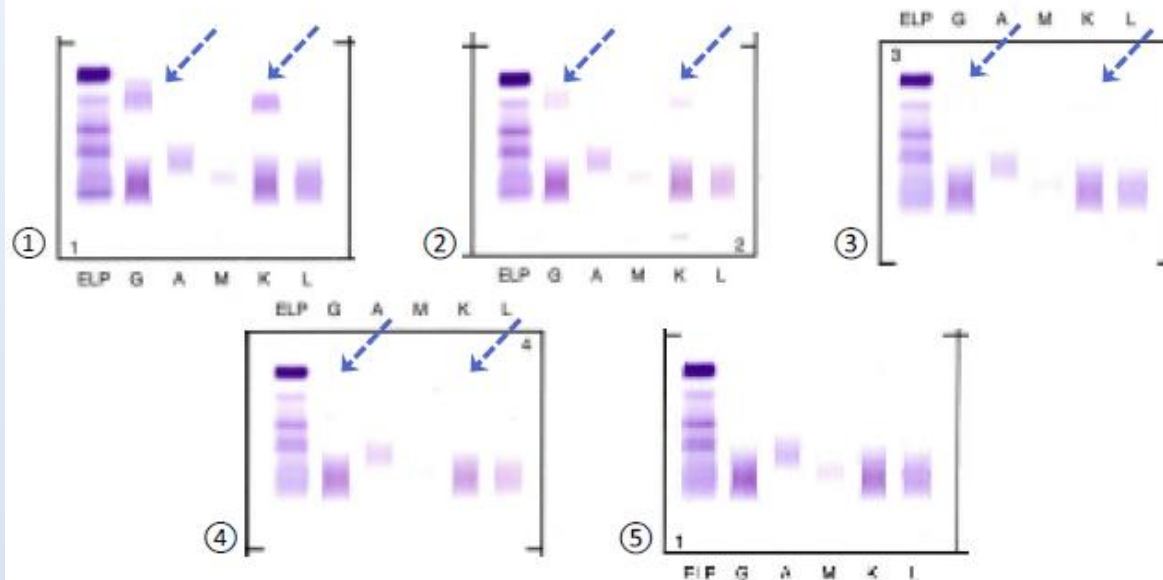


Figure 6: Normal serum spiked with daratumumab at ① 2 g/L, ② 1 g/L, ③ 0.5 g/L, ④ 0.2 g/L, and ⑤ 0.1 g/L.

Daratumumab/anti-daratumumab complex was difficult to visualize when daratumumab concentrations were less than 200 mg/L, but daratumumab was shown to be completely removed from the gamma globulin fraction with no trace left for all concentrations tested.

Christopher McCudden^a, Amy E. Axel^b, Dominique Slaets, Thomas Dejoie, Pamela L. Clemens, Sandy Frans, Jaime Bald, Torben Plesner, Joannes F.M. Jacobs, Niels W.C.J. van de Donk, Philippe Moreau, Jordan M. Schecter, Tahamtan Ahmadi and A. Kate Sasser*

Monitoring multiple myeloma patients treated with daratumumab: teasing out monoclonal antibody interference

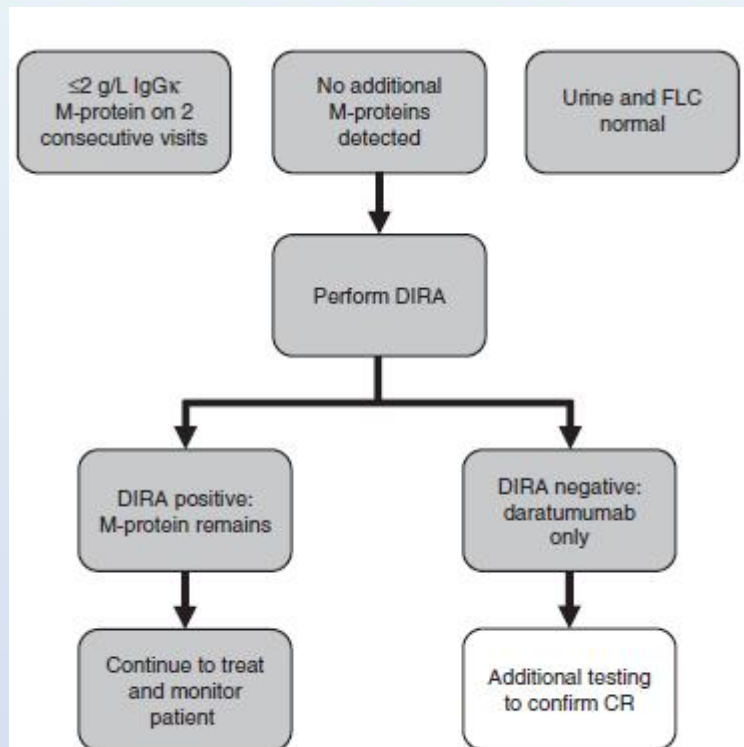


Figure 4: Testing algorithm to implement DIRA for clinical response assessment.

- “ Question posée lors de la prescription d'une immunofixation : « Votre patient est-il sous daratumumab? »
- “ La réponse « Oui/Non » arrive dans notre SIL

PC_INFO_DARATUM

oui

Valeur: Importante immunoglobuline A Lambda monoclonale

Analyse: SEF Analyseur: BS_CAP

Echantillon: 11-170824-504203 Seuil d'alerte manuel: ? Alr.: 0

Etat: Validé Non

Commentaires

Externe: + IgG kappa monoclonale qui correspond probablement au Daratumumab donné au patient.

Méfions-nous des MabÀ .


Pour en savoir plus

Cible thérapeutique	Substance interférente (SPÉCIALITÉ)	Classe Ig	Localisation de l'anomalie sur l'électrophorégramme
VEGF	Bevacizumab (AVASTIN)	IgG1 humanisé	Zone centrale des gammaglobulines
TNF-alpha	Infiximab (REMICADE)	IgG1 chimérique	Zone centrale des gammaglobulines
EGFR	Cetuximab (ERBITUX)	IgG1 chimérique	Zone centrale des gammaglobulines
TNF-alpha	Adalimumab (HUMIRA)	IgG1 Humain	Zone centrale des gammaglobulines
IL6	Siltuximab (ZYLVANT)	IgG chimérique	Zone centrale des gammaglobulines
CD38	Daratumumab (DARZALEX)	IgG1 kappa Humain	Zone cathodique des gammaglobulines
CD20	Rituximab (RITUXAN)	IgG1 kappa chimérique	Zone cathodique des gammaglobulines
HER/neu	Trastuzumab (HERCEPTIN)	IgG1 kappa humanisé	Zone cathodique des gammaglobulines

+ Abatacept: uniquement IgG chaîne lourde

ABC Gammopathies monoclonales TBS


NB : en fonction de la demi vie du médicament, en moyenne on ne retrouve plus l'interférence 3 mois après l'arrêt du traitement.



**MERCI POUR VOTRE
ATTENTION!!**

“ Une des principales complications du MM est la atteinte rénale : dans 40 % des patients ont IR au diagnostic.

“ Analyses :

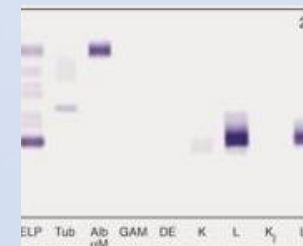
- Protéinurie de 24h :  >150 mg/24h ou présence d'une protéine normalement absente de l'urine



- : sous-estimation des CLL !!!

• Immunofixation

- Type de protéinurie : glomérulaire, tubulaire, mixte, surcharge
- Recherche et typage d'une protéine de Bence Jones



Bence Jones dans urines

- “ Ne apparaissent que quand la capacité de réabsorption du tube proximal est dépassée
- “ Il faut pour cela que les concentrations sériques $> +/- 110$ mg/l pour K et $> +/- 280$ mg/l pour L

