

DÉPÔTS NON AMYLOÏDES DE CHAÎNES LÉGÈRES ET DE CHAÎNES LOURDES D'IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

par

P. RONCO*, B. MOUGENOT** et P. AUCOUTURIER***

INTRODUCTION

Le glomérule est une structure vasculaire de nature capillaire exposé de façon continue aux protéines plasmatiques. Le débit plasmatique rénal (glomérulaire) représente 20 p. 100 du débit plasmatique total. En conséquence, le glomérule est l'une des premières structures de l'organisme dans laquelle se déposent les protéines anormales ou celles qui ont une affinité particulière pour les constituants des parois capillaires, en particulier des membranes basales.

Depuis la première description de l'amylose immunoglobulinique par Glenner et al. en 1971 [1], le spectre des maladies glomérulaires caractérisées par le dépôt ou la précipitation de composants d'Ig monoclonale s'est considérablement étendu. Ces maladies peuvent être classées en deux catégories par l'examen au microscope électronique (tableau I). La première catégorie est définie par des dépôts organisés, fibrillaires (principalement observés dans l'amylose AL), ou microtubulaires (atteinte rénale des cryoglobulinémies et glomérulonéphrite immunotactéoïde). La seconde catégorie est caractérisée par des dépôts granulaires, denses aux électrons, non organisés. Ces dépôts sont localisés dans les membranes basales, principalement vasculaires, de la plupart des tissus. Ils définissent une maladie maintenant dénommée maladie des dépôts d'immunoglobuline monoclonale (MDIM), initialement connue sous le terme de « syndrome de Randall » [2]. Par convention, ce terme exclut l'amylose immunoglobulinique qui se distingue de la MDIM par l'affinité des dépôts pour le rouge Congo et par des mécanismes physiopathologiques

* Service de Néphrologie et Dialyses, Hôpital Tenon ; INSERM unité mixte 702 ; Université Pierre et Marie Curie – Paris 6. ** Inserm unité mixte 702, Université Pierre et Marie Curie – Paris 6.

*** Inserm unité mixte 712, Université Pierre et Marie Curie – Paris 6 ; Laboratoire d'Immunologie, Hôpital Tenon, Paris.

TABLEAU I. — MALADIES GLOMÉRULAIRES AVEC DÉPÔT OU PRÉCIPITATION TISSULAIRE DE COMPOSANTS D'IG MONOCLONALE.

DÉPÔTS D'IMMUNOGLOBULINE	MALADIE GLOMÉRULAIRE
<i>Organisés</i>	
– fibrillaires	• Amylose (AL, AH)
– microtubulaires	• Cryoglobulinémie ; glomérulonéphrite immunotactoïde
<i>Non organisés granulaires</i>	
	• Maladie des dépôts d'Ig monoclonale (MIDD) : chaîne légère (LCDD), légère et lourde (LHCDD), lourde (HCDD)
	• Glomérulonéphrite proliférative à dépôt de « complexes immuns »

différents. Dans la MDIM, les dépôts sont le plus souvent constitués de chaîne légère monoclonale (maladie des dépôts de chaîne légère, LCDD*) ; la chaîne légère est associée à une chaîne lourde monoclonale dans 10 p. 100 des cas (maladie des dépôts de chaîne légère et de chaîne lourde, LHCDD*). Dans certains cas rares, seule la chaîne lourde monoclonale est détectée dans les dépôts (maladie des dépôts de chaîne lourde, HCDD*).

On connaissait depuis la fin des années 1950, chez les patients atteints d'un myélome, l'existence de maladies glomérulaires différentes de l'amylose, ressemblant à la glomérulosclérose diabétique. La présence de chaînes légères monoclonales dans ces lésions, n'a été détectée que 20 ans plus tard [3], et Randall et al. ont été les premiers à décrire la LCDD en 1976 [2]. Très rapidement, on s'est aperçu que des chaînes lourdes d'un seul isotype pouvaient être associées à la chaîne légère [4]. Les premiers dépôts contenant exclusivement la chaîne lourde monoclonale ont été décrits par Aucouturier et al. en 1993 [5], et les premières séries de cas de HCDD ont été rapportés par Moulin et al. en 1999 [6] et par Lin et al. en 2001 [7].

ÉPIDÉMIOLOGIE

Une LCDD est détectée chez 5 p. 100 des patients atteints de myélome à l'autopsie, alors que la prévalence de l'amylose AL est d'environ 11 p. 100 [8]. LCDD et HCDD peuvent survenir dans une large gamme d'âges (28 à 94 ans) avec une prédominance masculine (tableau II). Seulement une trentaine de patients avec une HCDD ont été publiés, mais ce diagnostic est encore bien souvent méconnu.

* Par souci de simplicité, nous avons conservé la dénomination anglo-saxonne : LCDD, *light chain deposition disease* ; LHCDD, *light and heavy chain deposition disease* ; HCDD, *heavy chain deposition disease*.

TABLEAU II. — COMPARAISON DES MANIFESTATIONS CLINIQUES, DES LÉSIONS RÉNALES ET DES CARACTÉRISTIQUES HÉMATOLOGIQUES EN FONCTION DU TYPE DE LA MDIM.

CARACTÉRISTIQUES	LCDD/LHCDD	HCDD
Sexe (homme/femme) ratio	1,7	0,8
Age (années)	57 (28-94)	57 (26-79)
Hypertension (p. 100)	53	90
Insuffisance rénale (créatinine sérique $\geq 130 \mu\text{mol/l}$) (p. 100)	93	83
Syndrome néphrotique ^a (p. 100)	36	46
Hématurie (p. 100)	45	89
Glomérulosclérose nodulaire (p. 100)	31-100	96
Myélome multiple (p. 100)	53	24
Composant monoclonal (sang ou urine) (p. 100)	88	58 ^b

^a Protéinurie $\geq 3 \text{ g/j}$.

^b Incluant deux cas avec seulement des chaînes κ libres.

MANIFESTATIONS CLINIQUES

La MDIM est une maladie systémique caractérisée par le dépôt de chaîne d'Ig monoclonale dans des organes variés conduisant à des manifestations cliniques diverses [9]. Cependant, les dépôts viscéraux peuvent être totalement asymptomatiques et détectés seulement à l'autopsie.

Manifestations rénales

L'atteinte rénale est quasi constante, et les manifestations rénales, principalement la protéinurie et l'insuffisance rénale, sont souvent au premier plan (*voir* tableau II), [7, 9]. Chez 18 à 53 p. 100 des patients ayant une LCDD, l'albuminurie est responsable d'un syndrome néphrotique [7, 10-13]. Cependant, chez un quart d'entre eux, l'albuminurie est inférieure au gramme/jour, et ces patients se présentent avec un syndrome tubulo-interstitiel. L'albuminurie n'est pas corrélée à l'existence d'une glomérulosclérose nodulaire, au moins initialement ; elle peut même survenir en l'absence de lésions glomérulaires évidentes à l'examen au microscope optique. L'hématurie est plus fréquente qu'attendue dans une néphropathie avec habituellement un faible degré de prolifération cellulaire.

La forte prévalence, l'apparition précoce, et la sévérité de l'insuffisance rénale sont caractéristiques [2, 7, 9, 11, 14]. Dans la plupart des cas, la fonction rénale décline rapidement, ce qui constitue le premier motif de consultation. L'insuffisance rénale est observée avec une fréquence comparable chez les patients avec un faible ou un fort débit de protéinurie [15], dont le tableau clinique est respectivement celui d'une néphrite tubulo-interstitielle subaiguë

ou d'une glomérulonéphrite rapidement progressive. La prévalence de l'hypertension est variable, et doit être interprétée en fonction de l'histoire médicale.

Les signes rénaux des patients avec une HCDD sont similaires à ceux observés dans la LCDD.

Manifestations extrarénales

Des signes d'atteinte hépatique et cardiaque sont observés chez un quart des patients ayant une LCDD ou une LHCDD [12]. Les dépôts hépatiques sont constants. Ils sont tantôt limités aux sinusoides et à la membrane basale des canalicules biliaires sans lésion parenchymateuse associée, tantôt massifs entraînant une dilatation importante et de multiples ruptures des sinusoides hépatiques réalisant une péliose. Des altérations modérées des tests hépatiques associés à une hépatomégalie sont les symptômes les plus fréquents, mais certains patients peuvent développer une insuffisance hépatique et une hypertension portale qui menacent leur pronostic vital [15].

L'atteinte cardiaque est également fréquente, pouvant être responsable de cardiomégalie et d'insuffisance cardiaque sévère. Elle peut se compliquer de troubles du rythme et de la conduction et d'insuffisance cardiaque congestive. L'échocardiographie et le cathétérisme cardiaque peuvent révéler une dysfonction diastolique et une diminution de la compliance myocardique analogues aux altérations observées dans la cardiopathie amyloïde. Des dépôts de chaînes légères monotypiques ont été observés chez tous les patients à l'autopsie, dans les parois vasculaires et les zones périvasculaires du cœur [15].

Des dépôts peuvent également affecter les fibres nerveuses et les plexus choroïdes, les ganglions lymphatiques, la moelle osseuse, la rate, le pancréas, la glande thyroïde, les glandes sous-maxillaires, les glandes surrénales, le tractus digestif, les vaisseaux abdominaux, les poumons et la peau [9]. Ils peuvent être responsables de neuropathie périphérique (20 p. 100 des cas rapportés), de troubles digestifs, de nodules pulmonaires [16], d'une arthropathie ressemblant à celle de l'amylose, et de syndrome sec.

Les dépôts extrarénaux sont moins fréquents chez les patients ayant une HCDD. Ils ont été rapportés dans le cœur [17], le tissu synovial [17, 18], la peau [19], les muscles striés [19], le pancréas [5], autour des follicules thyroïdiens [5] et dans les espaces de Disse (vaisseaux lymphatiques) du foie.

Données hématologiques

Un myélome est diagnostiqué chez environ 50 p. 100 des patients avec une LCDD ou une LHCDD, et chez environ 25 p. 100 de ceux avec une HCDD. En fait, la MDIM, comme l'amylose AL est souvent découverte avant le diagnostic de myélome. Chez quelques patients présentant une forme non compliquée de myélome produisant des Ig monoclonales de taille normale en l'absence d'atteinte rénale initiale, la LCDD est survenue au moment de la rechute de la maladie après chimiothérapie, en même temps que sont apparues des anomalies structurales des Ig [4, 15]. Le melphalan pouvant induire des mutations dans les gènes des Ig, la LCDD pourrait être la conséquence de l'émergence d'un clone plasmocytaire muté sous l'effet de l'agent alkylant. La MDIM complique rarement une macroglobulinémie de Waldenström, une leucémie lymphoïde chronique, un lymphome nodulaire de la zone marginale [4, 20]. Elle survient souvent en l'absence d'un

processus hématologique malin, alors que dans certaines observations, on dispose d'un recul de plus de 10 ans. En revanche, une population plasmocytaire monoclonale est presque toujours détectable par l'examen immunohistochimique de la moelle osseuse.

PATHOLOGIE

Microscopie optique

Bien que les manifestations cliniques soient glomérulaires dans la plupart des cas, la MDIM ne devrait pas être considérée comme une maladie glomérulaire pure. En réalité, les lésions tubulaires peuvent être plus importantes que l'atteinte glomérulaire. Ces lésions sont caractérisées par le dépôt d'un matériel rubanné, réfractile, éosinophile et PAS positif le long de la couche externe de la membrane basale tubulaire. Les dépôts prédominent autour des tubes distaux, des anses de Henle, et dans quelques cas, autour des canaux collecteurs. L'épithélium tubulaire est aplati et les tubes sont atrophiques dans les formes sévères. Des cylindres myéломateux typiques sont rarement observés dans les formes pures de MDIM. Dans les formes les plus sévères, une fibrose interstitielle importante contenant des dépôts réfractiles est souvent associée aux lésions tubulaires.

Les lésions glomérulaires sont beaucoup plus hétérogènes [9]. La glomérulosclérose nodulaire est la plus caractéristique [21] (fig. 1a, Planche en couleurs, p. 281). On la trouve chez 30 à 100 p. 100 des patients atteints de LCDD [7, 9]. L'expansion de la matrice mésangiale a été observée dans tous les cas de HCDD, responsable de glomérulosclérose nodulaire dans la plupart des cas. Les nodules mésangiaux sont composés d'un matériel membranoïde PAS positif et sont souvent accompagnés d'une hypercellularité mésangiale modérée. Les anses capillaires sont étirées à la périphérie des nodules, pouvant présenter des dilatations anévrysmales. La capsule de Bowman peut contenir un matériel similaire à celui qui forme le centre des nodules. Globalement, ces lésions ressemblent à la glomérulosclérose nodulaire diabétique, mais elles s'en distinguent par plusieurs caractéristiques : la distribution des nodules est régulière au sein d'un même glomérule ; les nodules sont habituellement faiblement argyrophiles ; les lésions exsudatives à type de « *fibrin caps* » et les dépôts hyalins extensifs dans les artérioles efférentes ne sont habituellement pas observés. Dans de rares cas avec prolifération endocapillaire marquée et interposition mésangiale, les lésions miment une glomérulonéphrite membranoproliférative lobulaire. Les formes les moins sévères de LCDD montrent seulement une augmentation de la matrice mésangiale et du nombre de cellules mésangiales, et un épaississement modéré des membranes basales qui sont anormalement brillantes et rigides. Les lésions glomérulaires peuvent ne pas être détectées par l'examen au microscope optique, et leur diagnostic requiert alors une étude ultrastructurale. Ces lésions peuvent représenter des stades précoces de la maladie glomérulaire, ou elles peuvent être induites par des chaînes légères ayant un potentiel pathogénique faible. Leur diagnostic ne serait pas porté en l'absence d'étude immunohistochimique.

Les artères, les artérioles, et les capillaires péri-tubulaires peuvent contenir des dépôts PAS positifs en contact étroit avec les membranes basales. Ces dépôts ne

montrent pas les caractéristiques de coloration de l'amylose, mais ils peuvent être associés à des dépôts amyloïdes congophiles chez environ 10 p. 100 des patients.

Immunofluorescence

Une étape décisive dans le diagnostic des diverses formes de MDIM est l'examen en immunofluorescence du tissu rénal. Toutes les biopsies montrent des dépôts monotypiques de chaîne légère (fig. 1b, Planche en couleurs, p. 281) et/ou de chaîne lourde (fig. 2, Planche en couleurs, p. 282) le long des membranes basales tubulaires glomérulaires. Ce critère est indispensable pour le diagnostic de MDIM.

Les dépôts tubulaires sont fortement marqués et prédominent le long des anses de Henle et des tubules distaux, mais on les trouve également le long des tubules proximaux. En revanche, le patron de fluorescence glomérulaire est très hétérogène. Chez les patients avec une glomérulosclérose nodulaire, les dépôts monotypiques de chaînes d'Ig sont détectés habituellement le long des membranes basales glomérulaires, et, à un moindre degré, dans les nodules eux-mêmes (voir fig. 1b, Planche en couleurs, p. 281). Le marquage glomérulaire est typiquement plus faible que le marquage tubulaire. Ceci ne reflète pas nécessairement la quantité réelle de matériel déposé, car plusieurs cas ont été rapportés où l'immunofluorescence glomérulaire était négative en dépit de volumineux dépôts glomérulaires granulaires à l'examen au microscope électronique [22]. Des modifications locales des chaînes légères déposées pourraient altérer leur antigénicité [15]. Chez les patients ne présentant pas de lésions nodulaires, le marquage glomérulaire est principalement observé le long de la membrane basale, mais il peut aussi concerner le mésangium dans quelques cas. La capsule de Bowman est habituellement ornée d'un dépôt linéaire. Des dépôts sont couramment observés dans les parois vasculaires et l'interstitium.

Chez les patients ayant une HCDD, l'immunofluorescence avec les anticorps anti-chaîne légère est négative en dépit d'une glomérulosclérose nodulaire typique. Des dépôts monotypiques de chaîne γ , α ou μ peuvent être identifiés. Toutes les sous-classes de chaîne γ ($\gamma 1$, $\gamma 2$, $\gamma 3$, $\gamma 4$) ont été identifiées. L'analyse de la biopsie avec des anticorps monoclonaux spécifiques des trois domaines constants de la chaîne lourde γ a permis dans tous les cas testés, la mise en évidence d'une délétion du premier domaine constant C_{H1} [6, 7, 9] (voir fig. 2, Planche en couleurs, p. 282). Dans la plupart des cas de HCDD, tout particulièrement dans ceux qui impliquent une chaîne $\gamma 1$ ou $\gamma 3$, des composants du complément incluant le C1q ont pu être détectés sous forme d'une fluorescence granuleuse ou pseudo-linéaire. Ces dépôts étaient souvent associés à des signes d'activation complémentaire dans le sérum [6, 7, 23].

Microscopie électronique

L'aspect ultrastructural le plus caractéristique est représenté par des dépôts denses aux électrons, finement ou grossièrement granulaires, le long de la couche externe (regardant l'interstitium) des membranes basales tubulaires. Dans le glomérule, ces dépôts prédominent en situation sous-endothéliale le long de la membrane basale glomérulaire où on les trouve le long et dans la *lamina rara externa*. Ils peuvent aussi être détectés dans les nodules mésangiaux, la capsule de Bowman, et la paroi des petites artères entre les myocytes. La présence de fibrilles non amyloïdes a été rapportée chez un petit nombre de patients avec une LCDD ou une HCDD.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de MDIM doit être suspecté chez tout patient présentant un syndrome néphrotique impur (insuffisance rénale) ou un tableau de néphrite tubulointerstitielle rapidement progressive, ou avec des signes échocardiographiques de dysfonction diastolique, surtout si une Ig monoclonale (ou une chaîne légère monotypique) est présente dans le sérum et/ou les urines. La même présentation clinique est observée dans l'amylose, mais celle-ci est plus souvent associée à la production d'une chaîne λ . Étant donné que des techniques sensibles telles que l'immunofixation ne permettent pas d'identifier un composant d'Ig monoclonal chez 10 à 20 p. 100 des patients atteints de LCDD/LHCDD et chez 40 p. 100 de ceux ayant une HCDD (*voir* tableau II), la biopsie rénale joue un rôle essentiel dans le diagnostic de MDIM et de la dysprotéïnémie associée. Elle peut être précédée de la biopsie d'un organe superficiel (glande salivaire, graisse abdominale) à la recherche d'amylose.

Le diagnostic de certitude repose sur l'analyse immunohistologique d'un tissu lésé, dans la plupart des cas le rein. On utilisera systématiquement une combinaison d'anticorps spécifiques des chaînes légères et lourdes d'Ig, comportant un anticorps anti- κ et un anticorps anti- λ . Quand le tissu rénal révèle le dépôt d'un seul isotype de chaîne lourde en l'absence des deux types de chaîne légère, le diagnostic de HCDD doit être fortement suspecté.

Le diagnostic de la prolifération plasmocytaire monoclonale repose sur la ponction sternale et la biopsie médullaire avec évaluation cytologique, qu'il peut être nécessaire de compléter par une étude d'immunophénotypage avec les anticorps anti- κ et anti- λ afin de démontrer la monoclonalité de la prolifération.

PATHOGÉNIE

La MDIM est caractérisée par le dépôt rénal de sous-unité d'Ig monoclonale (chaîne légère et/ou lourde), mais contrairement à l'amylose, le dépôt induit une accumulation majeure de matrice extracellulaire, responsable de l'épaississement des membranes basales glomérulaires et tubulaires, et de la glomérulosclérose nodulaire.

Les arguments qui plaident en faveur de caractéristiques inhabituelles des chaînes légères monotypiques dans la LCDD sont : a) l'absence de composant monoclonal détectable dans le sérum et l'urine chez 10 à 20 p. 100 des patients ; b) la rechute de la maladie après transplantation rénale ; c) la synthèse de chaînes légères « anormales » par les plasmocytes médullaires dans un certain nombre de cas [10, 24]; d) et le fait que des changements ponctuels de séquence de la région variable V_L de la chaîne légère, soient responsables de son dépôt dans un modèle expérimental murin [9, 25].

Cependant, dépôt n'est pas synonyme de pathogénicité. Ainsi, un tiers des chaînes légères isolées de patients ayant un myélome ou une amylose AL se déposent dans les membranes basales après injection chez la souris [26]. Cette observation conduit à formuler l'hypothèse que des propriétés singulières des chaînes légères sont vraisemblablement responsables de l'ensemble du processus pathogénique qui conduit au développement de la fibrose rénale.

Les propriétés suivantes des domaines variables des chaînes légères peuvent conduire au développement de la MDIM avérée. La première est l'usage restreint de trois gènes « germinaux » κ , avec une sur-représentation du sous-groupe de variabilité $V_{\kappa IV}$ [27] (les sous-groupes de variabilité sont définis par des séquences d'homologie des régions hypervariables des chaînes légères dont le rôle est de contacter l'antigène). En second lieu, des anomalies de taille des chaînes légères ont été mises en évidence chez environ un tiers des patients dans des expériences de biosynthèse réalisées sur des plasmocytes médullaires [4, 10, 15, 24]. Troisièmement, des substitutions inhabituelles d'acides aminés ont été identifiées dans les structures primaires des chaînes légères de patients atteints de LCDD, principalement dans les boucles peptidiques correspondant aux régions hypervariables qui déterminent la complémentarité avec l'antigène. En particulier, l'établissement de modèles moléculaires des régions variables des chaînes légères a mis en évidence la présence de résidus hydrophobes qui peuvent modifier profondément la conformation des chaînes légères conduisant à leur précipitation, ou qui peuvent être responsables d'interactions hydrophobes entre les domaines variables (favorisant l'agrégation des chaînes légères) ou entre ces domaines et des résidus hydrophobes des protéines de la matrice extracellulaire [28]. Enfin, dans les cas où les chaînes légères ne peuvent pas être détectées dans le sérum et les urines (alors qu'elles sont déposées dans le rein), les études biochimiques ont montré qu'elles étaient anormalement glycosylées [15]. Cette N-glycosylation explique l'augmentation du poids moléculaire (taille) apparent des chaînes légères, et peut être à l'origine de leur propension particulière à précipiter dans les tissus par augmentation de leur affinité pour les membranes basales. Cependant, comme dans l'amylose, des facteurs extrinsèques peuvent aussi contribuer à l'agrégation des chaînes légères. La même chaîne légère peut former des agrégats granulaires ou des fibrilles amyloïdes en fonction de l'environnement physico-chimique, et des états moléculaires intermédiaires de la chaîne légère présentant divers degrés de repliements peuvent entrer dans des voies d'agrégation amorphe (LCDD) ou fibrillaire (amylose), [29].

Les chaînes lourdes γ d'Ig sont constituées d'un domaine variable V_H et de trois domaines constants C_{H1} , C_{H2} et C_{H3} . Le C_{H2} est impliqué dans la fixation du C1q. Une délétion du premier domaine constant C_{H1} a été mise en évidence dans la chaîne lourde déposée dans le rein ou circulante chez les 11 patients atteints de γ -HCDD chez lesquels elle a été recherchée [5, 6, 17, 23]. Une plus grande délétion incluant le C_{H1} , la région charnière entre le C_{H1} et le C_{H2} , et le deuxième domaine constant C_{H2} , a été démontrée dans un cas [5]. Dans le sang, la chaîne lourde délétée est tantôt associée à une chaîne légère, le plus souvent λ , tantôt présente en petite quantité sous forme libre non associée à une chaîne légère [6]. Il est vraisemblable que la délétion du C_{H1} soit responsable de la sécrétion prématurée de la chaîne lourde (avant son association à une chaîne légère) qui est ensuite rapidement éliminée de la circulation en se déposant principalement dans le rein [9]. Une délétion du C_{H1} est aussi observée dans la maladie des chaînes γ , maladie lymphoproliférative sans atteinte rénale, et dans l'amylose immunoglobulinique à chaîne lourde (amylose AH) dans laquelle les dépôts ont une organisation fibrillaire. Cependant, dans la maladie des chaînes lourdes γ , le domaine variable V_H est aussi partiellement ou complètement délété, ce qui suggère que ce domaine V_H est impliqué dans la précipitation tissulaire. L'analyse des séquences de deux chaînes lourdes responsables d'HCDD a détecté des substitutions inhabituelles

d'acides aminés dans la région V_H qui pourraient modifier leurs propriétés physicochimiques (charge, hydrophobicité) [30].

Une caractéristique particulière commune à la LCDD et à la HCDD est l'accumulation majeure de matrice extracellulaire dans le rein. Les nodules sont composés de constituants normaux (collagène de type IV, laminine, fibronectine), mais présents en forte quantité. De faibles quantités des petits protéoglycanes, la décorine et le biglycan, ont également été détectées [31]. Le rôle du TGF- β dans le développement de la fibrose observée dans cette maladie, est suspecté en raison de sa forte expression dans les glomérules de patients atteints de MDIM, et de sa production par les cellules mésangiales en culture quand elles sont incubées avec les chaînes légères isolées des patients ayant une LCDD [32]. L'incubation des cellules mésangiales induit des altérations cellulaires, l'activation du PDG- β (*platelet-derived growth factor- β*) et de son récepteur, la production de la chémokine MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein-1*), et l'expression accrue du marqueur de prolifération Ki-67, alors que les chaînes légères toxiques pour les tubules rénaux n'ont aucun effet [33]. En raison des similitudes entre la glomérulosclérose nodulaire de la LCDD et celle induite par le diabète, l'hypothèse a été faite que les chaînes d'Ig pourraient stimuler les cellules mésangiales de la même manière que les produits de glycosylation avancée. Toutefois, cette hypothèse n'est pas à ce jour démontrée. Les chaînes légères monoclonales responsables de LCDD ou d'amylose AL sont internalisées par endocytose dans les cellules mésangiales en culture après leur fixation sur un récepteur associé aux *caveolae* qu'il reste à identifier [34]. Dans les deux maladies, le contact des cellules mésangiales avec les chaînes légères pathogéniques augmente l'expression de ce récepteur, mais le trafic intracellulaire des chaînes d'Ig est ensuite différent, ce qui pourrait expliquer des effets pathogéniques distincts.

ÉVOLUTION ET TRAITEMENT

Le pronostic de la MDIM reste incertain, parce que les dépôts extrarénaux de chaîne légère peuvent être totalement asymptomatiques ou causer des atteintes d'organe sévères, potentiellement mortelles. La survie depuis le début des symptômes varie de 1 mois à 10 ans. Dans la plus grande série de LCDD [11], 36 des 63 (57 p. 100) patients ont atteint le stade terminal de l'insuffisance rénale, 37 de ces patients (59 p. 100) sont décédés (moyenne : 27,5 mois), et la survie n'était que de 66 p. 100 à un an et 31 p. 100 à huit ans, bien que 54 patients (86 p. 100) aient été traités par chimiothérapie. L'analyse multivariée a montré que les seules variables indépendantes associées à la survie rénale étaient l'âge et le degré d'insuffisance rénale initiale [11] ou au moment de la biopsie rénale [7]. Les variables indépendantes associées à un pronostic vital péjoratif étaient l'âge, la créatinémie initiale, l'existence d'un myélome associé, et le dépôt extrarénal de chaîne légère [7, 11]. La survie des patients traités par dialyse n'était pas différente de celle des patients n'ayant pas atteint le stade d'insuffisance rénale terminale. Le pronostic rénal et vital était significativement meilleur chez les patients ayant une forme pure de MDIM (moyenne, 22 et 54 mois, respectivement) que chez ceux présentant également une tubulopathie myélomateuse (moyenne, 4 et 22 mois, respectivement).

Comme dans l'amylose AL, le traitement a pour objectif de diminuer la production d'Ig. La possibilité d'obtenir une rémission prolongée sous traitement a longtemps été débattue. La disparition des dépôts de chaîne légère a été démontrée chez un petit nombre de patients après chimiothérapie intensive associée à une transplantation de moelle osseuse syngénique ou à la greffe de cellules souches sanguines [35, 36]. La disparition des nodules mésangiaux et des dépôts de chaînes légères a également été rapportée après chimiothérapie conventionnelle prolongée [37]. Ces observations sont d'une grande importance : elles démontrent que les lésions nodulaires fibreuses sont réversibles, et elles plaident pour la chimiothérapie intensive chez les patients ayant une atteinte viscérale sévère.

Dans une série rétrospective récente de 11 patients de moins de 65 ans, atteints d'une L (H) CDD et traités par chimiothérapie à forte dose avec transplantation autologue de cellules souches sanguines, aucun décès n'a été lié au traitement [38]. Une diminution du taux d'Ig monoclonale a été obtenue chez 8 patients, dont 6 ont présenté une rémission complète (disparition du composant monoclonal dans le sérum et les urines). Une amélioration des manifestations cliniques liées aux dépôts a été observée chez 6 patients, et une régression histologique des lésions a été constatée dans les biopsies cardiaques, hépatiques et cutanées. Aucune manifestation clinique ou biologique liée aux dépôts n'est survenue ou n'est apparue chez les patients. Dans une autre étude, le traitement intensif a permis l'interruption de la dialyse et une amélioration persistante de la fonction rénale chez un patient ayant une LCDD [39]. Toutefois, la supériorité de la chimiothérapie à forte dose avec greffe de cellules souches périphériques sur la chimiothérapie non intensive comportant de fortes doses de dexaméthasone n'est pas prouvée. La chimiothérapie intensive est le traitement de référence chez les patients ayant une LCDD compliquant un myélome, alors que l'association de melphalan et de dexaméthasone semble être le meilleur choix après 70 ans.

Comme dans l'amylose AL, l'efficacité du traitement sur la production des chaînes légères doit être surveillée par le dosage des chaînes légères libres dans le sérum.

Quelques patients avec une MDIM ont reçu un greffon rénal. La rechute avec reconstitution des dépôts de chaînes légères est quasi constante. En conséquence, la transplantation rénale ne paraît pas être une bonne option chez les patients atteints de LCDD à moins que leur production de chaîne légère n'ait été au préalable considérablement réduite par la chimiothérapie [40].

MALADIES RÉNALES ASSOCIÉES À LA MDIM

Tubulopathie myélomateuse

L'association de dépôts monotypiques de chaîne légère, le plus souvent le long des membranes basales tubulaires, et d'une tubulopathie à cylindres myélomateux typique est plus fréquente que dans les publications initiales. Une telle association a été trouvée chez 11 sur 34 (32 p. 100) patients avec une MDIM dans une série récente [7]. La glomérulosclérose nodulaire est cependant inhabituelle chez ces patients (10 p. 100 des cas), et quelques membranes basales tubulaires rubannées sont observées chez moins de la moitié des patients. En outre, un tiers des patients

n'ont pas de dépôts granulaires denses aux électrons en microscopie électronique. L'absence d'accumulation de matrice extracellulaire chez la plupart des patients qui se présentent avec une insuffisance rénale aiguë dans le contexte d'un myélome avéré peut s'expliquer par la rapidité d'évolution qui n'a pas permis le développement de la fibrose ou par un potentiel profibrosant plus faible de la chaîne légère [9]. En tout état de cause, la présence de dépôts de chaîne légère le long des membranes basales tubulaires n'est pas un critère suffisant pour le diagnostic de MDIM.

Réciproquement, chez les patients ayant une atteinte glomérulaire caractéristique de MDIM, des lésions de l'épithélium tubulaire proximal sont souvent observées, et peuvent même devenir prééminentes chez quelques patients bien que les cylindres myélomateux typiques soient rares [41]. En outre, l'aspect des lésions rénales peut changer dans le temps sous chimiothérapie. Chez trois patients avec une tubulopathie myélomateuse dans la biopsie initiale, les cylindres ont été remplacés par des dépôts tissulaires massifs de chaîne légère [42], suggérant une modification du potentiel néphrotoxique de la chaîne légère causée par une mutation chimio-induite.

Amylose AL

Depuis la description initiale de la MDIM, la coexistence d'une amylose AL et d'une MDIM chez le même patient était attendue [43]. Des dépôts d'amylose ont été trouvés dans un ou plusieurs organes chez environ 7 p. 100 des patients ayant une LCDD [44]. En raison du caractère focal des dépôts d'amylose, l'incidence réelle de l'association est probablement très sous-estimée. Bien que cette association puisse résulter de propriétés particulières de certaines chaînes légères qui les conduisent à former des dépôts fibrillaires ou non fibrillaires en fonction de l'environnement [29], on ne peut exclure la possibilité que les deux maladies aient été induites par des clones différents.

BIBLIOGRAPHIE

1. GLENNER GG, TERRY W, HARADA M et al. Amyloid fibril proteins : proof of homology with immunoglobulin light chains by sequence analyses. *Science*, 1971 ; **172** : 1150-1151.
2. RANDALL RE, WILLIAMSON WC Jr, MULLINAX F et al. Manifestations of systemic light chain deposition. *Am J Med*, 1976 ; **60** : 293-299.
3. ANTONOVYCH TT, LIN RC, PARRISH E et al. Light chain deposits in multiple myeloma. 7th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, 1973. *Lab Invest*, 1974 ; **30** : A370.
4. PREUD'HOMME JL, MOREL-MAROGER L, BROUET JC et al. Synthesis of abnormal heavy and light chains in multiple myeloma with visceral deposition of monoclonal immunoglobulin. *Clin Exp Immunol*, 1980 ; **42** : 545-553.
5. AUCOUTURIER P, KHAMLIHI AA, TOUCHARD G et al. Brief report : heavy-chain deposition disease. *N Engl J Med*, 1993 ; **329** : 1389-1393.
6. MOULIN B, DERET S, MARIETTE X et al. Nodular glomerulosclerosis with deposition of monoclonal immunoglobulin heavy chains lacking C_{H1}. *J Am Soc Nephrol*, 1999 ; **10** : 519-528.
7. LIN J, MARKOWITZ GS, VALERI AM et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease : The disease spectrum. *J Am Soc Nephrol*, 2001 ; **12** : 1482-1492.
8. IVANYI B. Frequency of light chain deposition nephropathy relative to renal amyloidosis and Bence Jones cast nephropathy in a necropsy study of patients with myeloma. *Arch Pathol Lab Med*, 1990 ; **114** : 986-987.

9. RONCO PM, ALYANAKIAN MA, MOUGENOT B et al. Light chain deposition disease : a model of glomerulosclerosis defined at the molecular level. *J Am Soc Nephrol*, 2001 ; **12** : 1558-1565.
10. BUXBAUM JN, CHUBA JV, HELLMAN GC et al. Monoclonal immunoglobulin deposition disease : light chain and light and heavy chain deposition diseases and their relation to light chain amyloidosis. Clinical features, immunopathology, and molecular analysis. *Ann Intern Med*, 1990 ; **112** : 455-464.
11. POZZI C, D'AMICO M, FOGAZZI GB et al. Light chain deposition disease with renal involvement : clinical characteristics and prognostic factors. *Am J Kidney Dis*, 2003 ; **42** : 1154-1163.
12. GANEVAL D, MIGNON F, PREUD'HOMME JL et al. Visceral deposition of monoclonal light chains and immunoglobulins : a study of renal and immunopathologic abnormalities. *Adv Nephrol Necker Hosp*, 1982 ; **11** : 25-63
13. HEILMAN RL, VELOSA JA, HOLLEY KE et al. Long-term follow-up and response to chemotherapy in patients with light-chain deposition disease. *Am J Kidney Dis*, 1992 ; **20** : 34-41.
14. TUBBS RR, GEPHARDT GN, MCMAHON JT et al. Light chain nephropathy. *Am J Med*, 1981 ; **71** : 263-269.
15. GANEVAL D, NOËL LH, PREUD'HOMME JL et al. Light-chain deposition disease : its relation with AL-type amyloidosis. *Kidney Int*, 1984 ; **26** : 1-9.
16. KHOOR A, MYERS JL, TAZELAAR HD et al. Amyloid-like pulmonary nodules, including localized light-chain deposition : clinicopathologic analysis of three cases. *Am J Clin Pathol*, 2004 ; **121** : 200-204.
17. HUSBY G, Blichfeldt P, BRINCH L et al. Chronic arthritis and γ heavy chain disease : coincidence or pathogenic link? *Scand J Rheumatol*, 1998 ; **27** : 257-264.
18. HUSBY G : Is there a pathogenic link between gamma heavy chain disease and chronic arthritis? *Curr Opin Rheumatol*, 2000 ; **12** : 65-70.
19. ROTT T, VIZIAK A, LINDIC J et al. IgG heavy-chain deposition disease affecting kidney, skin, and skeletal muscle. *Nephrol Dial Transplant*, 1998 ; **13** : 1825-1828.
20. WENT P, ASCANI S, STROM E et al. Nodal marginal-zone lymphoma associated with monoclonal light-chain and heavy-chain deposition disease. *Lancet Oncol*, 2004 ; **5** : 381-383.
21. SANDERS PW, HERRERA GA, KIRK KA et al. Spectrum of glomerular and tubulointerstitial renal lesions associated with monotypic immunoglobulin light chain deposition. *Lab Invest*, 1991 ; **64** : 527-537.
22. PIRANI CL, SILVA F, D'AGATI V et al. Renal lesions in plasma cell dyscrasias : Ultrastructural observations. *Am J Kidney Dis*, 1987 ; **10** : 208-221.
23. SOMA J, SATO K, SAKUMA T et al. Immunoglobulin gamma3-heavy-chain deposition disease : report of a case and relationship with hypocomplementemia. *Am J Kidney Dis*, 2004 ; **43** : E10-E16.
24. PREUD'HOMME JL, MOREL-MAROGER L, BROUET JC et al. Synthesis of abnormal immunoglobulins in lymphoplasmacytic disorders with visceral light chain deposition. *Am J Med*, 1980 ; **69** : 703-710.
25. KHAMLICI AA, ROCCA A, TOUCHARD G et al. Role of light chain variable region in myeloma with light chain deposition disease : evidence from an experimental model. *Blood*, 1995 ; **86** : 3655-3659.
26. SOLOMON A, WEISS DT, KATTINE AA. Nephrotoxic potential of Bence Jones proteins. *N Engl J Med*, 1991 ; **324** : 1845-1851.
27. DENOROY L, DÉRÉT S, Aucouturier P. Overrepresentation of the V_{κIV} subgroup in light chain deposition disease. *Immunol Lett*, 1994 ; **42** : 63-66.
28. DÉRÉT S, CHOMILIER J, HUANG DB et al. Molecular modeling of immunoglobulin light chains implicates hydrophobic residues in non-amyloid light chain deposition disease. *Protein Eng*, 1997 ; **10** : 1191-1197.
29. KHURANA R, GILLESPIE JR, TALAPATRA A et al. Partially folded intermediates as critical precursors of light chain amyloid fibrils and amorphous aggregates. *Biochemistry*, 2001 ; **40** : 3525-3535.
30. KHAMLICI AA, AUCOUTURIER P, PREUD'HOMME JL et al. Structure of abnormal heavy chains in human heavy chain deposition disease. *Eur J Biochem*, 1995 ; **229** : 54-60.
31. STOKES MB, HOLLER S, CUI Y et al. Expression of decorin, biglycan, and collagen type i in human renal fibrosing disease. *Kidney Int*, 2000 ; **57** : 487-498.

32. ZHU L, HERRERA GA, MURPHY-ULLRICH JE et al. Pathogenesis of glomerulosclerosis in light chain deposition disease. *Am J Pathol*, 1995 ; **147** : 375-385.
33. RUSSELL W, CARDELLI J, HARRIS E et al. Monoclonal light chain-mesangial cell interactions : early signaling events and subsequent pathologic effects. *Lab Invest*, 2001 ; **81** : 689-703.
34. TENG J, RUSSELL WJ, GU X et al. Different types of glomerulopathic light chains interact with mesangial cells using a common receptor but exhibit different intracellular trafficking patterns. *Lab Invest*, 2004 ; **84** : 440-451.
35. BARJON P, RIBSTEIN J, MOURAD G et al. Traitement de la maladie par dépôts de chaînes légères par greffe de moelle. *Néphrologie*, 1992 ; **13** : A24.
36. MARIETTE X, CLAUVEL JP, BROUET JC : Intensive therapy in AL amyloidosis and light-chain deposition disease. *Ann Intern Med*, 1995 ; **123** : 553.
37. KOMATSUDA A, WAKUI H, OHTANI H et al. Disappearance of nodular mesangial lesions in a patient with light chain nephropathy after long-term chemotherapy. *Am J Kidney Dis*, 2000 ; **35** : E9.
38. ROYER B, ARNULF B, MARTINEZ F et al. High dose chemotherapy in light chain or light and heavy chain deposition disease. *Kidney Int*, 2004 ; **65** : 642-648.
39. FIRKIN F, HILL PA, DWYER K et al. Reversal of dialysis-dependent renal failure in light-chain deposition disease by autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Am J Kidney Dis*, 2004 ; **44** : 551-555.
40. LEUNG N, LAGER DJ, GERTZ MA et al. Long-term outcome of renal transplantation in light-chain deposition disease. *Am J Kidney Dis*, 2004 ; **43** : 147-153.
41. SANDERS PW, HERRERA GA, LOTT RL et al. Morphologic alterations of the proximal tubules in light-chain related renal disease. *Kidney Int*, 1988 ; **33** : 881-889.
42. HILL GS, MOREL-MAROGER L, MERY JP et al. Renal lesions in multiple myeloma : their relationship to associated protein abnormalities. *Am J Kidney Dis*, 1983 ; **2** : 423-438.
43. JACQUOT C, SAINT-ANDRE JP, TOUCHARD G et al. Association of systemic light-chain deposition disease and amyloidosis : a report of three patients with renal involvement. *Clin Nephrol*, 1985 ; **24** : 93-98.
44. GALLO G, PICKEN M, BUXBAUM J et al. The spectrum of monoclonal immunoglobulin deposition disease associated with immunocytic dyscrasias. *Semin Hematol*, 1989 ; **26** : 234-245.