

## Item 320

# Atteintes rénales du myélome

---

### N° 320 Myélome multiple des os

- Diagnostiquer un myélome multiple des os
- Connaître la démarche diagnostique en présence d'une gammopathie monoclonale

#### Et en ce qui concerne le rein :

- Savoir diagnostiquer une atteinte rénale au cours du myélome
- Connaître les principales atteintes rénales au cours du myélome
- Ce chapitre a été volontairement très réduit. L'ensemble des informations antérieurement proposées sont réunies dans la section « Pour en savoir plus » ne relevant pas du programme actuel

Le myélome est une affection liée à une prolifération plasmocytaire monoclonale. Elle se caractérise par une infiltration plasmocytaire de la moelle osseuse responsable de la synthèse d'une immunoglobuline monoclonale complète ou incomplète. **L'atteinte rénale est fréquente** au cours du myélome et la persistance d'une insuffisance rénale impacte fortement la survie des patients.

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Définition	Définition du myélome	
A	Définition	Pic d'aspect monoclonal et Gammopathie monoclonale de signification indéterminée, MGUS	
A	Définition	Connaître la présentation clinique d'un myélome multiple - savoir qu'il existe des formes asymptomatiques	
B	Définition	Maladie de Waldentrom	
A	Définition	Connaître les 4 critères CRAB : hypercalcémie, insuf rénale, anémie, lyse osseuse	
A	Diagnostic positif	Connaître les principales circonstances de découverte d'un myélome	
A	Diagnostic positif	Connaître les examens complémentaires permettant de mettre en évidence une gammopathie monoclonale sérique ou urinaire	
A	Identifier une urgence	Connaître les 3 types de complications rénales dans le cadre d'un myélome	Précautions avec produits de contraste iodés
A	Identifier une urgence	Identifier l'urgence thérapeutique de l'hypercalcémie	
A	Contenu multimédia	Connaître la présentation une lésion lytique de myélome à la radio	

## I. La néphropathie à cylindres myélomateux (NCM) ou tubulopathie myélomateuse

- La survenue d'une insuffisance rénale est une complication fréquente du myélome, survenant chez environ la moitié des patients au cours de l'évolution de la maladie. Elle est présente chez 30 à 40 % des malades au diagnostic, et jusqu'à 10 % ont d'emblée une insuffisance rénale sévère nécessitant la dialyse.
- La **NCM ou tubulopathie myélomateuse** est la plus fréquente des complications rénales du myélome. Elle est liée à la précipitation intratubulaire de chaînes légères d'immunoglobuline monoclonale (sans surreprésentation d'un isotype particulier de chaîne légère). Elle s'observe plus souvent au cours des myélomes à chaînes légères et des myélomes à IgD.

### A. Signes biocliniques

- Le **diagnostic** de NCM se fait le plus souvent au cours de l'exploration d'une **insuffisance rénale aiguë**, volontiers **révélatrice** du myélome.
- Le tableau néphrologique est caractérisé par :
  - une **insuffisance rénale aiguë** souvent sévère et « nue », sans signe d'accompagnement en dehors d'une altération de l'état général ou de douleurs osseuses ;
  - l'absence d'hématurie, d'hypertension artérielle ou d'œdèmes ;
  - une **protéinurie**, souvent de fort débit (supérieure à 2 g/j), constituée essentiellement de chaînes légères d'immunoglobuline ;
  - le dosage pondéral de la protéinurie des 24 heures doit être complété par une **électrophorèse des protides urinaires** qui met en évidence un pic étroit dans la zone des globulines et permet d'évaluer la composition de la protéinurie, l'albuminurie représentant typiquement moins de 10 % des protéines urinaires. La présence d'une albuminurie supérieure à un gramme par jour doit faire remettre en cause le diagnostic et rechercher une atteinte glomérulaire associée (maladie de dépôts de chaînes légères monoclonales de type Randall ou plus rarement amylose AL).
- **Les chaînes légères d'immunoglobulines dans les urines ne sont pas ou mal détectées par les bandelettes urinaires réactives.** La dissociation entre une protéinurie détectée par le dosage pondéral des protéines urinaires et une bandelette réactive négative doit faire évoquer la présence chaînes légères dans les urines.
- **L'immunofixation** des protéines sériques et urinaires est indispensable pour identifier l'immunoglobuline monoclonale sécrétée dans le sérum, confirmer la présence de chaînes légères monoclonales et en préciser l'isotype. Elle doit être complétée par le dosage néphélométrique des chaînes légères libres sériques qui permet d'orienter rapidement le diagnostic et d'évaluer la réponse au traitement. Le diagnostic de NCM est peu probable si le taux de chaînes légères libres sériques est inférieur à 500 mg/L.
- À ce tableau néphrologique s'ajoutent les signes classiques du myélome symptomatique. La NCM est l'un des éléments définissant le caractère symptomatique du myélome multiple [critères CRAB: C = hypercalcémie; R = insuffisance rénale; A = anémie; B = atteinte osseuse (*bone*)]. Les explorations visant à confirmer le diagnostic de myélome et à évaluer son pronostic (médullogramme montrant une plasmocytose médullaire > 10 %, étude cytogénétique de la moelle osseuse, LDH, albuminémie, bilan osseux) sont à réaliser sans délai.

### B. Facteurs favorisant la précipitation des chaînes légères

Chez plus de la moitié des malades atteints de myélome et présentant une insuffisance rénale aiguë, on retrouve un ou plusieurs **facteurs favorisant** la précipitation intratubulaire de chaînes légères. Leur connaissance permet la mise en œuvre de mesures préventives efficaces (tableau 1).

Tableau 1 : Facteurs favorisant la précipitation de chaînes légères

• Hypercalcémie
• Déshydratation extracellulaire, quelle qu'en soit la cause (fièvre, diarrhée, vomissements, traitement diurétique...)
• Infections
• Prescription de médicaments néphrotoxiques (aminosides) ou de médicaments modifiant l'hémodynamique rénale (anti-inflammatoires non stéroïdiens, inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, chez un patient déshydraté)
• Produits de contraste iodés (rare)

- **Traitement préventif**
  - Assurer une diurèse alcaline, abondante, et éviter d'utiliser des produits néphrotoxiques ou modifiant l'hémodynamique glomérulaire (AINS).

## II. Le syndrome de Fanconi associé aux chaînes légères monoclonales

Le syndrome de Fanconi est caractérisé par des anomalies des transports tubulaires proximaux. Si, au cours de l'évolution du myélome, des signes discrets de dysfonctionnement du tube proximal peuvent souvent être détectés, l'existence d'un syndrome de Fanconi associé à un myélome symptomatique est rare.

- Les signes caractéristiques du syndrome de Fanconi sont résumés dans le tableau 2.

Tableau 2: Syndrome de Fanconi

– Glycosurie normoglycémique
– Hypouricémie par fuite urinaire
– Diabète phosphaté source d'ostéomalacie à long terme
– Amino-acidurie généralisée
– Acidose métabolique tubulaire proximale (type 2)
– Hypokaliémie avec kaliurèse inadaptée
– Insuffisance rénale lentement progressive dans un cas sur deux

## III. L'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle

L'**hypercalcémie aiguë** qui accompagne volontiers les myélomes avec atteinte osseuse sévère peut entraîner un syndrome polyuro-polydipsique sévère, susceptible de se compliquer d'une déshydratation extracellulaire et d'une hypovolémie. Cette hypovolémie peut se compliquer d'une **insuffisance rénale fonctionnelle** parfois révélatrice du myélome.

La correction de la déshydratation extracellulaire et de l'hypercalcémie entraîne le retour à la normale de la fonction rénale.

- Voir traitement de l'hypercalcémie aiguë chapitre 6.

## IV. L'amylose AL

- Dans moins de 20% des cas, le myélome est associé à une **amylose dite AL** (pour *Amyloidosis Light-chain*). Dans la majorité des cas, l'amylose AL complique une gammopathie monoclonale dite « bénigne » (MGUS: *monoclonal gammathy of unknown significance*). L'**amylose AL** se caractérise par le dépôt extracellulaire d'un matériel protéique composé de chaînes légères monoclonales (le plus souvent **lambda**) **et d'autres protéines (composant amyloïde P)**, organisé en feuillets  $\beta$ -plissés formant des fibrilles. Il s'agit le plus souvent d'une maladie multi-systémique, pouvant toucher tous les organes à l'exception du cerveau. L'augmentation progressive des dépôts modifie la structure et la fonction des organes atteints, donnant, suivant les cas, une **cardiopathie restrictive, un syndrome néphrotique, une atteinte digestive, hépatique, neurologique, articulaire, musculaire ou cutanée**.
- Il existe également des formes localisées d'amylose AL (sphère ORL, poumons, voies urinaires notamment), liées au dépôt de chaînes légères monoclonales près de leur lieu de synthèse par un clone focal de cellules plasmocytaires ou lymphomateuses. L'évolution vers une amylose systémique est exceptionnelle et le pronostic généralement favorable.

### A. Épidémiologie

L'amylose AL systémique est une maladie rare dont l'incidence est estimée entre 6 et 10 cas par million d'habitants et par an. Comme dans le myélome, il existe une prédominance masculine modérée et l'âge moyen au diagnostic est proche de 65 ans.

### B. Manifestations cliniques

- Le diagnostic d'amylose AL est souvent retardé du fait des symptômes parfois très divers et souvent peu spécifiques. Il doit cependant être effectué précocement, car sans traitement, la médiane de survie ne dépasse pas 12 mois.
- L'atteinte rénale est la plus fréquente des manifestations de l'amylose AL (environ 70% des patients). Souvent révélatrice, elle se manifeste généralement par une protéinurie volontiers de rang néphrotique associé à différents signes récapitulés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Signes rénaux de l'amylose AL

• Protéinurie (composée en majorité d'albumine), généralement abondante, avec dans un tiers des cas environ un syndrome néphrotique
• Insuffisance rénale dans environ la moitié des cas
• Augmentation de taille des reins
• Absence d'hématurie
• Absence d'HTA

## POUR EN SAVOIR PLUS

### Néphropathie à cylindres myélomateux

#### A. Histologie rénale

- La **biopsie rénale ne doit pas être systématique** chez un patient présentant une insuffisance rénale aiguë dans le contexte d'un myélome multiple si l'électrophorèse des protides urinaires montre une protéinurie constituée majoritairement de chaînes légères.
- La **biopsie rénale est indiquée** dans les circonstances suivantes :
  - en cas de **suspicion de dépôts tissulaires de chaînes légères monoclonales** (amylose AL ou maladie de dépôts de chaînes légères de type Randall). Ces maladies sont évoquées devant une **albuminurie supérieure à 1 g/j** et la présence de manifestations extrarénales évocatrices. Il est donc recommandé, en cas de suspicion d'une maladie liée au dépôt d'immunoglobuline monoclonale et notamment d'une amylose, de réaliser dans un premier temps la biopsie d'un tissu facilement accessible (glandes salivaires, graisse péri-ombilicale, muqueuse digestive). Si cette biopsie est négative, la biopsie rénale est alors indiquée ;
  - en **l'absence de facteur favorisant** la NCM ou dans les situations pathologiques complexes (administration de produits néphrotoxiques, sepsis...).
- Si elle est réalisée, la biopsie rénale montre (Figure 1)
  - des **cylindres** qui obstruent la lumière des tubes distaux et collecteurs. Ils sont particuliers par leur caractère polychromatophile après coloration au trichrome de Masson, par leur aspect fracturé et par leur association à une réaction gigan-to-cellulaire de contact ;
  - des altérations de l'épithélium tubulaire ;
  - souvent une **fibrose interstitielle** plus ou moins importante.

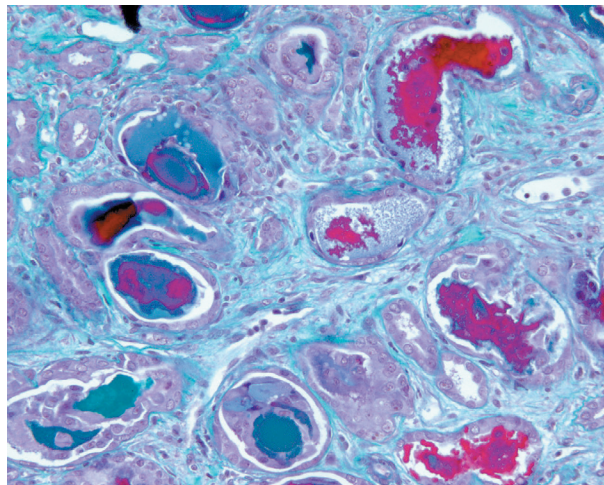


Figure 1. Néphropathie à cylindres myélomateux

L'étude de la biopsie rénale en immunofluorescence montre habituellement la fixation, au niveau des cylindres, de l'anticorps reconnaissant la chaîne légère monoclonale (c'est-à-dire anti-kappa ou anti-lambda).

## B. Traitement

- Le traitement de la tubulopathie myélomateuse comporte deux grands volets :
  - d'une part des mesures symptomatiques visant à limiter la précipitation des chaînes légères dans les urines ;
  - et d'autre part la réduction rapide de la production des chaînes légères, grâce à la chimiothérapie.
- Les mesures symptomatiques sont une urgence médicale. Pour limiter la précipitation des chaînes légères dans les urines, il faut :
  - rétablir une **volémie normale** ;
  - **supprimer tous les facteurs favorisant** (tableau 1) ;
  - assurer le **maintien d'une diurèse abondante et alcaline** (pH urinaire supérieur à 7 sur tout le nyctémère).

Le maintien d'une diurèse abondante permet de diluer les chaînes légères libres présentes dans les urines. L'alcalinisation des urines permet d'augmenter la solubilité de la protéine de Tamm-Horsfall ou uromoduline (protéine synthétisée par les cellules de la branche large ascendante de Henle se liant aux chaînes légères pour former des cylindres myélomateux).

- La **chimiothérapie** doit être débutée aussi précocement que possible, en tenant compte de l'élimination rénale des médicaments :
  - l'utilisation de **dexaméthasone** à forte dose par voie orale, du fait de son action anti-inflammatoire et de sa rapidité d'action sur la production des chaînes légères monoclonales ;
  - associée préférentiellement à un agent qui ne nécessite pas d'adaptation à la fonction rénale : **bortezomib** (action synergique avec la dexaméthasone), **thalidomide**. L'utilisation d'un alkylant est possible : le cyclophosphamide doit être préféré au melphalan dont la dose est à adapter à la fonction rénale ;
  - après l'obtention d'une rémission hématologique par le traitement « conventionnel » un traitement intensif par **melphalan haute dose suivi d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques** est envisageable chez les patients jeunes et dont l'insuffisance rénale a régressé ;
  - la surveillance de la réponse au traitement repose sur l'évaluation du pic sur l'électrophorèse des protéines sériques et le **dosage des chaînes légères libres sériques** par néphélométrie.

Au traitement de la tubulopathie myélomateuse s'ajoute le traitement symptomatique de l'insuffisance rénale. **L'hémodialyse en urgence** est indiquée devant une insuffisance rénale aiguë mal tolérée. L'utilisation de membranes de dialyse de très haute perméabilité, qui permettent d'épurer rapidement les chaînes légères libres circulantes, pourrait améliorer le pronostic rénal. Chez les malades évoluant vers l'insuffisance rénale terminale, le recours à la dialyse chronique doit être envisagé.

## C. Évolution - Pronostic

Le pronostic des patients atteints de myélome avec une insuffisance rénale grave s'est nettement amélioré au cours des dernières années même si l'insuffisance rénale contribue à diminuer l'espérance de vie. La persistance d'une insuffisance rénale chronique, a fortiori terminale, demeure cependant un facteur pronostique péjoratif majeur. Pour ce qui est du **pronostic rénal**, une amélioration significative de la fonction rénale est observée **dans 60 % des cas** environ. Elle peut être lente, retardée de plusieurs mois. Elle dépend essentiellement de l'obtention rapide d'une réponse hématologique avec le traitement (appréciée au mieux par la réduction de la concentration sérique des chaînes légères libres), et de la sévérité de l'atteinte rénale initiale.

## Syndrome de Fanconi

- La découverte d'un syndrome de Fanconi même incomplet chez un adulte doit faire rechercher une **prolifération plasmocytaire associée** : gammopathie monoclonale isolée (le plus souvent kappa) ou myélome, habituellement de faible masse tumorale. Les douleurs osseuses secondaires à l'ostéomalacie par fuite urinaire de phosphate et l'existence d'une insuffisance rénale chronique lentement évolutive sont les modes de découverte habituels du syndrome de Fanconi.
- Le syndrome de Fanconi révèle habituellement la prolifération plasmocytaire ou précède sa découverte de plusieurs mois ou années.
- Les lésions histologiques affectent essentiellement les cellules tubulaires proximales, site de réabsorption des chaînes légères et de leur dégradation dans les lysosomes. Dans la majorité des cas, le diagnostic histologique est porté devant la mise en évidence de cristaux faits de chaînes légères (le plus souvent kappa) dans le compartiment endo-lysosomal des cellules tubulaires proximales. Le traitement repose sur des mesures symptomatiques (supplémentation en phosphore et vitamine D, correction de l'acidose métabolique) et la chimiothérapie ciblant le clone plasmocytaire sous-jacent.

## Amylose

### A. Atteintes extra-rénales

- **L'atteinte cardiaque constitue le facteur pronostique majeur.** Elle est présente chez 60 % des patients au moment du diagnostic. Il s'agit d'une cardiomyopathie hypertrophique restrictive, se manifestant initialement par une asthénie et une dyspnée d'effort croissante. Elle évolue vers une insuffisance cardiaque restrictive avec adiestolie. Elle s'accompagne d'anomalies de la conduction et de troubles du rythme auriculaire et ventriculaire qui doivent être recherchés par holter rythmique. Le diagnostic repose sur l'association de signes électrocardiographiques caractéristiques, microvoltage prédominant sur les dérivations périphériques et ondes Q de pseudonécrose dans les dérivations précordiales, et échographiques. Celles-ci se caractérisent typiquement par un aspect brillant, granité du muscle cardiaque et une hypertrophie concentrique des parois (septum interventriculaire), associé à une péricardite et à une dilatation de l'oreillette gauche. Le diagnostic précoce de l'atteinte cardiaque est possible grâce à des techniques sensibles, telles que l'étude de la déformation longitudinale du cœur (2D strain) et l'IRM cardiaque. La mesure des concentrations sériques de troponine et du peptide natriurétique B (BNP) ou de la fraction N terminale de la prohormone (NT-proBNP) permet d'évaluer la gravité et d'établir un score pronostique. Les dépôts amyloïdes intéressent parfois les artères coronaires, se manifestant par des symptômes d'insuffisance coronarienne ou un infarctus myocardique.
- **L'atteinte du tractus gastro-intestinal** est mise en évidence dans plus de 80 % des biopsies de muqueuse gastrique ou rectale. Souvent asymptomatique, elle peut se traduire par des troubles de la motilité digestive (parfois aggravés par une neuropathie autonome), une malabsorption, des perforations, des hémorragies ou une obstruction intestinale. Une macroglossie est présente dans 15 % des cas, parfois suffisamment importante pour gêner l'alimentation et obstruer les voies aériennes.
- L'hépatomégalie est un symptôme initial dans 30 % des cas, fréquemment associée à une élévation isolée des phosphatases alcalines et des gammaGT, sans ictère et sans symptômes d'insuffisance hépatocellulaire. Il existe une forme rare d'atteinte hépatique avec ictère cholestatique de pronostic extrêmement sévère.
- Lorsqu'elle est massive l'infiltration de la rate s'accompagne de signes d'hyposplénisme sur le frottis sanguin (corps de Howell-Jolly) et peut être responsable d'une hyperplaquettose.



- L'atteinte pulmonaire est responsable d'une pneumopathie interstitielle, souvent associée à une atteinte cardiaque. Elle peut entraîner une insuffisance respiratoire rapidement progressive. Il existe des formes nodulaires isolées souvent asymptomatiques correspondant à des amyloses AL localisées sans évolution systémique.
- **L'atteinte neurologique** est présente chez environ 20 % des patients. Il s'agit le plus souvent d'une polyneuropathie périphérique sensitivomotrice douloureuse, touchant en premier la sensibilité thermo-algique, d'aggravation progressive et ressemblant à la neuropathie diabétique. L'association à un syndrome du canal carpien est fréquente. Une neuropathie autonome responsable d'hypotension orthostatique souvent extrêmement invalidante, d'une perte de la sudation, de troubles gastro-intestinaux, d'un dysfonctionnement vésical et d'impuissance. Elle peut être isolée ou associée à la neuropathie périphérique.
- L'atteinte cutanée prend la forme d'ecchymoses, de papules, de nodules et de plaques atteignant en général la face et la partie supérieure du tronc, plus rarement de lésions bulleuses. Le purpura périoculaire est fréquent et très évocateur du diagnostic d'amylose AL systémique.
- **Les manifestations articulaires** sont marquées par l'installation progressive d'une polyarthropathie bilatérale et symétrique intéressant poignets, doigts, épaules et genoux. Des déformations digitales par infiltration des gaines tendineuses et la présence de nodosités sous-cutanées périarticulaires, responsables au niveau des épaules de l'aspect en « épaulette », sont évocatrices.
- **L'infiltration des ceintures musculaires**, qui est communément associée à une cardiopathie amyloïde, se traduit par une hypertrophie d'allure « pseudo-athlétique » d'installation progressive.
- **L'infiltration de la muqueuse buccale** entraîne une sécheresse buccale et une modification du goût pouvant aller jusqu'à l'agueusie complète, entraînant alors une limitation de l'alimentation et un amaigrissement.
- **L'atteinte des glandes endocrines** peut se manifester par un goitre, une insuffisance thyroïdienne ou surrénalienne.
- L'amylose AL est associée à un risque de **complications hémorragiques** potentiellement graves, secondaires à l'infiltration vasculaire, à un déficit en facteur X (plus rarement V ou IX) ou encore à une fibrinolyse accrue.

## B. Caractéristiques immuno-hématologiques

- **Les fibrilles d'amylose AL** sont constituées de **chaînes légères libres** monoclonales (ou beaucoup plus rarement de chaînes lourdes: amylose AH) produites par une population monoclonale de cellules B. Cette population est dans environ 90 % des cas plasmocytaire, avec une infiltration médullaire faible (en moyenne 7 %), correspondant aux critères de gammopathie monoclonale dite « bénigne ». L'association à un myélome symptomatique au diagnostic ou l'évolution vers un myélome symptomatique au cours de la maladie est rare. Le pronostic est bien davantage dominé par le type et l'importance des atteintes d'organe, en particulier cardiaque, que par la nature de la prolifération responsable de la production des chaînes légères amyloïdogènes. L'hémopathie sous-jacente peut également être une maladie de Waldenström ou un lymphome non hodgkinien B, l'isotype de l'immunoglobuline monoclonale étant alors souvent une IgM. La majorité des patients avec une amylose AL ont un excès de chaînes légères libres sériques (d'isotype lambda dans 2 cas sur 3), associé ou non à une immunoglobuline monoclonale complète.
- Il est important de caractériser au mieux la prolifération monoclonale B responsable de la production des chaînes légères amyloïdogènes : myélogramme et radiographies osseuses si la prolifération est plasmocytaire, ou plus rarement biopsie ganglionnaire et/ou médullaire, imagerie si la prolifération est de nature lymphomateuse. Les examens immunochimiques (électrophorèse sérique et urinaire, immunofixation

sérique et urinaire, dosage des chaînes légères libres sériques) sont nécessaires pour identifier et mesurer la protéine monoclonale. Le dosage des chaînes légères libres sérique par néphélométrie à l'aide d'anticorps reconnaissant uniquement les chaînes légères non liées aux chaînes lourdes est l'examen le plus important, puisqu'il permet une quantification précise du taux de la chaîne légère monoclonale qui va permettre de mesurer l'efficacité du traitement.

### C. Diagnostic histologique

- L'étape initiale du diagnostic d'amylose AL repose sur la mise en évidence de la présence de **dépôts extracellulaires amorphes colorés par le Rouge Congo avec dichroïsme et biréfringence jaune-vert caractéristiques en lumière polarisée**. Les prélèvements biopsiques peuvent concerner un organe cliniquement atteint, ou un tissu plus facilement accessible, tel que **glandes salivaires accessoires ou graisse sous-cutanée**, ce qui limite le risque d'accident hémorragique.

✚ Cette première étape doit obligatoirement être suivie d'explorations visant à préciser la nature des dépôts amyloïdes, de façon à ne pas traiter une amylose non immunoglobulinique par chimiothérapie. En effet, la présence d'une immunoglobuline monoclonale circulante ou urinaire ne suffit pas à confirmer le diagnostic d'amylose AL, du fait de la fréquence des gammopathies monoclonales de signification indéterminée chez les sujets de plus de 60 ans.

- La caractérisation des dépôts repose essentiellement sur **l'étude en immunofluorescence de fragments congelés**, à l'aide d'anticorps anti-CL kappa et lambda, dont le rendement est supérieur à celui de l'immunohistochimie sur coupes incluses en paraffine. En cas de doute diagnostique, l'analyse histologique en microscopie ou immuno-microscopie électronique, les études génétiques à la recherche d'une mutation amyloïdogène (transthétine, chaîne alpha du fibrinogène, apolipoprotéine A1...), et la caractérisation des protéines amyloïdes déposées par spectrométrie de masse, doivent être mises en œuvre.
- **La biopsie rénale ne doit pas être réalisée systématiquement** si le diagnostic a été porté par la biopsie d'un tissu plus accessible (glandes salivaires, graisse abdominale...). Elle s'avère parfois nécessaire et permet alors la mise en évidence et le typage des dépôts dans plus de 90 % des cas. Dans le rein, les **dépôts amyloïdes** peuvent intéresser toutes les structures, mais ils prédominent habituellement dans les glomérules (Figure 2). Localisés initialement au niveau du mésangium, ils oblitèrent progressivement l'ensemble du flocculus. Il faut noter qu'il n'y a pas de corrélation entre le débit de protéinurie et l'abondance des dépôts. L'étude en immunofluorescence montre dans la majorité des cas la fixation, au niveau des dépôts, de l'anticorps reconnaissant la **chaîne légère monoclonale (le plus souvent lambda)**.

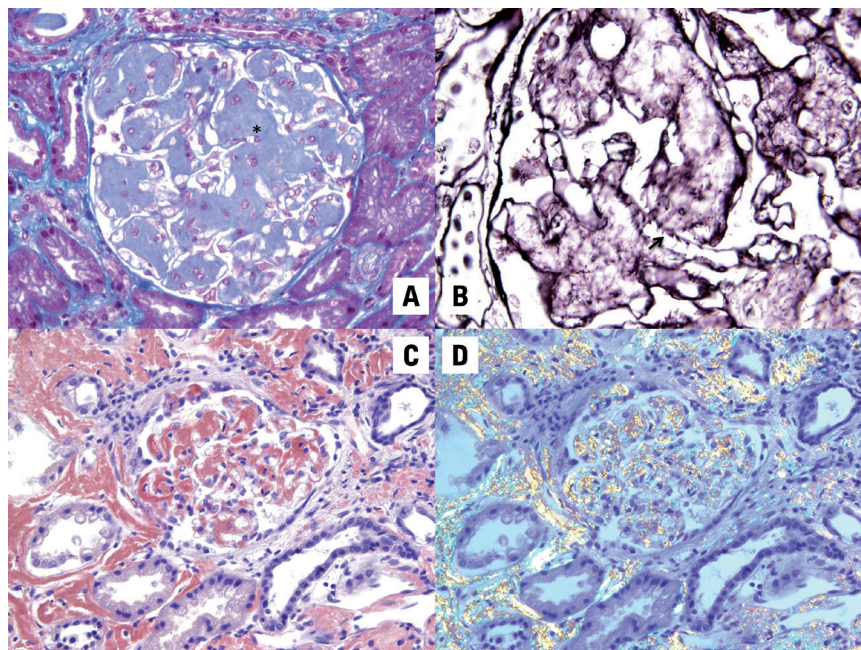


Figure 2. **Amylose AL rénale**

- A.** Amylose glomérulaire de type AL avec présence de dépôts mésangiaux (\*) amorphes anhistes de couleur bleu « ciel d'orage » au trichrome bleu de Masson (x 400)
- B.** Dépôts amyloïdes extramembraneux (versant externe de la MBG) : images en « feu d'herbe » ou « balai-brosse » (↘) (Coloration argentique x 1000)
- C.** Distribution mésangiale et interstitielle des dépôts amyloïdes colorés en rouge (Rouge Congo x 200)
- D.** Dépôts amyloïdes mésangiaux et interstitiels biréfringents et dichroïques jaune-vert en lumière polarisée (Rouge Congo x 200 en lumière polarisée)

#### **D. Pronostic, évolution et traitement**

- C'est le nombre et la sévérité des atteintes viscérales, en particulier **cardiaque**, et non la prolifération plasmocytaire sous-jacente, qui conditionnent le pronostic. La médiane de survie sans traitement efficace de l'ensemble des patients est de l'ordre de 12 mois, et de 5 mois en cas d'atteinte cardiaque symptomatique. **L'atteinte cardiaque** est la principale cause de décès, par trouble du rythme ou de la conduction ou par **insuffisance cardiaque** réfractaire.
- Un diagnostic et un traitement précoces sont donc essentiels. Le but du traitement est de réduire à un taux minimum le taux sérique de la protéine monoclonale responsable des dépôts. Il existe un équilibre entre la formation des dépôts d'amylose et leur élimination par l'organisme. La diminution du taux sérique de la protéine amyloïdogène grâce au traitement déplace l'équilibre vers l'élimination des dépôts permettant à terme leur régression, souvent après un délai prolongé.
- **Le traitement est celui de la prolifération plasmocytaire, lympho-plasmocytaire** ou lymphocytaire sous-jacente, responsable de la production de la protéine monoclonale. Tous les traitements ayant démontré une efficacité dans le myélome (quand la prolifération est plasmocytaire) ou dans les lymphomes et les leucémies lymphoïdes chroniques (quand la prolifération est plutôt lymphocytaire ou lympho-plasmocytaire) peuvent être utilisés, en tenant compte de leur toxicité potentielle et des organes atteints.
- La réponse clinique étant souvent lente, **l'efficacité du traitement est régulièrement évaluée par le dosage des chaînes légères sériques** et le traitement modifié chez les non-répondeurs d'autant plus rapidement que la maladie est sévère. La chimiothérapie vise à obtenir une réduction rapide et importante de la concentration sérique de la

chaîne légère pathogène, et si possible sa normalisation. Le suivi des marqueurs d'atteinte cardiaque (**troponine et NT-pro BNP**) est utile pour l'évaluation du pronostic.

- **La stratégie utilisée actuellement en France** (hors programme ECN) pour les amyloses non IgM repose sur une **chimiothérapie classique (melphalan – dexaméthasone)** en première intention, en l'absence d'atteinte cardiaque. Les nouvelles molécules, notamment le **bortezomib** apparaissent très efficaces et doivent être mises en œuvre d'emblée chez les patients les plus graves (cardiopathie amyloïde).

### Maladie des dépôts d'immunoglobulines monoclonales (Syndrome de Randall)

La maladie des dépôts de chaînes d'immunoglobulines monoclonales (ou **MIDD** pour « *monoclonal immunoglobulin deposition disease* ») désigne les affections comportant des **dépôts non amyloïdes** d'immunoglobulines monoclonales, généralement des chaînes légères isolées (LCDD), plus exceptionnellement des chaînes lourdes isolées (HCDD), ou une association de chaînes légères et de chaînes lourdes (LHCDD).

#### A. Signes cliniques et biologiques de la LCDD

- L'atteinte rénale est **constante** et souvent révélatrice. Elle se traduit :
  - par une insuffisance rénale de sévérité variable;
  - et une protéinurie de débit variable, souvent de rang néphrotique;
  - plus rarement, une hématurie microscopique et/ou une hypertension artérielle.
- La LCDD est une maladie systémique. Les atteintes extrarénales, présentes chez environ 30 % des patients sont surtout hépatiques, cardiaques et neurologiques. Elles sont souvent moins symptomatiques qu'au cours de l'amylose AL.
- La LCDD peut s'observer au cours de proliférations plasmocytaires de faible masse, ou d'un myélome multiple symptomatique (un cas sur 2), souvent alors associée à une NCM.

#### B. Histologie rénale

- Le diagnostic de LCDD repose sur la mise en évidence, en immunofluorescence, de dépôts monotypiques de chaînes légères d'immunoglobulines, le plus souvent **kappa**, sur les membranes basales et dans le mésangium.
- L'atteinte tubulaire est constante, caractérisée par un épaississement des membranes basales tubulaires. Les lésions glomérulaires sont plus hétérogènes et parfois réalisent une véritable glomérulosclérose nodulaire (diagnostic différentiel du diabète). Ces dépôts ne prennent pas les colorations de l'amylose.

#### C. Évolution et traitement

Le pronostic rénal et vital des patients est sombre sans traitement avec souvent une évolution rapide vers l'insuffisance rénale terminale. Le traitement associe les mesures symptomatiques habituelles (bloqueurs du système rénine angiotensine aldostérone) à la suppression de la production de l'Ig monoclonale néphrotoxique par une chimiothérapie adaptée à la prolifération sous jacente (le plus souvent plasmocytaire) qui doit être introduite précocement dans l'évolution de la maladie. L'efficacité du traitement est évaluée par la réponse hématologique, basée sur la réduction des concentrations de la chaîne légère monoclonale impliquée (le plus souvent kappa). Les protocoles à base d'inhibiteur du protéasome (bortezomib) ou le traitement intensif suivi d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, en induisant des taux élevés de réponse hématologique, apparaissent remarquablement efficaces, avec un pronostic rénal et une survie prolongée des patients.

# Fiche flash

- Environ 50 % des patients atteints de myélome ont ou auront une atteinte rénale.
- Le pronostic de la maladie est plus sombre en cas d'insuffisance rénale.
- La biopsie rénale n'est pas toujours nécessaire pour faire le diagnostic étiologique de ces atteintes.
- Le traitement doit souvent tenir compte de la fonction rénale de ces patients.
- L'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle est fréquente en cas d'hypercalcémie.
- S'il existe une protéinurie importante l'électrophorèse des protéines urinaires doit être faite pour déterminer la proportion d'albumine qu'elle contient pour orienter soit vers une NCM compliquant un myélome de forte masse tumorale (majorité de chaînes légères), soit vers une atteinte glomérulaire (majorité d'albumine) qui doit alors faire discuter la biopsie rénale

**Schématiquement, 3 tableaux d'atteintes rénales spécifiques peuvent être individualisés chez les patients porteurs d'une gammopathie monoclonale :**

## **A. Insuffisance rénale aiguë avec protéinurie faite de chaînes légères d'immunoglobuline**

- Néphropathie à cylindres myélomateux (NCM) (ou tubulopathie myélomateuse) :
- Toujours associée à un myélome de forte masse (c'est un des critères CRAB définissant le myélome symptomatique). Il s'agit d'un myélome à chaînes légères dans 50 % des cas
- Complication rénale du myélome la plus fréquente :
  - Présentation : insuffisance rénale aiguë souvent sévère, secondaire à la précipitation de chaînes légères d'immunoglobuline dans la lumière des tubules rénaux associée à une protéinurie abondante faite presque exclusivement de chaînes légères kappa ou lambda (albuminurie : < 10 % des protéines urinaires en électrophorèse) ;
  - Facteurs de risque : déshydratation extracellulaire (troubles digestifs, diurétiques), hypercalcémie, AINS ;
  - Traitement préventif : assurer une diurèse alcaline, abondante, et éviter d'utiliser des produits néphrotoxiques ou modifiant l'hémodynamique glomérulaire (AINS).

## **B. Protéinurie glomérulaire, constituée principalement d'albumine**

- **L'amylose AL :**
  - Associée le plus souvent à une gammopathie monoclonale « bénigne », rarement à un myélome symptomatique
  - Présentation : syndrome néphrotique, souvent intense, associé à une hypotension artérielle et souvent à une cardiopathie hypertrophique (impact pronostique majeur) ;
  - Diagnostic : biopsie des glandes salivaires, de la graisse abdominale ou du rein. Dépôts rouge Congo positifs, constitués majoritairement de chaîne légère lambda

## **C. Syndrome de Fanconi (Tubulopathie proximale)**

- Associé typiquement à une prolifération plasmocytaire de faible masse. Il est lié à la précipitation, sous forme de cristaux, de chaînes légères kappa dans les cellules proximales.
- Présentation : hypophosphatémie (responsable d'ostéomalacie), hypouricémie par fuite urinaire, acidose métabolique, glycosurie en l'absence de diabète et insuffisance rénale chronique lentement évolutive.

## ATTEINTES RÉNALES DU MYÉLOME – ITEM 320

- ▶ **Q1.** Au cours de l'amylose AL :
  - A. La protéinurie est souvent de rang néphrotique
  - B. L'hématurie microscopique est importante
  - C. La présence d'une HTA sévère est souvent présente d'emblée
  - D. La taille des reins peut être augmentée
  - E. La biopsie rénale est indispensable au diagnostic d'amylose rénale
  
- ▶ **Q2.** Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) concernant la néphropathie à cylindres myélomateux ?
  - A. Elle est la plus fréquente des complications rénales du myélome
  - B. L'immunoglobuline monoclonale entière précipite et entraîne une obstruction tubulaire
  - C. Le tableau clinique est celui d'un syndrome néphrotique
  - D. La protéinurie peut être quantifiée à 5 g/L
  - E. Les chaînes légères d'immunoglobulines urinaires ne sont pas détectées par les bandelettes
  
- ▶ **Q3.** Au cours d'une tubulopathie myélomateuse, quel(s) est (sont) le (les) facteur(s) favorisant la précipitation des chaînes légères dans les tubules ?
  - A. La déshydratation extracellulaire
  - B. L'hyperkaliémie
  - C. L'hypercalcémie
  - D. Les produits de contraste iodés
  - E. Les AINS
  
- ▶ **Q4.** Chez un patient atteint de myélome, quel(s) est (sont) le (les) signe(s) biologique(s) qui vont vous faire évoquer un syndrome de Fanconi ?
  - A. Glycosurie normoglycémique
  - B. Hyperuricémie
  - C. Acidose métabolique à trou anionique plasmatique normal
  - D. Hypophosphatémie
  - E. Hypokaliémie avec kaliurèse < 20 mmol/L