



Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie



Année 2014

Thèse n°

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN MEDECINE

(décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement
le 23 septembre 2014 à Poitiers
par **Monsieur Jérémie DIOLEZ**

Maladie de dépôts de chaînes légères et lourdes
d'immunoglobulines monoclonales de type Randall (LHCDD) :
caractéristiques cliniques, histologiques et évolutives

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Guy TOUCHARD

Membres : Monsieur le Professeur Arnaud JACCARD
Monsieur le Professeur Jean-Michel GOUJON

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Frank BRIDOUX



Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie



Année 2014

Thèse n°

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN MEDECINE

(décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement
le 23 septembre 2014 à Poitiers
par **Monsieur Jérémie DIOLEZ**

Maladie de dépôts de chaînes légères et lourdes
d'immunoglobulines monoclonales de type Randall (LHCDD) :
caractéristiques cliniques, histologiques et évolutives

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Guy TOUCHARD

Membres : Monsieur le Professeur Arnaud JACCARD
Monsieur le Professeur Jean-Michel GOUJON

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Frank BRIDOUX



UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie



Le Doyen,

Année universitaire 2014 - 2015

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- | | |
|--|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. AGIUS Gérard, bactériologie-virologie2. ALLAL Joseph, thérapeutique3. BATAILLE Benoît, neurochirurgie4. BENSADOUN René-Jean, cancérologie – radiothérapie (en disponibilité 1 an à compter de janvier 2014)5. BRIDOUX Frank, néphrologie6. BURUCOA Christophe, bactériologie - virologie7. CARRETIER Michel, chirurgie générale8. CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire9. CHRISTIAENS Luc, cardiologie10. CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire11. DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation12. DEBIAIS Françoise, rhumatologie13. DROUOT Xavier, physiologie14. DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie15. EUGENE Michel, physiologie (surnombre jusqu'en 08/2016)16. FAURE Jean-Pierre, anatomie17. FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique18. GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique19. GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie20. GILBERT Brigitte, génétique21. GOMBERT Jean-Marc, immunologie22. GOIJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques23. GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion24. GUILLET Gérard, dermatologie25. GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale26. HADJADJ Samy, endocrinologie et maladies métaboliques27. HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire28. HERPIN Daniel, cardiologie29. HOUETO Jean-Luc, neurologie30. INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale31. IRANI Jacques, urologie32. JABER Mohamed, cytologie et histologie33. JAFAARI Nematollah, psychiatrie d'adultes34. JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire35. KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie36. KEMOUN Gilles, médecine physique et réadaptation (en détachement 2 ans à compter de janvier 2014)37. KITZIS Alain, biologie cellulaire38. KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale39. LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire40. LEVARD Guillaume, chirurgie infantile41. LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie42. LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques43. MACCHI Laurent, hématologie44. MARECHAUD Richard, médecine interne45. MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire46. MEURICE Jean-Claude, pneumologie47. MIGEOT Virginie, santé publique48. MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique49. MIMOZ Olivier, anesthésiologie - réanimation50. MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie51. NEAU Jean-Philippe, neurologie52. ORIENT Denis, pédiatrie53. PACCALIN Marc, gériatrie54. PAQUEREAU Joël, physiologie | <ol style="list-style-type: none">55. PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique56. PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire57. PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique58. POURRAT Olivier, médecine interne59. PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique60. RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire61. RICHER Jean-Pierre, anatomie62. RIGOUARD Philippe, neurochirurgie63. ROBERT René, réanimation64. ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales65. ROBLOT Pascal, médecine interne66. RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie67. SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (surnombre jusqu'en 08/2017)68. SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie69. SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie70. TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale71. TOUCHARD Guy, néphrologie72. TOURANI Jean-Marc, cancérologie73. WAGER Michel, neurochirurgie |
|--|---|

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

1. ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
2. ARIES Jacques, anesthésiologie - réanimation
3. BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie - virologie
4. BEN-BRIK Eric, médecine du travail
5. BILAN Frédéric, génétique
6. BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
7. CASTEL Olivier, bactériologie - virologie - hygiène
8. CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
9. CREMNITER Julie, bactériologie - virologie
10. DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie - réanimation
11. DIAZ Véronique, physiologie
12. FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
13. FRASCA Denis, anesthésiologie - réanimation
14. HURET Jean-Loup, génétique
15. LAFAY Claire, pharmacologie clinique
16. SAPANET Michel, médecine légale
17. SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
18. THILLE Arnaud, réanimation
19. TOUGERON David, hépato-gastro-entérologie

Professeur des universités de médecine générale

GOMES DA CUNHA José

Professeurs associés de médecine générale

BINDER Philippe
VALETTE Thierry

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

BIRAULT François
BOUSSAGEON Rémy
FRECHE Bernard
GIRARDEAU Stéphane
GRANDCOLIN Stéphanie
PARTHENAY Pascal
VICTOR-CHAPLET Valérie

Enseignants d'Anglais

DEBAIL Didier, professeur certifié
PERKINS Marguerite, maître de langue étrangère

Professeurs émérites

1. DORE Bertrand, urologie (08/2016)
2. FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie – virologie (08/2015)
3. GIL Roger, neurologie (08/2017)
4. MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (08/2016)
5. MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (08/2017)
6. MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (08/2017)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

1. ALCALAY Michel, rhumatologie
2. BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
3. BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
4. BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
5. BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
6. BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
7. BEGON François, biophysique, Médecine nucléaire
8. BOINOT Catherine, hématologie - transfusion
9. BONToux Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
10. BURIN Pierre, histologie
11. CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
12. CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
13. CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
14. CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
15. DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
16. DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
17. DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
18. DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
19. FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
20. GOMBERT Jacques, biochimie
21. GRIGNON Bernadette, bactériologie
22. GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
23. JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
24. KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
25. KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
26. LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
27. LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
28. MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
29. MARILLAUD Albert, physiologie
30. MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
31. POINTREAU Philippe, biochimie
32. REISS Daniel, biochimie
33. RIDEAU Yves, anatomie
34. SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
35. TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
36. TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
37. VANDERMARCQ Guy, radiologie et imagerie médicale

REMERCIEMENTS

Merci à Monsieur le Professeur Guy TOUCHARD, pour l'aide et le soutien que vous m'avez apporté lors de l'élaboration de ce travail, et pour votre disponibilité. Vous m'avez transmis une connaissance et une vision de notre spécialité que je n'oublierai pas.

Merci à Monsieur le Professeur Jean-Michel GOUJON, pour m'avoir fait découvrir avec autant de passion l'Anatomo-pathologie, spécialité éminemment complémentaire de la Néphrologie, ainsi que pour votre aide indispensable sur ce travail.

Merci à Monsieur le Professeur Arnaud JACCARD, de me faire l'honneur d'être l'un des membres du jury. Soyez assuré de mon profond respect.

Merci à Monsieur le Professeur Frank BRIDOUX, pour votre accompagnement patient tout au long de mon apprentissage de la Néphrologie, et tout au long de l'élaboration de ce travail. Vous m'avez énormément appris, et vous m'avez aidé à me poser les bonnes questions, à l'hôpital comme en dehors.

Merci à toute l'équipe du service de Néphrologie de Poitiers :

Marc, Antoine, Simo, Estelle, et Julie, qui ont toujours été disponibles et qui m'ont permis de me former dans les meilleures conditions.

Laure, Vincent et Sébastien, qui m'ont tant appris et qui ont toujours été là pour répondre à mes questions stupides.

Tous mes co-internes, avec qui j'ai passé beaucoup de bons moments autour d'un café ou d'un verre.

Les infirmières et les aides-soignantes, qui au milieu d'une journée chargée trouvent toujours le temps pour un sourire et un mot agréable.

Les secrétaires, qui doivent en avoir assez d'entendre ma voix sur toutes ces cassettes.

Merci à toutes les autres équipes qui m'ont accueilli :

Le service de Maladies Infectieuses de Poitiers, où j'ai fait mes premiers pas et où je me suis fait de vrais amis.

Le service d'Hématologie de Poitiers, où j'ai beaucoup appris et où j'ai rencontré des gens exceptionnels.

Le service de Néphrologie de Niort, où j'ai découvert la Néphrologie et où j'ai appris à l'aimer.

Le service de Réanimation de La Rochelle, où j'ai trouvé la preuve qu'on peut faire le travail le plus dur dans la meilleure ambiance.

Merci à ceux qui ont rendu ce travail possible :

Nathalie QUELLARD, Béatrice FERNANDEZ, Corinne LACOMBE, Sébastien BENDER, Camille COHEN, Laurence SANHES.

Merci à tous mes amis :

Ceux qui sont près et ceux qui sont loin, vous avez tous été là quand j'en ai eu besoin.

Merci à toute ma famille :

Ceux qui sont toujours là et ceux qui sont partis, vous m'avez soutenu depuis le début et sans vous je n'en serais pas là.

J'ai une pensée toute particulière pour ceux qui cette année combattent la maladie, et qui nous manquent cruellement.

ABREVIATIONS

ARN	acide ribonucléique
ADNc	acide désoxyribonucléique complémentaire
BiP	<i>heavy chain binding protein</i>
CH	chaîne lourde
CL	chaîne légère
eDFG	débit de filtration estimé
FLC	chaînes légères libres sériques
GMSR	gammapathie monoclonale de signification rénale
GOMMID	glomérulopathies à dépôts organisés microtubulaires d'immunoglobuline monoclonale
HCD	maladies des chaînes lourdes
HCDD	maladie de dépôts de chaînes lourdes d'immunoglobulines monoclonales de type Randall (<i>heavy chain deposition disease</i>)
IF	immunofluorescence
Ig	immunoglobuline
IgMo	immunoglobuline monoclonale
LCDD	maladie de dépôts de chaînes légères d'immunoglobulines monoclonales de type Randall (<i>light chain deposition disease</i>)
LHCDD	maladie de dépôts de chaînes légères et lourdes d'immunoglobulines monoclonales de type Randall (<i>light and heavy chain deposition disease</i>)
MBG	membranes basales glomérulaires
MBT	membranes basales tubulaires
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
ME	microscopie électronique
MGRS	gammapathie monoclonale de signification rénale (<i>monoclonal gammopathy of renal significance</i>)

MGUS	gammapathie monoclonale de signification indéterminée
MIDD	maladie de dépôts d'immunoglobulines monoclonales de type Randall (<i>monoclonal immunoglobulin deposition disease</i>)
MO	microscopie optique
MRC	maladie rénale chronique
NCM	néphropathie à cylindres myélomateux
PAS	acide périodique de Schiff
PGNMID	glomérulopathie proliférative à dépôts non-organisés d'Ig monoclonale (<i>proliferative glomerulonephritis with monoclonal deposits</i>)
VEGF	<i>vascular endothelial growth factor</i>
VIH	virus d'immunodéficience humaine

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
METHODES	5
Schéma d'étude et critères d'inclusion	5
Etude hématologique et immunologique	6
Etude histologique	7
RESULTATS.....	8
Caractéristiques cliniques	8
Résultats immuno-hématologiques	8
Résultats histologiques.....	11
Traitement et évolution	16
DISCUSSION	17
Caractéristiques cliniques	17
Résultats immuno-hématologiques	18
Résultats histologiques.....	19
Traitement et évolution	21
Comparaison à la série de Masai <i>et al.</i>	22
Mécanismes physiopathologiques	23
Conclusion	25
BIBLIOGRAPHIE.....	26
ANNEXES : OBSERVATIONS	30
Patient 1 - LHCDD γ λ.....	30
Patient 2 - LHCDD γ κ.....	36
Patient 3 - LHCDD μ κ	39
Patient 4 - LHCDD γ κ.....	41
Patient 5 - LHCDD γ κ.....	43
RESUME	45

INTRODUCTION

La survenue d'une atteinte rénale est fréquente au cours des proliférations plasmocytaires et lympho-plasmocytaires. Dans la majorité des cas, elle est consécutive à la précipitation ou au dépôt tissulaire d'une immunoglobuline (Ig) monoclonale (IgMo) complète, ou d'une chaîne légère (CL) ou lourde (CH) isolée. A l'exception de la néphropathie à cylindres myélomateux (NCM), la plupart des complications rénales des gammopathies monoclonales sont associées à un clone plasmocytaire de faible malignité, mais pourtant dangereux en raison de la toxicité de l'Ig monoclonale qu'il sécrète [1]. En effet, les caractéristiques biochimiques des IgMo, notamment les particularités de structure de leur domaine variable, jouent probablement un rôle important dans le déterminisme des lésions rénales [2]. Récemment le concept de « *monoclonal gammopathy of renal significance* » (MGRS ou GMSR) a été introduit pour rappeler le spectre des atteintes rénales associées aux gammopathies monoclonales, et surtout souligner l'intérêt de l'introduction rapide d'une chimiothérapie pour préserver le pronostic rénal, voire vital, même en cas de gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) [3]. Le diagnostic précoce des néphropathies associées aux IgMo est capital. Il repose sur l'analyse des données cliniques et immuno-hématologiques, impliquant souvent une étude minutieuse de la biopsie rénale en microscopie optique (MO) et immunofluorescence (IF) à l'aide d'anticorps spécifiques des CL et des CH d'Ig (et parfois de leurs sous-classes), afin de préciser la composition des dépôts. Une analyse en microscopie électronique (ME) est souvent indispensable pour affirmer le diagnostic final.

Ces néphropathies sont actuellement classées en fonction de la topographie des dépôts et des lésions, et du caractère organisé ou non des dépôts observés en ME [4]. Les néphropathies tubulaires, secondaires à la précipitation intratubulaire ou intracellulaire de CL monoclonales formant souvent des cristaux, sont représentées par la NCM et le syndrome de Fanconi. Deux catégories de glomérulopathies sont à distinguer :

- les dépôts d'Ig monoclonale organisés, en fibrilles dans les amyloses immunoglobuliniques à CL et exceptionnellement à CH, ou en microtubules dans les glomérulopathies à dépôts organisés microtubulaires d'Ig monoclonale (ou GOMMID, correspondant à la glomérulopathie immunotactôïde des anglo-saxons), et dans les glomérulonéphrites des cryoglobulinémies de type I et II).

- les dépôts d'Ig monoclonale non organisés à l'échelle ultrastructurale. Il s'agit principalement de la maladie de dépôts microgranulaires ou amorphes d'Ig monoclonale de type Randall, ou *monoclonal Ig deposition disease* (MIDD) pour les anglo-saxons, qui regroupe trois entités différentes : maladie de dépôts de CL (LCDD pour *light chain deposition disease*), de CH (HCDD pour *heavy chain deposition disease*), ou l'association d'une CL et d'une CH monoclonales (LHCDD pour *light and heavy chain deposition disease*). De description plus récente, les glomérulopathies prolifératives à dépôts non-organisés d'Ig monoclonale (PGNMID pour *proliferative GN with monoclonal deposits*) ressemblent à une GN à dépôts de complexes immuns composés de l'IgMo liée à un antigène. Les PGNMID (ou MIDD à dépôts non organisés de type non Randall, ou *immun-complex like*) se distinguent du syndrome de Randall par la localisation et la nature des dépôts d'Ig : il s'agit en général d'une IgG entière formant des dépôts glomérulaires granulaires discontinus fixant volontiers les différentes fractions du complément, sans dépôts péri-tubulaires ou péri-vasculaires [4–6]. Il a enfin été décrit des thrombi artériolaires et des capillaires glomérulaires constitués d'IgM monoclonale dans le cadre de maladies de Waldenström évoluées, rares actuellement avec les progrès de la prise en charge hématologique [7].

Pour mémoire certaines manifestations rénales associées aux IgMo ne sont pas liées au dépôt de l'Ig monoclonale. Le syndrome POEMS est une forme rare d'hémopathie lymphoïde B, presque toujours associée à la sécrétion d'une Ig monoclonale avec une CL λ . Les manifestations cliniques sont protéiformes, associant une polyneuropathie, des lésions osseuses et des signes cliniques variés (organomégalie, endocrinopathie, atteinte cutanée, œdème papillaire, hypertension artérielle

pulmonaire). Il peut se compliquer de lésions de microangiopathie thrombotique vasculaire et glomérulaire avec mésangiolyse, probablement liées à la sécrétion de *vascular endothelial growth factor* (VEGF) par la prolifération lymphoïde ou son environnement qui caractérise la maladie [8]. Enfin, il a été décrit récemment des glomérulopathies à dépôts isolés de C3, associées à une gammapathie monoclonale IgG, isolée ou dans le contexte d'un myélome indolent. La présence d'une hypocomplémentémie secondaire à une activation de la voie alterne du complément est habituelle, en l'absence d'activité anticorps contre la C3 convertase alterne. La physiopathologie des GN à dépôts de C3 isolés au cours des gammapathies monoclonales reste à explorer. Elle est probablement liée, au moins dans certains cas, à une activité auto-anticorps de l'Ig monoclonale contre une protéine régulatrice de la voie alterne, notamment le facteur H [9].

Les MIDD de type Randall sont des maladies systémiques, caractérisées par la prédominance habituelle de l'atteinte rénale. Elles sont définies histologiquement par la présence de dépôts d'IgMo, linéaires diffus et continus, non organisés, au sein des membranes basales tubulaires (MBT), et fréquemment des membranes basales glomérulaires (MBG), vasculaires et de la capsule de Bowman. Ces dépôts peuvent donner aux membranes basales un aspect épaissi en MO, souvent associé à une accumulation de la matrice extracellulaire [4,10]. Il peut s'y associer un aspect de glomérulosclérose nodulaire, pouvant faire évoquer à tort une néphropathie diabétique. L'étude en IF permet le plus souvent d'affirmer le diagnostic en révélant une fixation linéaire le long des MBT et des MBG des conjugués anti-Ig, et de typer l'atteinte en fonction du composant monoclonal déposé (CL, CH, ou les deux). L'étude en ME retrouve des dépôts denses, osmiophiles, finement granulaires, non organisés, quasi-constants sur les membranes basales tubulaires et prédominants sur le versant externe. Il peut également exister des dépôts en périphérie des cellules myocytaires des parois artériolaires, et dans le glomérule au niveau du mésangium et du versant interne de la *lamina densa* des MBG. Dans certains cas, pouvant représenter jusqu'à 1/3 des LCDD, il n'est pas retrouvé de

dépôts granulaires péri-tubulaires en ME, malgré la fixation péri-tubulaire des anticorps dirigés contre l'une des CL : on parle alors de MIDD de type Randall *by immunofluorescence only*. Cette discordance est probablement liée à l'absence de formation d'agrégats d'Ig monoclonale, ou à leur présence en quantité insuffisante pour être détectés par la ME [4,11]. Il a été décrit certains cas, exceptionnels, où les dépôts sont visibles uniquement en ME, sans fixation significative en IF : l'explication avancée est une modification antigénique locale des dépôts d'Ig, empêchant la reconnaissance par les conjugués utilisés [12].

Un certain nombre d'avancées ont été réalisées dans la compréhension des caractéristiques physiopathologiques des MIDD : les travaux portant sur les LCDD ont montré une surreprésentation des CL κ et en particulier du sous-groupe de domaine variable V κ IV, ainsi que certaines caractéristiques du domaine variable, un excès de glycosylation, et une charge positive qui pourrait favoriser la fixation des CL sur les basales anioniques [13–16]. Les travaux réalisés sur les HCDD retrouvent dans la majorité des cas une CH γ (préférentiellement γ 1 ou γ 4), parfois une CH α , et dans un seul cas (cependant très discutable) une CH μ [11,17,18]. Il a été noté chez ces patients une fréquence plus élevée de glomérulosclérose nodulaire et de stigmates d'activation du complément au diagnostic [17]. Dans tous cas de HCDD γ rapportés dans la littérature, il a été retrouvé une délétion du premier domaine constant C μ 1 de la CH γ lorsqu'elle a été recherchée.

La LHCD a été décrite pour la première fois au début des années 1980 [19]. Un faible nombre de cas a été rapporté depuis, impliquant dans la majorité des cas une CH γ , parfois une CH α , et dans un seul cas une CH μ [11,17,20–22]. L'incidence est nettement plus faible que celle des LCDD, bien qu'il persiste des discordances sur les critères diagnostiques.

Les caractéristiques structurales, mais aussi cliniques et évolutives, des LHCD sont mal connues. C'est pourquoi nous avons rétrospectivement recueilli et analysé les cas de LHCD présents dans la base de données du Centre National de Référence de l'amylose AL et des autres maladies à dépôts d'immunoglobulines monoclonales.

METHODES

Schéma d'étude et critères d'inclusion

Il s'agit d'une étude rétrospective menée sur les patients inscrits dans la base de données du Centre National de Référence. Le seul critère d'inclusion était un diagnostic histologique de LHCDD sur une biopsie rénale, défini par : en IF, dépôts linéaires diffus touchant les membranes basales tubulaires (et éventuellement glomérulaires et vasculaires), constitués d'une CH et une CL, associés ou non à des dépôts microgranulaires non organisés le long de la membrane basale tubulaire en ME.

Cinq patients, issus de 5 centres de Néphrologie, ont été inclus. Les données cliniques et démographiques de chaque patient ont été recueillies au moment du diagnostic, au long du suivi, et au plus grand recul.

Les définitions suivantes ont été utilisées :

-hypertension artérielle : pression artérielle systolique ≥ 140 mmHg, pression artérielle diastolique ≥ 90 mmHg, ou traitement par anti-hypertenseurs en cours ;

-L'insuffisance rénale a été définie par une maladie rénale chronique (MRC) de stade 2 ou supérieur selon la classification des recommandations K/DOQI [23]. Le débit de filtration estimé (eDFG) a été calculé grâce à l'équation MDRD modifiée (*Modification of Diet in Renal Disease*) [24] ;

-syndrome néphrotique : protéinurie ≥ 3 g/24h et albuminémie ≤ 30 g/L ;

-hématurie : nombre d'hématies ≥ 5 par champ au plus fort grossissement lors de l'analyse du sédiment urinaire.

Le diagnostic du myélome multiple a été établi selon les critères de l'International Myeloma Working Group, et classé selon les 3 stades de Salmon et Durie [25,26]. Les critères usuels ont été utilisés pour le diagnostic de MGUS [27].

Les critères de réponse hématologique après traitement sont adaptés de ceux définis pour l'amylose AL par l'*International Society of Amyloidosis* [28]. La réponse hématologique complète est définie par la disparition du composant monoclonal sanguin en immunoélectrophorèse, avec normalisation des concentrations de CL libres sériques. La réponse hématologique partielle est définie par une diminution de plus de 50 % de la concentration du pic monoclonal sanguin, ou du rapport des concentrations de chaînes légères libres sériques. La réponse rénale complète est définie par une disparition de l'insuffisance rénale et une protéinurie < 0,5 g/24h. La réponse rénale partielle est définie par une réduction de la protéinurie d'au moins 50 % (sauf si la créatininémie a augmenté de plus de 25 %), ou une réduction de la créatininémie d'au moins 25 % (sauf si la protéinurie a augmenté de plus de 50 %).

Etude hématologique et immunologique

Tous les patients ont bénéficié d'une recherche de cryoglobulinémie, d'anticorps IgG anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles, d'anticorps anti-nucléaires et anti-ADN double brin, et de sérologies de l'hépatite B, de l'hépatite C et du virus d'immunodéficience humaine (VIH). Un dosage des facteurs et de l'activité hémolytique du complément (C3, C4, CH50) a été réalisé chez 4 des 5 patients. La recherche d'un composant monoclonal dans le sérum et les urines a été effectué par électrophorèse et immunofixation chez l'ensemble des patients, et par Western Blot dans 2 cas. Le dosage des chaînes légères libres sériques (FLC) a été réalisé chez tous les patients (Binding Site, Royaume-Uni). Les valeurs normales du rapport κ/λ sont comprises entre 0,26 et 1,65 en l'absence

d'insuffisance rénale, et entre 0,37 et 3,10 en cas d'insuffisance rénale [29,30]. Une ponction de moelle ou une biopsie ostéo-médullaire a été effectuée chez les 5 patients.

Etude histologique

Les biopsies rénales ont été étudiées par MO et IF selon les techniques usuelles. Après inclusion en paraffine ou en résine, des coupes de 5 μm d'épaisseur sont colorées par hématoxyline et éosine, acide périodique de Schiff (PAS), trichrome de Masson, bleu de toluidine, et coloration argentique. Les lames ont été systématiquement colorées par le rouge Congo et examinées en lumière polarisée. La fibrose interstitielle a été évaluée de façon semi-quantitative entre 0 et ++++. Les études en IF ont été effectuées sur des coupes congelées de 3 μm d'épaisseur, après marquage par anticorps polyclonaux marqués à la fluorescéine dirigés contre les CH α , γ et μ , contre les CL κ et λ (Dakopatts, Glostrup, Danemark), contre le C3, le C1q et l'albumine (Morphosys AbD, Düsseldorf, Allemagne). Les sous-classes de CH γ ont été étudiées par IF indirecte avec des anticorps monoclonaux de souris dirigés contre $\gamma 1$, $\gamma 2$, $\gamma 3$ et $\gamma 4$ (clones NL16, GOM2, ZG4, et RJ4, respectivement ; Birmingham, Royaume-Uni), et un anticorps polyclonal de lapin dirigé contre les anticorps de souris, marqué à la fluorescéine. Une délétion des fragments constants C_H1 et C_H2 des CH γ a été recherchée par des anticorps monoclonaux spécifiques (clones TM15 et G7C ; Birmingham, Royaume-Uni). L'étude en ME a été réalisée chez 3 des 5 patients : après fixation dans la glutaraldéhyde les coupes ultra-fines ont été examinées à l'aide d'un microscope électronique JEOL JEM-1010 (Tokyo, Japon) [31].

RESULTATS

Caractéristiques cliniques

Les caractéristiques cliniques et hématologiques des différents patients sont résumées dans le Tableau 1. La cohorte est composée de 2 femmes et 3 hommes, avec un âge médian au diagnostic de 59 ans (43 à 78 ans). Une hypertension artérielle est retrouvée chez 4 des 5 patients, sans critères d'hypertension maligne. Quatre patients ont une protéinurie détectable, à 0,5 g/L chez 1 patient, et $\geq 2,5$ g/L chez les 3 autres patients. Aucun des patients ne présente de syndrome néphrotique. Il existe une hématurie microscopique chez 4 des 5 patients. Tous les patients présentent une insuffisance rénale chronique au moment de la biopsie, avec une créatininémie médiane à 249 $\mu\text{mol/L}$ (171 à 1708 $\mu\text{mol/L}$), et un eDFG médian à 18,3 mL/min/1,73m² (2,8 à 38,2 mL/min/1,73m²). Deux des 5 patients nécessitent une hémodialyse dès le diagnostic ; les 3 autres présentent une MRC de stade 3 (n=1) ou 4 (n=2). Deux patients présentent au diagnostic des manifestations extra-rénales potentiellement imputables au dépôt d'IgMo : cardiopathie hypertrophique (patient 1) et cholestase fluctuante (patient 4). Toutefois, il n'a pas été effectué de confirmation histologique.

On note dans certaines de nos observations un retard diagnostique : pour la patiente 1 le diagnostic n'a été porté que sur la 5^e biopsie rénale, et pour les patients 4 et 5 il a été porté sur la 2^e biopsie.

Résultats immuno-hématologiques

Une consommation du complément est retrouvée uniquement chez le patient 5, avec des stigmates de microangiopathie thrombotique, dans un contexte d'HTA mal contrôlée sans signes d'hypertension maligne au fond d'oeil. Les sérologies virales sont négatives chez tous les patients.

L'hémopathie sous-jacente est une MGUS (n = 2), ou un myélome de stade I (n = 2) à II (n = 1). Un pic monoclonal sanguin a été retrouvé chez tous les patients présentant une LHCDD γ , d'abondance

variable (< 0,5 à 19 g/L). Il n'a pas été retrouvé de pic chez le patient présentant une LHCDD μ . Un excès de FLC a été retrouvé chez 4 des 5 patients. Le ratio κ/λ médian est à 8,3 (1,02 à 83,96). Un infiltrat plasmocytaire médullaire est retrouvé chez 4 des 5 patients, avec une médiane à 12,5 % (8 à 15 %).

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Total
Age, années	59	72	57	78	43	Médiane = 59
Sexe	F	M	M	F	M	
Tableau initial						
Hypertension	oui	oui	non	oui	oui	4 (80%)
Insuffisance rénale	oui	oui	oui	oui	oui	5 (100%)
Créatininémie, µmol/L	249	237	171	400	1708	
DFG estimé	18,3	25,0	38,2	10,0	2,8	
Hémodialyse au diagnostic	non	non	non	oui	oui	2 (40%)
Hématurie	oui	oui	non	oui	oui	4 (80%)
Protéinurie, g/24h	2,5	0,5	0	3,0	6,5	
Consommation du complément	non	non	ND	non	oui	
Atteintes extra-rénales	cardiaque	non	non	non	non	
Caractéristiques hématologiques						
Pic monoclonal : type	IgGλ	IgGκ	aucun	IgGκ x 2	IgGκ	
Pic monoclonal : abondance	<0,5 g/L	19 g/L	aucun	1,4 g/L	15,6 g/L	
Excès de FLC : ratio κ/λ	1,02	10,38	83,96	8,3	5,39	
Infiltrat plasmocytaire médullaire (%)	0	13	12	8	15	
Classification de l'hémopathie	MGUS	MM II	MM I	MGUS	MM I	

Tableau 1 - Tableau initial et caractéristiques hématologiques : DFG = débit de filtration glomérulaire ; FLC = chaînes légères libres sériques ; MGUS = gammopathie monoclonale de signification indéterminée ; MM = myélome multiple.

Résultats histologiques

Les résultats histologiques sont présentés dans le Tableau 2. En MO, 2 patients présentent un aspect de glomérulosclérose nodulaire. Il existe une prolifération endocapillaire dans 80% des cas. L'épaississement de la MBT n'est visible en MO que dans 1 seul cas, alors que la MBG apparaît épaissie dans 4 cas sur 5. Le patient 2 présente une néphropathie à cylindre myélomateux surajoutée à la MIDD. Des lésions de fibrose interstitielle et d'endartérite fibreuse sont présentes chez tous les patients, d'intensité variable.

En IF, les dépôts de CL et CH sont présents le long des MBT chez l'ensemble des patients. Ils sont également retrouvés le long des MBG chez tous les patients, au sein des parois vasculaires chez 1 patient, et le long de la capsule de Bowman chez 2 patients. Il existe des dépôts de C3 de même topographie que les dépôts d'IgMo chez les patients 1 et 5.

L'étude des CH γ a été réalisée chez 3 des 4 patients concernés. Les sous-classes retrouvées sont $\gamma 1$ dans 2 cas et $\gamma 4$ dans 1 cas. La délétion du domaine C_H1 du fragment constant des chaînes γ est retrouvée dans les 3 observations où elle a été recherchée.

L'étude en ME a été réalisée chez 3 des 5 patients, retrouvant des dépôts microgranulaires le long des MBT et des MBG chez 2 des 3 patients. L'absence de dépôts chez le patient 2 fait évoquer une MIDD de type Randall *by immunofluorescence only*.

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Total
Microscopie optique						
Glomérulosclérose nodulaire	non	non	oui	oui	non	2 (40%)
Prolifération endocapillaire	oui	non	oui	oui	oui	4 (80%)
Epaississement MBG	oui	non	oui	oui	oui	4 (80%)
Epaississement MBT	non	non	oui	non	non	1 (20%)
Fibrose interstitielle	+++	++	++	+	+	
NCM associée	non	oui	non	non	non	1 (20%)
Amylose AL associée	non	non	non	non	non	0 (0%)
Immunofluorescence						
Dépôts glomérulaires	γ + λ	γ1 + κ	μ + κ	γ1 + κ	γ4	
Dépôts MBT	γ + λ	γ1 + κ	μ + κ	γ1 + κ	γ4 + κ	
Dépôts parois vasculaires	0	0	0	γ1	0	
Dépôts capsule de Bowman	0	γ1 + κ	0	γ1	0	
Dépôt de complément	C3	non	non	non	C3	2 (40%)
Anticorps anti-CH1	ND	négatif	ND	négatif	négatif	3/3 (100%)
Anticorps anti-CH2	ND	positif	ND	positif	positif	
Microscopie électronique						
Localisation des dépôts	ND	aucun	MBG + MBT	ND	MBG + MBT	

Tableau 2 - Résultats histologiques : MBG = membrane basale glomérulaire ; MBT = membrane basale tubulaire ; NCM = néphropathie à cylindres myéломateux.

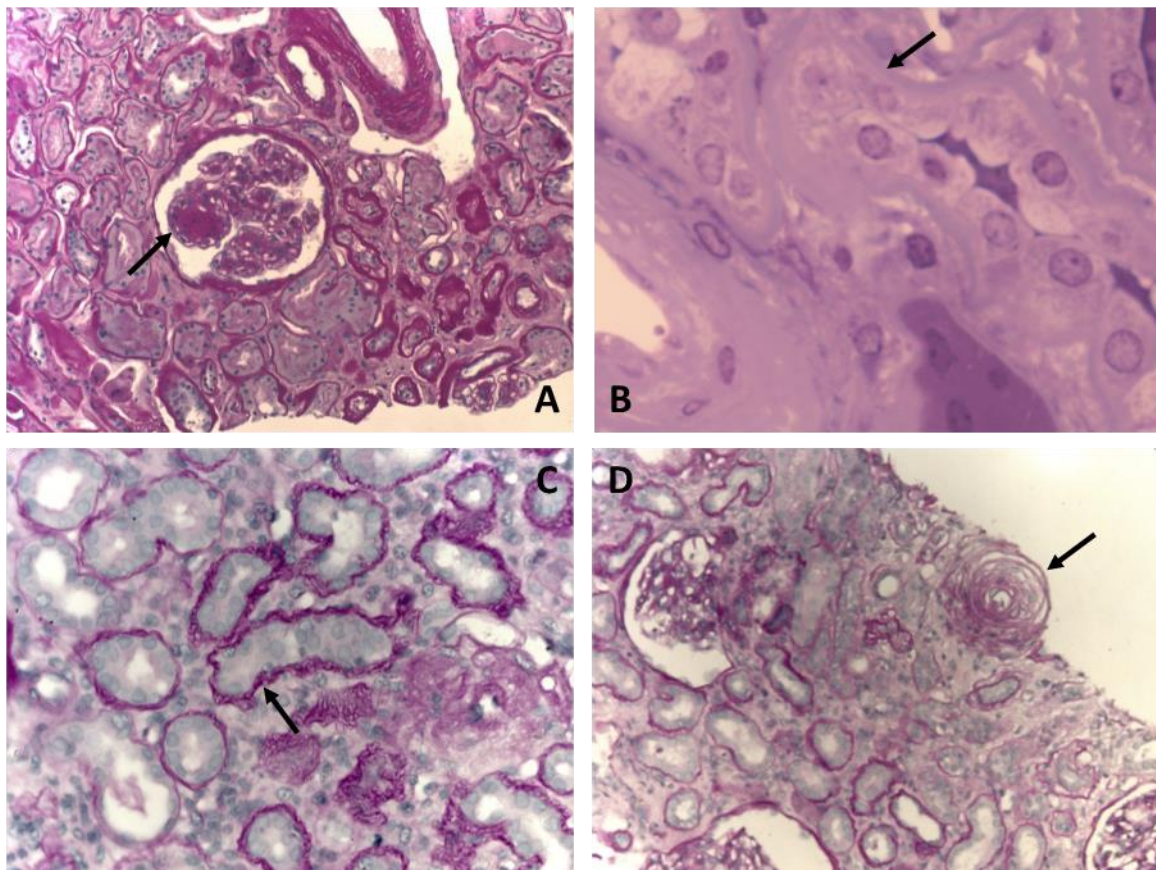


Figure 1 – Biopsie rénale, microscopie optique :

(A) Patient 3, PAS : glomérulosclérose nodulaire (flèche), dépôts péri-tubulaires, dépôts péri-myocytaires dans les parois artérielles. (B) Patient 3, bleu de toluidine : aspect bitonal de la membrane basale tubulaire (flèche), lié à la présence de dépôts. (C) Patient 5, PAS : dépôts péri-tubulaires avec aspect réfringent des membranes basales tubulaires (flèche). (D) Patient 5, PAS : aspect en bulbe d'oignon d'une artériole (flèche), discrète prolifération endocapillaire glomérulaire.

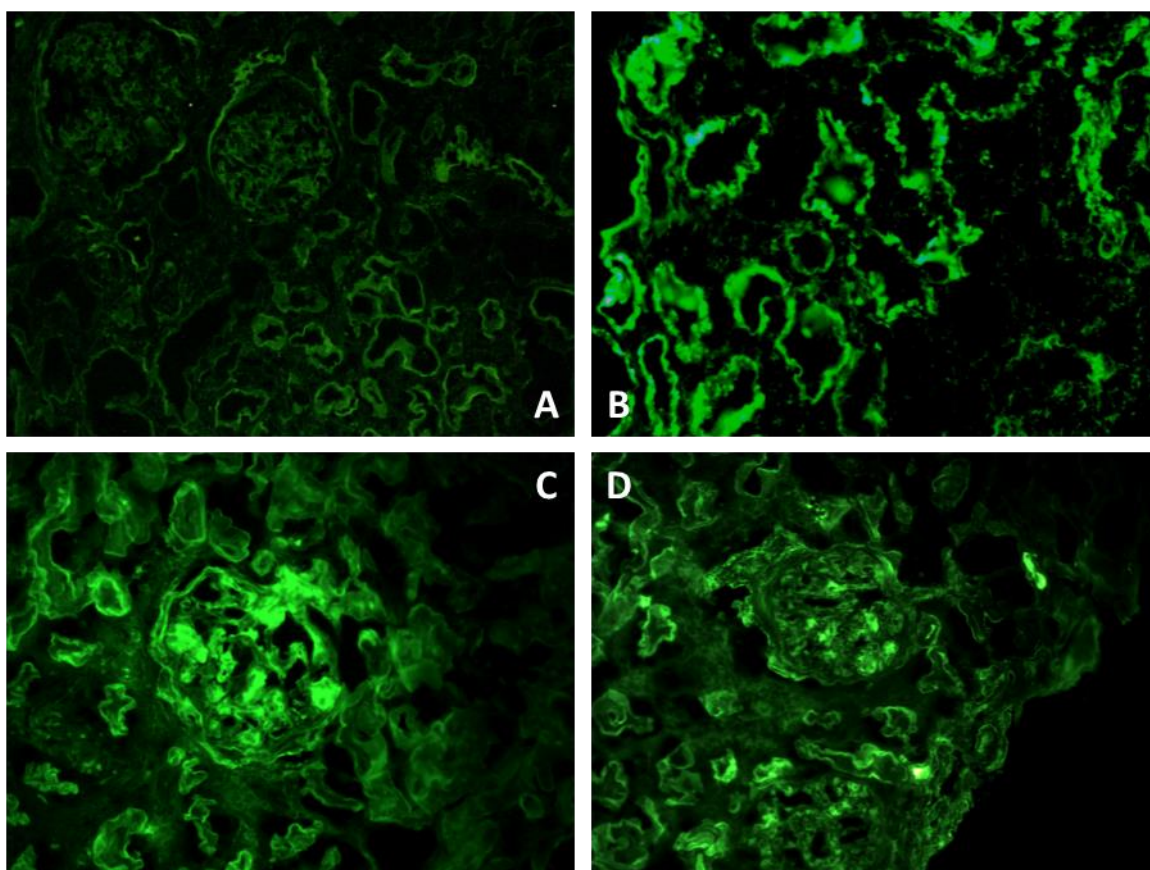


Figure 2 – Biopsie rénale, immunofluorescence :

(A) Patient 2, anti- γ . (B) Patient 5, anti- γ . (C) Patient 3, anti- μ . (D) Patient 3, anti- κ : fixation linéaire sur les membranes basales glomérulaires et tubulaires.

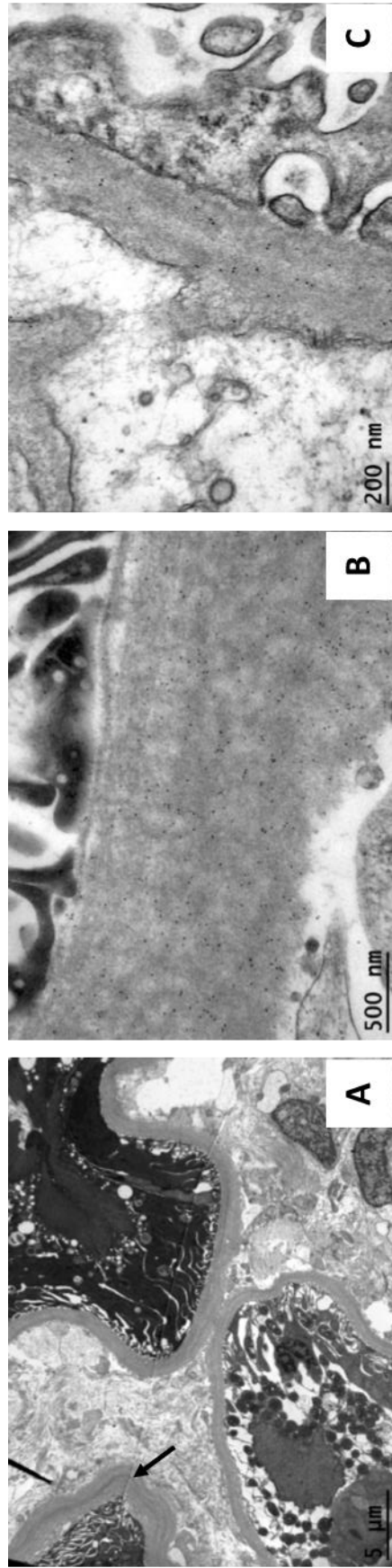


Figure 3 – Biopsie rénale, microscopie électronique (Patient 3) :

(A) Dépôts au sein de la membrane basale (flèche). (B) Immunogold anti-κ : dépôts d'aspect floconneux au sein de la membrane basale tubulaire, constitués de chaîne légère κ. (C) Immunogold anti-κ : pas de dépôts constitués au sein de la membrane basale tubulaire, mais présence de chaîne légère κ.

Traitement et évolution

Tous les patients ont bénéficié d'un traitement par chimiothérapie. Deux patients ont présenté une réponse hématologique partielle. La réponse hématologique n'est pas évaluable chez la patiente 1, qui ne présente pas d'excès de FLC et un pic de très faible abondance, non quantifiable. Il existe une réponse rénale partielle chez 2 des 5 patients (patients 2 et 3), qui présentent néanmoins une dégradation progressive de la fonction rénale. La tolérance est marquée par une infection à *Pneumocystis* chez le patient 1, et une neuropathie périphérique de grade 1 imputée au bortezomib chez le patient 2.

Au terme d'un suivi médian de 34 mois (12 à 82 mois), les 2 patients en hémodialyse au diagnostic n'ont pas pu en être sevrés. La patiente 1 a bénéficié d'une 2^e transplantation rénale. Le patient 2 est passé du stade 4 de MRC au stade 3. Au contraire, le patient 3 est passé du stade 3 au stade 4. La patiente 4 est décédée après 12 mois d'évolution, dans un contexte d'altération de l'état général majeure.

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5
Première ligne	M-Dex	BCD	BCD	M-Dex	BCD
Nombre de cures	10	8	3	3	8
Réponse hématologique	non évaluable	non	non	non	partielle
Réponse rénale	non	non	non	non	non
Deuxième ligne		Len-Dex	Len-Dex		
Nombre de cures		10	8		
Réponse hématologique		partielle	non		
Réponse rénale		partielle	non		
Troisième ligne			R-Benda		
Nombre de cures			4		
Réponse hématologique			non		
Réponse rénale			partielle		
Evolution au dernier suivi					
Hémodialyse	non	non	non	oui	oui
Transplantation rénale	oui	non	non	non	non
Décès	non	non	non	oui	non
Durée du suivi (mois)	82	39	34	12	16

Tableau 3 - Traitement et évolution : M-Dex = melphalan + dexaméthasone ; BCD = bortezomib + cyclophosphamide + dexaméthasone ; Len-Dex = lénelidomide + dexaméthasone ; R-Benda = rituximab + bendamustine.

DISCUSSION

Caractéristiques cliniques

Nous rapportons donc 5 cas de LHCDD, avec des dépôts de nature variable : $\gamma\kappa$ ($n = 3$), $\gamma\lambda$ ($n = 1$), $\mu\kappa$ ($n = 1$). Plusieurs séries de LHCDD ont déjà été rapportées : la plus large série de MIDD publiée par Nasr *et al.* est issue de l'équipe de la Mayo Clinic, et recense 51 LCDD, 7 HCDD et 6 LHCDD [17]. Avant cela, une série de 23 LCDD, 6 HCDD et 5 LHCDD a été publiée en 2001 par Lin *et al.* [11]. On notera enfin une série de 6 LCDD, 1 HCDD et 6 LHCDD rapportée par Masai *et al.* [21]. Les caractéristiques des observations présentées par ces auteurs sont résumées dans le Tableau 4. Il a également été rapporté environ une douzaine de cas isolés [19,20,32–38].

La comparaison avec les séries de Nasr *et al.* et de Lin *et al.*, dont les critères diagnostiques sont les mêmes que ceux utilisés ici, retrouve une population comparable en terme d'âge et de sexe. La présentation clinique initiale comprend une insuffisance rénale chronique chez tous les patients. L'hypertension artérielle est fréquente dans toutes les séries, concernant 80% de nos patients contre 40% et 83% des patients de Lin et Nasr, respectivement. L'incidence de la protéinurie de rang néphrotique est de 40% dans notre série, contre respectivement 20% et 33% dans les séries de Lin et Nasr. La fréquence de l'hypocomplémentémie est difficile à évaluer : elle est de 25% dans notre série et de 20% dans celle de Lin.

Le retard diagnostique fréquemment constaté dans notre série montre la nécessité d'étudier l'ensemble des biopsies rénales en IF pour rechercher à la fois des dépôts glomérulaires et tubulaires.

L'atteinte rénale est isolée dans la majorité des cas présentés : on note une atteinte cardiaque possible chez la patiente 1, discutable au vu de la lenteur de l'évolution de la cardiopathie malgré l'absence de traitement de l'hémopathie. La patiente n'a pas bénéficié d'une IRM, qui aurait pu aider

à différencier une cardiopathie de dépôt d'une cardiopathie hypertensive. Il existe également une cholestase anictérique peu intense chez la patiente 4, qui n'a pas été rattachée à la LHCDD étant donné son évolution fluctuante. Une neuropathie périphérique a été constatée chez le patient 2, mais elle survient après le début du traitement par bortezomib et régresse à l'arrêt de ce traitement, évoquant une neuropathie toxique. Les résultats de notre série sont donc concordants avec les observations précédentes, où les atteintes extra-rénales sont exceptionnelles. Il existe néanmoins de possibles atteintes pauci-symptomatiques, mais dont la confirmation histologique n'a pas été possible.

Résultats immuno-hématologiques

La fréquence du myélome est à 60 % dans notre série, légèrement supérieure aux séries de Lin et Nasr. Néanmoins dans notre série et dans la littérature la majorité des myélomes sont de stade 1, et les myélomes symptomatiques sont rares : tout comme la plupart des maladies de dépôts d'IgMo, les LHCDD semblent liées à des clones plasmocytaires de faible malignité. La CL associée est κ dans 80% des cas, ce qui correspond à la surreprésentation κ déjà décrite dans les LCDD, et retrouvée dans les autres séries de LHCDD.

Il existe un seul cas publié de HCDD μ , qui est discutable en raison de l'absence de fixation linéaire sur les MBT en IF, et de la présence de dépôts mésangiaux organisés en fibrilles en ME [18]. A notre connaissance le patient 3 est le premier cas de LHCDD impliquant une CH μ et une CL κ ; il a déjà été rapporté par notre équipe [22]. Chez ce patient, aucun composant monoclonal n'était détectable en immunofixation mais il existait un excès de FLC κ et l'étude du sérum en Western Blot mettait en évidence une CH μ tronquée de 40 kDa, contre 72 kDa pour une CH μ normale.

Résultats histologiques

Quarante pourcents de nos patients présentent des lésions de glomérulosclérose nodulaire, contre 100% et 50% des patients dans les séries de Lin et Nasr. Une NCM est associée chez un de nos patients, ce qui a déjà été décrit [11]. Aucun patient de notre série et de la littérature n'a d'amylose AL, alors que cette association a déjà été décrite dans certaines observations de LCDD [20,36].

En IF, la topographie des dépôts est comparable aux autres séries, bien que l'atteinte de la capsule de Bowman ne soit pas décrite dans toutes les publications. La fréquence des dépôts de facteurs du complément est de 40 %, similaire aux séries de Lin et Nasr (40% et 50%).

Il existe une nette prédominance de sous-classes $\gamma 1$ et $\gamma 4$ dans notre série, ce qui est très proche de la série de Nasr où 2 des patients ont été étudiés, retrouvant une chaîne $\gamma 1$ dans 1 cas et $\gamma 4$ dans 1 cas.

L'incidence des dépôts en ME dans notre série est à 67 % contre 100% dans la plupart des séries, probablement en raison du faible effectif et de la présence d'une forme *by immunofluorescence only*.

	Lin <i>et al.</i> (n = 5)	Nasr <i>et al.</i> (n = 6)	Total (n = 11)	Masai <i>et al.</i> (n = 6)*
CLINIQUE				
Age moyen/médian (min.-max.)	63,8 ± 5,88 (ND)	61/ND (41-77)	62/ND (ND)	56/52,5 (46-75)
Hommes/femmes	2/3	4/2	6/5	4/2
Hypertension	2 (40 %)	5 (83 %)	7 (64 %)	5 (83 %)
Insuffisance rénale	5 (100 %)	6 (100 %)	11 (100 %)	4 (67 %)
Protéinurie > 3 g/24h	1 (20 %)	2 (33 %)	3 (27 %)	3 (50 %)
Pic	IgG κ x 2	IgG κ x 4	IgG κ x 6	IgG κ x 1
	IgG λ x 1	IgA x 1	IgG λ x 1	IgG λ x 1
	aucun x 2	aucun x 1	IgA x 1	aucun x 4
			aucun x 3	
Hémopathie	MM x 1	MM x 3	MM x 4	MM x 1
	MGUS x 4	MGUS x 3	MGUS x 7	MGUS x 5
Hypocomplémentémie	1 (20 %)	ND	1/5 (20 %)	3 (50 %)
Atteinte extra rénale	ND	aucune x 6		aucune x 6
HISTOLOGIE				
Glomérulosclérose nodulaire	5 (100 %)	3 (50 %)	8 (73 %)	5 (83 %)
Immunofluorescence	γ + κ x 3	γ + κ x 4		γ + κ x 3
	γ + λ x 2	α + κ x 1		γ + λ x 3
		α + λ x 1		
Sous-classe IgG	ND	γ1 x 1		γ3 x 3
		γ4 x 1		ND x 3
		ND x 4		
Dépôt de complément	2 (40 %)	3 (50 %)	5	5 (83 %)
Microscopie électronique	5 (100 %)	6 (100 %)		6 (100 %)
Dépôts MBG	5 (100 %)	6 (100 %)	11 (100 %)	6 (100 %)
Dépôts MBT	ND	5/5 (100 %)	5/5 (100 %)	5 (83 %)
TRAITEMENT				
Première ligne	MP x 2 (40 %)	Chimiothérapie x 2 (33 %)		MP x 3 (50 %)
	CP x 1 (20 %)	Chimio. + ASC x 2 (33 %)		CP x 2 (33 %)
	ND x 2 (40 %)	Aucun x 2 (33 %)		MCVP x 1 (17 %)
Evolution Rénale	HD x 2 (40 %)	HD x 2 (33 %)	HD x 3 (27 %)	HD x 3 (50 %)
	Progression IRC x 1 (20 %)	Stable x 2 (33 %)	Progression IRC x 1 (9 %)	Progression IRC x 1 (17 %)
	Stable x 2 (40 %)	ND x 2 (33 %)	Stable x 4 (36 %)	Stable x 2 (33 %)
			ND x 2 (18 %)	
Durée du suivi : moy./méd. (min.-max.)	9,1 ± 5,1 (1-27)	53/58 (1-97)	33/ND (1-97)	96,5/91 (9-213)

Tableau 4 - Synthèse des séries précédemment rapportées : MM = myélome multiple ; MGUS = gammapathie monoclonale de signification indéterminée ; MP = melphalan + prednisone ; ASC = autogreffe de cellules souches ; CP = cyclophosphamide + prednisone ; HD = hémodialyse ; MCVP = melphalan + cyclophosphamide + vincristine + prednisone ; ND = non disponible.

* La série de Masai *et al* est étudiée à part en raison des réserves émises dans le paragraphe Discussion

Traitement et évolution

Dans les observations de la littérature, la plupart des patients ont bénéficié d'un traitement par chimiothérapie, suivant un protocole de chimiothérapie classique (à base d'agents alkylants) ou un protocole plus moderne (à base de bortezomib ou lénalidomide le plus souvent), et par alkylants haute dose et autogreffe de cellules souches dans un petit nombre de cas [17,36,37]. Il est donc très difficile d'évaluer la réponse au traitement étant donné l'hétérogénéité des protocoles et la faible quantité de données publiées. Les données d'évolution chez nos patients sont comparables aux séries déjà rapportées, et confirment le mauvais pronostic rénal en cas de dépendance à l'hémodialyse au diagnostic, ce qui indique l'importance d'un diagnostic histologique précoce pour préserver le pronostic rénal. Ceci est particulièrement illustré par l'observation 1, où la maladie a été identifiée après récurrence sur le greffon, avec 4 biopsies successives.

Les données actuelles dans la LCDD semblent indiquer que le traitement de première intention à privilégier dans les IgMo de type IgG et IgA est un régime associant bortezomib, cyclophosphamide et dexaméthasone [39]. De nouvelles données issues du Centre National de Référence des maladies de dépôts d'immunoglobulines semblent conforter ces conclusions : dans une série de 33 LCDD et 3 HCDD traitées selon un protocole à base de bortezomib, elles montrent un taux de réponse hématologique au moins partielle chez 73% des patients, et une réponse rénale chez 48% des patients ; le profil de tolérance semble correct, avec 4 effets indésirables graves rapportés [40].

On notera que dans notre cohorte le patient 3 a présenté un échec des 2 premières lignes de traitement, puis une réponse hématologique et rénale partielle après une 3^e ligne de traitement par rituximab et bendamustine. Cette observation semble donc à rapprocher des cas d'amylose AL liés à une IgMo de type IgM, dans lesquels les protocoles de chimiothérapies utilisés dans les proliférations lympho-plasmocytaires (de type Waldenström) sont supérieurs aux protocoles utilisés dans les proliférations plasmocytaires (de type myélome) [39]. Ces données soulignent donc l'importance du

typage précis de la nature des dépôts rénaux d'IgMo et de la caractérisation du clone sous-jacent, plasmocytaire ou lymphoplasmocytaire, afin de proposer un traitement adapté.

Comparaison à la série de Masai *et al.*

La série de Masai *et al.* indique que les critères diagnostiques du LHCDD restent mal définis. En effet le critère diagnostique principal utilisé dans cette étude est la présence de dépôts linéaires de CH et de CL monoclonales le long de la face interne de la MBG, et la présence de dépôts tubulaires est un critère facultatif. En pratique, l'un des 6 patients décrits ne présente pas de dépôts le long de la MBT, que ce soit en IF ou en ME, et 2 présentent des dépôts de CL isolée sur les MBT, sans dépôt de CH en dehors des glomérules. Ces observations ne répondent donc pas aux critères diagnostiques actuels des LHCDD, où la présence de dépôts linéaires non organisés de CL et de CH monoclonales le long des basales tubulaires est un critère indispensable [4]. La relecture des photographies d'IF présentées dans l'article montre que les dépôts γ ont un aspect pseudolinéaire, granulaire, touchant la MBG uniquement sans atteinte tubulaire, peu compatibles avec le diagnostic de MIDD de type Randall. La relecture des photographies de ME retrouve des dépôts sous-endothéliaux diffus n'imprégnant pas la *lamina densa*, peu typiques mais pouvant correspondre à des dépôts de CL λ isolés. Ceci explique probablement un certain nombre de différences avec notre série :

-la fréquence de l'hypocomplémentémie sérique (50% des patients) et des dépôts rénaux de complément (83% des patients) y sont nettement plus élevées. Cela peut faire discuter l'inclusion de patients présentant une PGNMID, où la consommation du complément est plus fréquente [6].

-l'étude des sous classes de CH γ retrouve une chaîne $\gamma 3$ chez les 3 patients étudiés, ne correspondant pas à la surreprésentation $\gamma 1$ et $\gamma 4$ habituellement décrite.

Cette étude est à notre connaissance la seule autre ayant recherché une délétion du domaine C_H1 du fragment constant des chaînes γ dans une série de LHCDD. La délétion est absente dans les 2

observations où elle a été recherchée, mais il s'agit de 2 patients présentant des dépôts de CL isolées sur les MBT, sans CH associée, ne répondant pas aux critères diagnostiques des LHCDD.

Mécanismes physiopathologiques

Les seules données disponibles actuellement sur la structure des CH déposées dans les LHCDD viennent de l'équipe de Preud'homme *et al.* Grâce à une expérience de biosynthèse il a été montré dans 2 cas de LHCDD la sécrétion à la fois d'une CL et d'une CH tronquée [2].

Un certain nombre de caractéristiques semblent rapprocher les LHCDD des HCDD. En ce qui concerne la présentation clinique, il semble exister peu de cas non ou pauci-protéïnuriques, alors que ces formes ont été bien décrites dans les LCDD [41]. On notera que la seule observation qui ne présente pas de protéinurie dans notre série est le patient 3, qui présente une LHCDD $\mu\kappa$, possiblement en raison d'une prédominance tubulaire des dépôts.

Les caractéristiques des CH retrouvées dans les LHCDD γ semblent comparables à ce qui a été observé dans les HCDD γ . En premier lieu, on note une prédominance des sous-classes $\gamma 1$ et $\gamma 4$ dans notre série et celle de Nasr, qui a déjà été décrite dans les HCDD [42–45]. En second lieu, une délétion du domaine C_H1 du fragment constant des chaînes γ a été retrouvée chez tous les patients où elle a été recherchée. Cette délétion a été décrite dans l'ensemble des cas de HCDD où elle a été recherchée [11,17,46,47], ainsi que dans les maladies des chaînes lourdes (HCD) et dans les exceptionnelles observations d'amylose AH [48]. Il a été établi que cette délétion empêche la fixation de la CH à la protéine chaperonne BiP (*heavy chain binding protein*) au sein du réticulum endoplasmique, qui conduit à la sécrétion d'Ig non assemblées et donc de CH libres [49]. Le pouvoir pathogène de la CH sécrétée dépend quant à lui des propriétés physico-chimiques du domaine variable. Les travaux existants sur le sujet suggèrent en effet que le domaine variable joue un rôle prépondérant dans la formation de dépôts intra-tissulaires : ainsi il a été rapporté un cas d'amylose AH où le dépôt n'est constitué que du domaine variable, avec délétion complète du domaine

constant [50]. De plus les HCD, qui se caractérisent par la délétion constante de tout ou partie du domaine variable ne s'accompagnent jamais de dépôts tissulaires [51,52]. Des travaux de séquençage des ARN messagers au sein des plasmocytes produisant l'IgMo sont en cours. Ils amèneront probablement une meilleure connaissance des caractéristiques des chaînes lourdes et légères, et permettront d'éclairer les mécanismes de dépôt tissulaire. En effet certains travaux ont mis en évidence le rôle de la charge des CL dans la physiopathologie des maladies de dépôts d'IgMo : les CL déposées dans les LCDD ont préférentiellement un pI cationique, pouvant expliquer une fixation aux protéoglycanes des membranes basales, chargés négativement. A l'inverse dans l'amylose AL les CL présentent des isoformes anioniques et cationiques, conduisant à la formation des dépôts par interaction électrostatique [16].

Il semble donc que les LHCDD se caractérisent par des dépôts à la fois de CH libres, ayant les mêmes caractéristiques que celles retrouvées dans les HCDD, et de CL libres comme c'est le cas dans les LCDD. Il y a donc peu d'arguments pour penser que l'Ig se dépose sous forme entière. On notera que l'équipe de Masai *et al.* retient l'hypothèse contraire, ce qui peut probablement s'expliquer au vu des réserves déjà émises sur la sélection des patients.

Nous rapportons le premier cas de LHCDD $\mu \kappa$, qui présente une atteinte rénale isolée avec insuffisance rénale sans protéinurie. Dans le sérum, il n'a pas été retrouvé d'Ig monoclonale entière mais il existe un excès de FLC κ , et il a été détecté une CH μ libre tronquée de 40 kDa. Le séquençage de cette CL, effectué à partir de l'ARN médullaire, indique qu'il s'agit d'une chaîne Vk2-28 déjà retrouvée chez un autre patient porteur d'une LCDD. L'ADNc messenger de la CH n'a en revanche pas pu être amplifié. La réponse au traitement par chimiothérapie est plutôt mauvaise, et l'évolution est progressive vers l'insuffisance rénale terminale. De nouvelles données sont nécessaires pour mieux définir cette forme dont l'incidence semble très faible.

Conclusion

Les LHCDD sont une complication rénale rare des gammopathies monoclonales, avec un pronostic rénal souvent réservé probablement en raison d'un diagnostic très tardif. Celui-ci peut être difficile si des critères diagnostiques et des méthodes stricts ne sont pas appliqués, mais il doit être posé rapidement pour permettre un traitement adapté. Nos données indiquent que les LHCDD se caractérisent par le dépôt d'une chaîne légère et d'une chaîne lourde tronquée. Elles semblent se rapprocher des HCDD, notamment par la présentation clinique et les caractéristiques de la chaîne lourde déposée, mais la glomérulosclérose nodulaire apparaît nettement plus rare. Pour en améliorer la compréhension, il semble nécessaire de rapporter davantage de cas et d'étudier de façon plus poussée la séquence des chaînes lourdes et légères impliquées.

BIBLIOGRAPHIE

1. Merlini G, Stone MJ. Dangerous small B-cell clones. *Blood* 2006;108:2520-30.
2. Preud'homme JL, Aucouturier P, Touchard G, Striker L, Khamlichi AA, Rocca A, et al. Monoclonal immunoglobulin deposition disease (Randall type). Relationship with structural abnormalities of immunoglobulin chains. *Kidney Int.* 1994;46:965-72.
3. Leung N, Bridoux F, Hutchison CA, Nasr SH, Cockwell P, Fermand J-P, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood* 2012;120:4292-5.
4. Touchard G, Aucouturier P, Hermine O, Ronco P. Ultrastructural pattern and classification of renal monoclonal immunoglobulin deposits. In: *Monoclonal gammopathies and the kidney*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht; 2003. page 95-117.
5. Bridoux F, Zanetta G, Mougenot B, Goujon JM, Vanhille P, Bauwens M, et al. Glomerulopathy with non-organized and non-Randall type monoclonal immunoglobulin deposits: A rare entity [Abstract]. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001;12:94A.
6. Nasr SH, Satoskar A, Markowitz GS, Valeri AM, Appel GB, Stokes MB, et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009;20:2055-64.
7. Audard V, Georges B, Vanhille P, Toly C, Deroure B, Fakhouri F, et al. Renal lesions associated with IgM-secreting monoclonal proliferations: revisiting the disease spectrum. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1339-49.
8. Dispenzieri A. How I treat POEMS syndrome. *Blood* 2012;119:5650-8.
9. Bridoux F, Desport E, Frémeaux-Bacchi V, Chong CF, Gombert J-M, Lacombe C, et al. Glomerulonephritis with isolated C3 deposits and monoclonal gammopathy: a fortuitous association? *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2165-74.
10. Ronco P, Plaisier E, Mougenot B, Aucouturier P. Immunoglobulin Light (Heavy)-Chain Deposition Disease: From Molecular Medicine to Pathophysiology-Driven Therapy. *CJASN* 2006;1:1342-50.
11. Lin J, Markowitz GS, Valeri AM, Kambham N, Sherman WH, Appel GB, et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: the disease spectrum. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001;12:1482-92.
12. Pirani CL, Silva F, D'Agati V, Chander P, Striker LM. Renal lesions in plasma cell dyscrasias: ultrastructural observations. *Am. J. Kidney Dis.* 1987;10:208-21.
13. Decourt C, Rocca A, Bridoux F, Vrtovsni F, Preud'homme JL, Cogné M, et al. Mutational analysis in murine models for myeloma-associated Fanconi's syndrome or cast myeloma nephropathy. *Blood* 1999;94:3559-66.
14. Denoroy L, Déret S, Aucouturier P. Overrepresentation of the V kappa IV subgroup in light chain deposition disease. *Immunol. Lett.* 1994;42:63-6.

15. Déret S, Chomilier J, Huang DB, Preud'homme JL, Stevens FJ, Aucouturier P. Molecular modeling of immunoglobulin light chains implicates hydrophobic residues in non-amyloid light chain deposition disease. *Protein Eng.* 1997;10:1191-7.
16. Kaplan B, Livneh A, Gallo G. Charge differences between in vivo deposits in immunoglobulin light chain amyloidosis and non-amyloid light chain deposition disease*. *British Journal of Haematology* 2007;136:723-8.
17. Nasr SH, Valeri AM, Cornell LD, Fidler ME, Sethi S, D'Agati VD, et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: a report of 64 patients from a single institution. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:231-9.
18. Liapis H, Papadakis I, Nakopoulou L. Nodular glomerulosclerosis secondary to mu heavy chain deposits. *Hum. Pathol.* 2000;31:122-5.
19. Preud'Homme JL, Morel-Maroger L, Brouet JC, Mihaesco E, Mery JP, Seligmann M. Synthesis of abnormal heavy and light chains in multiple myeloma with visceral deposition of monoclonal immunoglobulin. *Clin Exp Immunol* 1980;42:545-53.
20. Buxbaum JN, Chuba JV, Hellman GC, Solomon A, Gallo GR. 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;112:455-64.
21. Masai R, Wakui H, Togashi M, Maki N, Ohtani H, Komatsuda A, et al. Clinicopathological features and prognosis in immunoglobulin light and heavy chain deposition disease. *Clin. Nephrol.* 2009;71:9-20.
22. Touchard G, Guillaudeau A, Goujon J-M, Bender S, Lacombe C, Essig M, et al. HCDD mu-kappa : un cas,...le premier indiscutable ? *Néphrologie & Thérapeutique* 2013;9:451.
23. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am. J. Kidney Dis.* 2002;39:S1-266.
24. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann. Intern. Med.* 2006;145:247-54.
25. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br. J. Haematol.* 2003;121:749-57.
26. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 1975;36:842-54.
27. Kyle RA, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br. J. Haematol.* 2006;134:573-89.
28. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, Feraud JP, Hazenberg BP, Hawkins PN, et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18-22 April 2004. *Am. J. Hematol.* 2005;79:319-28.

29. Hutchison CA, Harding S, Hewins P, Mead GP, Townsend J, Bradwell AR, et al. Quantitative assessment of serum and urinary polyclonal free light chains in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1684-90.
30. Hutchison CA, Plant T, Drayson M, Cockwell P, Kountouri M, Basnayake K, et al. Serum free light chain measurement aids the diagnosis of myeloma in patients with severe renal failure. *BMC Nephrol* 2008;9:11.
31. Bridoux F, Hugue V, Coldefy O, Goujon J-M, Bauwens M, Sechet A, et al. Fibrillary glomerulonephritis and immunotactoid (microtubular) glomerulopathy are associated with distinct immunologic features. *Kidney Int.* 2002;62:1764-75.
32. Alchi B, Nishi S, Iguchi S, Shimotori M, Sakatsume M, Ueno M, et al. Recurrent light and heavy chain deposition disease after renal transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005;20:1487-91.
33. Buxbaum JN. Abnormal immunoglobulin synthesis in monoclonal immunoglobulin light chain and light and heavy chain deposition disease. *Amyloid* 2001;8:84-93.
34. Chang IJ, Cheunsuchon B, Miller FJ, Fogo AB. A 66-year-old woman with progressive renal insufficiency, nephrotic syndrome, and monoclonal protein. *Am. J. Kidney Dis.* 2003;41:508-17.
35. Daliani D, Weber D, Alexanian R. Light-heavy chain deposition disease progressing to multiple myeloma. *Am. J. Hematol.* 1995;50:296-8.
36. Royer B, Arnulf B, Martinez F, Roy L, Flageul B, Etienne I, et al. High dose chemotherapy in light chain or light and heavy chain deposition disease. *Kidney Int.* 2004;65:642-8.
37. Sakakima M, Fujigaki Y, Tsuji T, Fukasawa H, Miyaji T, Naito K, et al. High dose Chemotherapy and Stem Cell Support in a Patient of Light- and Heavy-chain Deposition Disease with Abnormal Marrow Cell Surface Antigens and No Monoclonal protein. *Internal Medicine* 2005;44:970-4.
38. Satirapoj B, Pauksakon P. A concurrence of light and heavy chain deposition disease and diabetic nephropathy. *J Med Assoc Thai* 2007;90:2204-8.
39. Femand J-P, Bridoux F, Kyle RA, Kastritis E, Weiss BM, Cook MA, et al. How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Blood* 2013;122:3583-90.
40. Cohen C, Caulier A, Royer B, El Karoui K, Szalat R, Knebelmann B, et al. Efficacité du Bortezomib dans la maladie de dépôts d'immunoglobuline monoclonale de type Randall [Communication orale]. 16ème réunion commune SFD & SN 2014;
41. Sicard A, Karras A, Goujon J-M, Sirac C, Bender S, Labatut D, et al. Light chain deposition disease without glomerular proteinuria: a diagnostic challenge for the nephrologist. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014;
42. Tubbs RR, Berkley V, Valenzuela R, McMahon JT, Gephardt GN, Fishleder AJ, et al. Pseudo-gamma heavy chain (IgG4 lambda) deposition disease. *Mod. Pathol.* 1992;5:185-90.
43. Oe Y, Nakaya I, Yahata M, Sakuma T, Sato H, Soma J. A case of γ 1-heavy chain deposition disease successfully treated with melphalan and prednisolone therapy. *Intern. Med.* 2010;49:1411-5.

44. Yasuda T, Fujita K, Imai H, Morita K, Nakamoto Y, Miura AB. Gamma-heavy chain deposition disease showing nodular glomerulosclerosis. *Clin. Nephrol.* 1995;44:394-9.
45. Katz A, Zent R, Bargman JM. IgG heavy-chain deposition disease. *Mod. Pathol.* 1994;7:874-8.
46. Aucouturier P, Khamlichi AA, Touchard G, Justrabo E, Cogne M, Chauffert B, et al. Brief report: heavy-chain deposition disease. *N. Engl. J. Med.* 1993;329:1389-93.
47. Moulin B, Deret S, Mariette X, Kourilsky O, Imai H, Dupouet L, et al. Nodular glomerulosclerosis with deposition of monoclonal immunoglobulin heavy chains lacking C(H)1. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999;10:519-28.
48. Cogné M, Silvain C, Khamlichi AA, Preud'homme JL. Structurally abnormal immunoglobulins in human immunoproliferative disorders. *Blood* 1992;79:2181-95.
49. Hendershot L, Bole D, Köhler G, Kearney JF. Assembly and secretion of heavy chains that do not associate posttranslationally with immunoglobulin heavy chain-binding protein. *J. Cell Biol.* 1987;104:761-7.
50. Solomon A, Weiss DT, Murphy C. Primary amyloidosis associated with a novel heavy-chain fragment (AH amyloidosis). *Am. J. Hematol.* 1994;45:171-6.
51. Preud'homme JL, Bauwens M, Dumont G, Goujon JM, Dreyfus B, Touchard G. Cast nephropathy in mu heavy chain disease. *Clin. Nephrol.* 1997;48:118-21.
52. Fermand JP, Brouet JC. Heavy-chain diseases. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 1999;13:1281-94.

ANNEXES : OBSERVATIONS

Patient 1 - LHCDD γ λ

La patiente 1 (R.S.) est âgée de 59 ans au moment du diagnostic. Ses antécédents sont une hypertension artérielle modérée et un adénome parotidien.

Le tableau initial en 1999 associe une insuffisance rénale chronique modérée avec créatinine à 116 $\mu\text{mol/L}$, associée à une hématurie microscopique et une protéinurie à 0,7 g/24h. Le bilan étiologique ne retrouve pas d'anomalie notable, notamment pas d'auto-anticorps à un titre significatif ni de cryoglobulinémie, mais il existe une hypogammaglobulinémie sans anomalie monoclonale.

Il est alors réalisé une 1^{ère} ponction biopsie rénale. L'étude en MO met en évidence un aspect en double contour des membranes basales glomérulaires, associé à une prolifération mésangiale et endocapillaire par afflux de polynucléaires neutrophiles et de macrophages. Il existe également un épaississement focal de la capsule de Bowman, et une discrète fibrose interstitielle. L'étude en IF montre des dépôts monotypiques γ et λ linéaires discontinus le long des membranes basales glomérulaires et tubulaires. Il n'a pas été réalisé d'étude en ME.

L'évolution rénale est défavorable et la patiente bénéficie d'un traitement de suppléance par hémodialyse à partir de mai 2005, dans un contexte de décompensation cardiaque sur cardiomyopathie hypertrophique à prédominance septale diagnostiquée en 2000.

Un nouveau bilan étiologique est réalisé en 2006 avant inscription sur liste de greffe : l'électrophorèse des protéines plasmatiques montre toujours une hypogammaglobulinémie modérée sans pic, mais le dosage des CL n'a pas été réalisé. L'étude de la moelle osseuse (myélogramme) ne retrouve pas d'infiltrat plasmocytaire, y compris en hybridation *in situ* en fluorescence (FISH).

La patiente reçoit une première transplantation rénale en janvier 2007, avec un rein de donneur cadavérique. L'immunosuppression associe basiliximab, corticoïdes, ciclosporine A et mycophénolate mofétil. L'évolution initiale est favorable. La créatininémie en sortie d'hospitalisation est à 135 $\mu\text{mol/L}$, le nadir de créatininémie est à 93 $\mu\text{mol/L}$ après environ 8 semaines de greffe.

Une première ponction biopsie du greffon est réalisée à 3 mois de greffe (mi-avril 2007). Il existe alors une discrète dégradation de la fonction rénale (créatininémie à 147 $\mu\text{mol/L}$) et une protéinurie entre 0,5 et 1 g/24h stable depuis la greffe. L'étude en MO montre des glomérules à la limite de la normale, avec quelques cellules circulantes et des membranes basales légèrement plissées. Il existe une discrète fibrose interstitielle sans infiltrat, et une hyalinose artériolaire importante. En IF on observe une fixation linéaire de l'anti- γ et de l'anti- μ le long des membranes basales glomérulaires, une fixation de l'anti-C3 sur les parois artériolaires, et une fixation témoin de l'anti-C4d. L'étude des anticorps anti-CL a été réalisée *a posteriori*, avec une fixation linéaire de l'anti- λ le long des membranes basales glomérulaires, sans fixation de l'anti- κ . Il n'a pas été réalisé d'étude en ME. Le diagnostic histologique retenu est une atteinte vasculaire liée à une toxicité des anticalcineurines ou à des lésions du donneur, sans argument pour un rejet (Banff : g1, ah2).

La seconde ponction biopsie du greffon est effectuée à 3,5 mois de greffe (fin avril 2007) devant l'aggravation de l'insuffisance rénale (créatinine à 206 $\mu\text{mol/L}$) avec une protéinurie de l'ordre de 1 g/24h. L'étude en MO montre un aspect des glomérules superposable à la biopsie précédente avec quelques cellules circulantes et des membranes basales légèrement plissées sans réel double contour. L'interstitium est le siège d'une fibrose plus marquée, associée à un infiltrat lymphoïde polymorphe, une capillarite péri-tubulaire modérée, une discrète tubulite, et une hyalinose artériolaire hémicirconférentielle. En IF la fixation de l'anti- γ et de l'anti-albumine le long des membranes basales glomérulaires et tubulaires persiste. Il n'y a pas de fixation spécifique de l'anti- μ , de l'anti- α ou de l'anti-C4d. L'étude des anticorps anti-CL a été réalisée *a posteriori*, montrant une

fixation linéaire de l'anti- λ le long des membranes basales glomérulaires, sans fixation de l'anti- κ . Il n'a pas été réalisé d'étude en ME. Le diagnostic histologique retenu est un probable rejet aigu à médiation cellulaire, de grade IA selon la classification de Banff (g1, t2, i2, ci2, cpt 2).

Le traitement du rejet est débuté rapidement après la biopsie par bolus de corticoïdes. L'évolution est favorable avec une diminution de la créatinémie à 121 $\mu\text{mol/L}$, mais sans efficacité sur la protéinurie. Une nouvelle dégradation de la fonction du greffon est observée 2 semaines après réalisation des bolus (créatinine à 162 $\mu\text{mol/L}$), avec majoration de la protéinurie à 2,5 g/24h. Il n'existe pas d'immunisation anti-HLA, et l'aspect échographique du greffon est normal.

La patiente bénéficie donc d'une troisième ponction biopsie du greffon à 4,5 mois de greffe (fin mai 2007). L'étude en MO met en évidence au niveau glomérulaire quelques cellules circulantes, et des membranes basales glomérulaires discrètement épaissies et parfois plissées, avec de rares aspects en double contour. La fibrose interstitielle est intense, avec quelques éléments lymphoïdes. Il existe des lésions de nécrose tubulaire, avec irrégularité de calibre et desquamation, associées à un aspect épaissi et festonné de la membrane basale tubulaire. Les lésions vasculaires associent une fibrose intinale et une endartérite fibreuse sur les artères de grand calibre, ainsi qu'une hyalinose nodulaire sur les artères de moyen calibre. L'étude en IF ne montre pas de fixation spécifique des anticorps anti- γ , anti- α , anti- μ et anti-C4d. L'anti-C3 fixe certaines parois artériolaires et quelques membranes basales tubulaires. L'étude des anticorps anti-CL a été réalisée *a posteriori*, retrouvant une fixation linéaire de l'anti- λ le long des membranes basales glomérulaires, sans fixation de l'anti- κ . Il n'a pas été réalisé d'étude en ME. Le diagnostic histologique retenu est une néphropathie chronique de l'allogreffe de grade 2 (g2, t0, i1, cg1, ci3, cv2-3, v0).

Un nouveau bilan étiologique est alors réalisé. L'exploration du complément est normale, la recherche d'un clone lymphocytaire monoclonal circulant et d'une cryoglobulinémie est négative. L'électrophorèse des protéines plasmatiques ne met pas en évidence de composant monoclonal, mais il persiste une hypogammaglobulinémie. Le scanner thoraco-abdomino-pelvien retrouve

uniquement un épaississement de la paroi pyélique et urétérale du greffon, prenant le contraste, sans argument pour une origine lymphomateuse et sans syndrome tumoral par ailleurs. La biopsie ostéo-médullaire ne retrouve pas d'infiltrat pathologique. Une supplémentation par immunoglobulines polyvalentes est mise en place, et le traitement immunosuppresseur est modifié avec relais de la ciclosporine A par du tacrolimus.

Une quatrième ponction biopsie du greffon est effectuée à 10 mois de greffe (fin novembre 2007) devant l'aggravation persistante de la fonction rénale (créatinine à 249 $\mu\text{mol/L}$) avec une protéinurie à 2,5 g/24h. L'étude en MO met en évidence au niveau glomérulaire une prolifération mésangiale et endocapillaire modérée, avec des membranes basales glomérulaires d'aspect normal. La capsule présente un aspect discrètement épaissi et fibreux. La fibrose interstitielle est importante, avec un infiltrat lymphocytaire polymorphe diffus. Il persiste des anomalies de calibre des tubes, avec un épithélium apparaissant nécrosé et desquamé, sans tubulite ni capillarite péri-tubulaire. Les lésions vasculaires sont importantes, associant une endartérite fibreuse sur les plus gros troncs, et une hyalinose majeure sur les artérioles de petit calibre. L'étude en IF retrouve des dépôts linéaires le long des membranes basales glomérulaires et tubulaires, fixant fortement l'anti- γ et l'anti- λ et de façon moindre l'anti- μ . L'anti-C3 fixe les dépôts des parois artériolaires, et de façon moindre la membrane basale tubulaire. Il n'a pas été réalisé d'étude en ME. Le diagnostic histologique retenu est une récurrence sur greffon d'une maladie de dépôt d'IgMo de type LHCD $\gamma \lambda$, associée à une néphropathie chronique de l'allogreffe.

Un nouveau bilan est alors réalisé : la créatinine est à 226 $\mu\text{mol/L}$ avec une protéinurie à 5,68 g/24h responsable d'un syndrome néphrotique avec une albuminémie à 27,9 g/L. Il existe une anémie modérée à 10,2 g/dL. La calcémie est à 2,35 mmol/L. Le bilan osseux est sans particularité. L'électrophorèse des protéines plasmatiques montre plusieurs micropics, et le dosage des FLC retrouve un discret excès de κ à 34,6 mg/L pour des λ à 33,8 mg/L, soit un rapport κ/λ à 1,02. L'immunofixation sérique révèle une IgG λ de faible abondance, et une minime IgG κ . L'étude en

Western Blot confirme la présence d'une IgG3 λ , et montre une restriction IgG1 κ . Il n'y a pas de composant monoclonal urinaire. La biopsie ostéo-médullaire est normale. Le phénotypage des lymphocytes circulants ne retrouve pas de population anormale. Le bilan immunologique est normal, la recherche de cryoglobulinémie est négative.

L'échographie trans-thoracique, à la recherche d'une atteinte cardiaque, retrouve une hypertrophie ventriculaire gauche aspécifique. Les marqueurs sériques sont élevés : troponine T = 0,035 $\mu\text{g/L}$ et NTproBNP = 11886 ng/L. Le bilan hépatique est altéré, avec des concentrations sériques de gamma glutamyl transférase à 2,5 fois la normale, et de phosphatase alcaline à 1,7 fois la normale. La bilirubine totale est normale, il n'existe pas de cytolysse. Il n'y a pas d'argument en faveur d'une autre atteinte de la maladie de dépôt, notamment au niveau neurologique.

Le traitement est débuté en juin 2008 par melphalan 8 mg/j et dexaméthasone 40 mg/j par voie orale de J1 à J4. La patiente a reçu 10 cures de 28 jours jusqu'en avril 2009, avec une diminution posologique du melphalan à 4 mg/j pour les cures n° 4, 5, 6 et 7. L'évolution est marquée par la survenue d'une pneumocystose en fin de traitement, sans autre complication notable.

La réponse hématologique est difficilement évaluable. En fin de traitement la recherche d'un composant monoclonal par électrophorèse des protéines plasmatiques et immunofixation est négative. Le dosage des FLC sériques est inchangé (κ = 37,7 mg/L, λ = 33,5 mg/L, rapport κ/λ normal à 1,13). Le myélogramme montre un infiltrat plasmocytaire non dystrophique estimé à 1%.

L'évolution rénale est défavorable avec un retour en hémodialyse après 3 mois de chimiothérapie (septembre 2008).

L'échographie cardiaque de fin de traitement révèle la persistance d'une hypertrophie ventriculaire gauche modérée (SIVd à 14 mm), sans critère spécifique en faveur d'une atteinte de la maladie de dépôt. Les marqueurs biologiques cardiaques sont stables.

La patiente reçoit une deuxième transplantation rénale le 8 août 2012, avec un rein de donneur cadavérique. L'immunosuppression associe basiliximab, corticoïdes, tacrolimus, et mycophénolate mofétil. Devant la détection sur le sérum du jour de la greffe d'un anticorps anti-HLA dirigé contre un antigène du greffon (A1), une prévention du rejet humoral aigu est réalisée par deux séances d'échanges plasmatiques, une injection de rituximab 375 mg/m², et 6 cures d'immunoglobulines polyvalentes par voie intraveineuse. La reprise de fonction est immédiate, le nadir de créatininémie est à 93 µmol/L.

Au dernier suivi la fonction du greffon à 24 mois de greffe reste stable, et il n'y a pas d'évolution des possibles atteintes extra-rénales.

Patient 2 - LHCD γ κ

Le patient 2 (B.C.), âgé de 72 ans au moment du diagnostic, a des antécédents d'hypertension artérielle modérée, d'hypercholestérolémie, d'artériopathie des membres inférieurs traitée médicalement, et de thyroïdectomie totale pour goitre multi-nodulaire.

La présentation initiale est un tableau d'insuffisance rénale rapidement progressive, associée à une anémie et une pneumopathie infectieuse. La créatininémie à l'entrée est à 237 $\mu\text{mol/L}$, avec une protéinurie de faible abondance à 0,5 g/24h (64 % d'albumine et 15 % de gammaglobulines avec un micropic) et une hématurie microscopique.

Le bilan étiologique comprend une électrophorèse des protéines plasmatiques et une immunofixation qui retrouvent un pic monoclonal IgG κ estimé à 19 g/L, avec effondrement des gammaglobulines polyclonales. Il existe un excès de FLC κ à 138 mg/L pour des λ à 13,3 mg/L (rapport κ/λ à 10,38), et un infiltrat plasmocytaire estimé entre 12 et 14 % composé de plasmocytes dystrophiques. Le bilan radiologique osseux ne montre pas d'anomalies, et la calcémie est normale. Le diagnostic hématologique retenu est un myélome multiple stade IIb.

La ponction biopsie rénale est réalisée dans la semaine qui suit l'admission (30 juin 2011) : l'étude en MO met en évidence quelques cylindres myélomateux. Il n'y a pas de dépôts visibles, et les membranes basales glomérulaires et tubulaires ont un aspect normal. Il existe également une composante de néphropathie vasculaire chronique avec une rétraction des glomérules au pôle vasculaire, des travées de fibrose interstitielle avec scléro-atrophie parenchymateuse, et une fibro-élastose sous-intimale asymétrique touchant les artérioles. En IF on observe des dépôts linéaires le long des vitrées tubulaires, des membranes basales des capillaires glomérulaires, et de la capsule de Bowman. Ces dépôts fixent l'anti- γ et l'anti- κ . Les anticorps ciblant les différents isotypes de CH γ mettent en évidence une fixation exclusive de l'anti- γ 1. L'étude des anti C_H1 et C_H2 est en faveur

d'une délétion du C_H1. Il n'y a pas de fixation spécifique des anticorps anti μ , α , λ , C3, C1q, fibrinogène et albumine. L'étude en ME retrouve quelques dépôts au niveau des MBT et des MBG.

La recherche d'une atteinte cardiaque s'avère négative, avec des marqueurs biologiques dans les limites de la normale (troponine T à 0,015 $\mu\text{g/L}$ et NT pro BNP à 150 ng/L), un ECG sans microvoltage ni trouble du rythme ou de la conduction, et une échographie trans-thoracique sans signe de cardiomyopathie hypertrophique (SIVd = 10,1 mm). Il n'y a pas de perturbation du bilan hépatique. L'examen neurologique est normal en dehors d'une abolition des réflexes ostéo-tendineux achilléens. Il n'y a pas d'argument pour une atteinte dysautonomique, le test d'hypotension orthostatique est négatif.

La première ligne de traitement a été débutée 12 jours après l'admission (6 juillet 2011), selon un protocole associant : bortezomib 1,3 mg/m² par voie intraveineuse à J1, J8, J15 et J22, cyclophosphamide 750 mg/m² par voie intraveineuse à J1, et dexaméthasone 20 mg par voie orale à J1, J2, J8, J9, J15, J16, J22 et J23. Le patient a reçu 8 cycles de 28 jours de traitement, avec adaptation posologique du cyclophosphamide à partir de la 2^e cure en raison d'une neutropénie de grade 4, puis du bortezomib à partir de la 7^e cure pour neutropénie et pneumopathie bactérienne. On note une neuropathie de grade 1 attribuée au bortezomib et régressant après la fin du traitement (l'électromyogramme montre une polyneuropathie sensitivo-motrice à prédominance sensitive, liée à une atteinte à la fois démyélinisante et axonale).

Il n'y a pas de réponse hématologique après la première ligne de traitement (réduction du pic de 25 %, soit 14 g/L ; réduction du taux de CL libres κ de 20 %, soit 114 mg/L). Il n'y a pas non plus de réponse rénale avec une insuffisance rénale chronique de stade 3 à 4 stable (DFG estimé par MDRD entre 25 et 35 mL/min/1,73m²), associée à une protéinurie entre 0,5 et 1 g/24h.

Une deuxième ligne de traitement est débutée le 28 février 2014 par lénalidomide 15 mg toutes les 48h pendant 21 jours sur 28, et dexaméthasone 40 mg par semaine. La tolérance est bonne, et la

posologie de lénalidomide est majorée à 10 mg/jour à partir de la deuxième cure. La dexaméthasone est interrompue à partir de la septième cure. Le patient bénéficie d'un total de 10 cures jusqu'en novembre 2012, permettant l'obtention d'une réponse hématologique partielle (réduction du pic de 80 %, soit 4 g/L ; réduction du taux de FLC κ de 70 %, soit 44,5 mg/L) et d'une réponse rénale partielle avec insuffisance rénale chronique stade 3 (DFG estimé par MDRD entre 35 et 40 mL/min/1,73m²) associée à une protéinurie à environ 0,5 g/24h.

Le contrôle de l'électromyogramme en fin de traitement confirme l'amélioration des signes de polyneuropathie. Les échographies trans-thoraciques réalisées de façon annuelle ne montrent aucun argument pour une myocardiopathie hypertrophique.

Au dernier suivi en juin 2014, soit 36 mois après le diagnostic et 19 mois après la fin du traitement : le pic monoclonal sérique est estimé à 14 g/L, le taux de FLC κ est en nette diminution à 9,90 mg/L avec normalisation du rapport κ/λ à 0,76. Les paramètres rénaux sont stables avec une créatininémie à 161 μ mol/L (DFG estimé par MDRD à 36 mL/min/1,73m²), et un rapport protéinurie/créatininurie à 0,49 g/g.

Patient 3 - LHCDD μ κ

Le patient 3 (M.C.), sans antécédent notable, est âgé de 57 ans au moment du diagnostic.

Le patient est initialement exploré en 2009 pour une insuffisance rénale chronique de stade 3 avec une créatininémie à 132 $\mu\text{mol/L}$. Il n'existe alors pas de protéinurie ni d'hématurie, et l'échographie rénale est sans particularité.

Devant une dégradation progressive de la fonction rénale avec créatininémie à 171 $\mu\text{mol/L}$ en septembre 2011, sans protéinurie ni anomalie morphologique rénale, une ponction biopsie rénale est réalisée. En MO les glomérules apparaissent perméables, parfois rétractés au pôle vasculaire. Il existe une prolifération endocapillaire constituée de cellules lymphoïdes pléomorphes, et un discret épaissement des membranes basales glomérulaires et du matériel membranoïde mésangial avec des lésions focales de glomérulosclérose nodulaire. L'interstitium présente une fibrose diffuse et un infiltrat lymphoïde nodulaire. Les vitrées tubulaires apparaissent multi-lamellaires et parfois bitonales. Au niveau vasculaire on note une fibro-élastose de la média avec des dépôts hyalins. L'étude en IF révèle une fixation linéaire de l'anti- μ et de l'anti- κ le long des membranes basales tubulaires et glomérulaires. L'étude en ME met en évidence une soudure partielle des pieds des podocytes, sans dépôts visibles. Le diagnostic retenu est une LHCDD μ κ .

Le bilan étiologique est complété : il existe une discrète anémie à 11,5 g/dL, il n'y a pas d'hypercalcémie. Le bilan radiologique et l'IRM rachidienne ne montrent pas de lésion osseuse spécifique. L'électrophorèse et l'immunofixation des protéines sériques mettent en évidence une hypogammaglobulinémie sans pic, mais avec une CH μ tronquée de 40 kDa détectée par l'étude en western blot. Il existe un net excès de CL libres κ à 1570 mg/L pour des λ normales à 18,7 mg/L (rapport κ/λ à 83,4). Le myélogramme avec immunophénotypage révèle un infiltrat plasmocytaire dystrophique estimé à 12 %, présentant une monotypie κ intra-cytoplasmique, sans anomalie caryotypique.

Il n'y a pas de signe en faveur d'une atteinte extra-rénale de la maladie. Le bilan hépatique n'est pas perturbé. La troponine et le NT pro BNP sont normaux à 0,011 µg/L et 446 ng/L. Il n'y a pas de cardiopathie hypertrophique sur l'échographie trans-thoracique.

L'ensemble du bilan est en faveur d'une LHCDD μ κ sur myélome de stade 1, avec atteinte rénale isolée.

Le traitement est débuté en novembre 2011 par une association de bortezomib 1,3 mg/m² par voie intraveineuse à J1, J8, J15 et J22, cyclophosphamide 500 mg par voie orale à J1, J8 et J15, et dexaméthasone 20 mg par voie orale à J1, J2, J8, J9, J15, J16, J22 et J23. La tolérance est bonne mais il n'est pas observé de réponse hématologique, avec un taux de FLC κ à 1820 mg/L après 3 cures. La créatininémie reste stable à 163 µmol/L, les marqueurs cardiaques sont normaux.

Une deuxième ligne de traitement est donc débutée en février 2012 : elle associe lénalidomide 10 mg par voie orale de J1 à J21 et dexaméthasone 40 mg par semaine. Il n'y a pas de réponse hématologique franche puisqu'après 8 cures le taux de FLC κ est à 1220 mg/L. Le traitement est donc interrompu en décembre 2012. La créatininémie est alors à 185 µmol/L.

Devant une élévation progressive de la créatininémie jusqu'à 237 µmol/L, une troisième ligne de traitement est débutée en octobre 2013 : elle associe rituximab 375 mg/m² par voie intraveineuse à J1, et bendamustine 90 mg/m² par voie intraveineuse à J1 et J2. Après 4 cures il n'y a pas de réponse hématologique avec un taux de FLC κ en augmentation à 1820 mg/L. Le traitement est donc arrêté en janvier 2014. La créatininémie est à 197 µmol/L en fin de traitement.

Une quatrième ligne de traitement par melphalan 140 mg/m² et autogreffe est prévue. Un recueil de cellules souches périphériques est organisé en avril 2014, avec échec des cytophérèses malgré une stimulation par lénograstim et plérixafor. Un nouveau recueil est prévu. Au dernier suivi en août 2014 la créatininémie est à 246 µmol/L (eDFG = 24,9 ml/min/1,73m²).

Patient 4 - LHCDD γ κ

La patiente 4, sans antécédent notable, est âgée de 78 ans au diagnostic.

Le tableau clinique initial associe une asthénie et des signes de surcharge hydrosodée majeure évoluant depuis environ 5 mois. Le bilan biologique révèle une insuffisance rénale rapidement progressive (créatininémie à 400 $\mu\text{mol/L}$), une anémie, et un syndrome néphrotique impur. Le bilan immunologique, l'exploration du complément et la recherche de cryoglobulinémie sont négatifs.

Une première biopsie rénale est réalisée. L'étude en MO montre une glomérulosclérose nodulaire, associée à une prolifération mésangiale modérée. La coloration par le rouge Congo est négative. Il n'a pas été réalisé d'étude en IF et en ME. Le diagnostic retenu est une néphropathie diabétique. La patiente est traitée de façon symptomatique par antihypertenseurs et hémodialyse itérative.

Lors du suivi, le diagnostic initial a été remis en question devant une hémoglobine glyquée normale à 5,2% et la présence d'une cholestase anictérique inexplicée. Une deuxième biopsie rénale est réalisée. L'étude en MO retrouve la glomérulosclérose nodulaire précédemment décrite, fixant l'acide périodique mais pas la coloration argentique. Il s'y associe des dilatations anévrysmales des capillaires glomérulaires, et un aspect en double contour de certaines membranes basales. L'étude en IF retrouve une fixation pseudo-linéaire de l'anticorps anti- γ le long des membranes basales glomérulaires, tubulaires, vasculaires, et de la capsule de Bowman. L'anti- κ fixe les nodules mésangiaux ainsi que les membranes basales glomérulaires et tubulaires. Il n'y a aucune fixation spécifique avec les anticorps dirigés contre λ , C3, C4 et C1q. En IF indirecte, on observe une nette fixation de l'anti- γ 1 sur les membranes basales tubulaires, alors que les anti- γ 2, 3, et 4 sont négatifs, ainsi qu'une fixation des anti- C_H 2 et C_H 3, sans fixation de l'anti- C_H 1. Le diagnostic retenu est une LHCDD γ 1 κ avec délétion du fragment C_H 1.

Un bilan étiologique complémentaire est réalisé : l'électrophorèse des protéines plasmatiques montre une hypoalbuminémie, 2 pics en gamma de très faible abondance, et une

hypogammaglobulinémie polyclonale. L'immunofixation ne permet pas de caractériser les pics retrouvés. L'étude en Western Blot retrouve 2 IgG κ distinctes, dont l'une des deux ne fixe pas l'anticorps anti-C_H1. Il existe un excès de CL libres κ mesuré à 490 mg/L pour des λ à 59 mg/L, soit un rapport κ/λ à 8,3. Le myélogramme montre un infiltrat plasmocytaire non dystrophique estimé à 8 %. Il n'est pas retrouvé de lésions osseuses sur le bilan radiologique. Les marqueurs biologiques et échographiques ne sont pas en faveur d'une atteinte cardiaque.

Le traitement associe melphalan à posologie adaptée à la fonction rénale et dexaméthasone. Le traitement est arrêté après 3 cures devant l'absence de réponse hématologique. Il n'est pas constaté de réponse rénale et le traitement par hémodialyse n'a pas pu être sevré. La patiente est décédée 12 mois après le diagnostic.

Patient 5 - LHCDD γ κ

Le patient 5 (E.G.) est âgé de 43 ans au diagnostic. Ses antécédents sont marqués par des intoxications multiples : alcool, héroïne, cannabis, tabac. Sur le plan néphrologique on note un syndrome pneumo-rénal en 2004, avec sur la biopsie rénale une glomérulonéphrite extra-capillaire sans argument pour une maladie de dépôt en IF. Le bilan immunologique est alors négatif, mais il est découvert une gammapathie monoclonale IgG κ avec un pic à 10 g/L, sans plasmocytose retrouvée au myélogramme. Le traitement associe une corticothérapie (en bolus puis per os avec décroissance) et 6 cures de cyclophosphamide par voie intraveineuse, permettant une normalisation de la fonction rénale et une disparition des signes pulmonaires. Le patient est ensuite perdu de vue.

Il est à nouveau exploré en avril 2013 devant un tableau clinique associant une altération de l'état général avec fébricule, une hypertension artérielle sévère avec syndrome œdémateux, des céphalées sans signe neurologique focal, et une oligurie. Le patient requiert un traitement par hémodialyse. Le bilan biologique montre une anémie et une thrombopénie avec des stigmates d'hémolyse, et une insuffisance rénale aigue (créatininémie = 1708 μ mol/L) avec protéinurie de rang néphrotique. Le bilan immunologique est négatif, en dehors d'une diminution isolée du CH50. L'activité ADAMTS 13 est à 51 %. L'étude génétique ne met en évidence aucune anomalie des exons des gènes des facteurs H, I et MCP. Il existe un pic IgG κ à 15,6 g/L (contre 6 g/L après traitement par cyclophosphamide en 2004), et la biopsie ostéo-médullaire montre un infiltrat plasmocytaire non dystrophique estimé à 15%. Un traitement par corticothérapie et échanges plasmatiques est mis en place, avec une efficacité partielle sur les paramètres hématologique, et sans efficacité sur les paramètres rénaux.

Une première biopsie rénale est réalisée le 03/05/2013 par voie transjugulaire devant des troubles de l'hémostase. Elle révèle, sur un échantillon limité, des glomérules d'aspect ischémique avec rétraction au pôle vasculaire. Il existe une synéchie floculo-capsulaire locale sur 1 des 4 glomérules étudiés. L'interstitium est le siège d'une fibrose modérée d'allure ancienne. Il existe des thromboses artérielles d'allure ancienne, organisées. Il n'a pas été réalisé d'étude en IF et en ME. Devant la

suspicion clinique de micro-angiopathie thrombotique un traitement par eculizumab est mis en place le 08/05/2013, permettant une stabilisation des taux de plaquettes et d'hémoglobine, avec néanmoins une haptoglobine qui reste effondrée. Il n'y a pas de réponse rénale, avec la persistance d'une dépendance envers l'hémodialyse.

Une deuxième biopsie rénale est donc réalisée le 24/06/2013, par voie transpariétale, compliquée d'un choc hémorragique d'évolution favorable après embolisation. En MO les glomérules apparaissent parfois rétractés au pôle vasculaire, avec une discrète prolifération endocapillaire et une hypertrophie du matériel membranoïde mésangial. Les membranes basales sont épaissies et irrégulières, sans image en double contour. Il persiste des travées fibreuses dans l'interstitium. Les artères présentent des lésions d'artériosclérose sténosante et thrombosante avec un aspect en bulbe d'oignon. L'étude en IF retrouve une fixation linéaire diffuse de l'anticorps anti- γ au niveau des membranes basales glomérulaires et tubulaires, et des parois artériolaires. L'anti- κ présente la même fixation à un moindre degré, tandis que l'anti- λ ne fixe que des cylindres hyalins intra-tubulaires. L'anti-C3 marque également les membranes basales tubulaires et les parois artériolaires. L'étude des sous-classes de CH γ montre la fixation exclusive du conjugué anti- γ 4. L'étude avec les anticorps anti-C_H1 et C_H2 révèle une fixation de l'anti-C_H2 au niveau des MBT, sans fixation de l'anti-C_H1. L'étude en ME retrouve de rares dépôts osmiophiles discontinus au niveau des parois capillaires glomérulaires. Le diagnostic retenu est un LHCDD gamma4 κ avec délétion du fragment C_H1, associé à des lésions cicatricielles sur probable néphroangiosclérose maligne.

Le traitement par eculizumab est arrêté après 6 mois de traitement, sans amélioration rénale. Un traitement par bortezomib, cyclophosphamide et dexaméthasone a été débuté en février 2014 en vue d'un projet de transplantation rénale. Au dernier suivi en août 2014, après 8 cures de traitement, le patient est en réponse hématologique partielle avec un pic estimé à 1,6 g/L et un taux de FLC κ à 90 mg/L, λ à 51 mg/L, soit un rapport κ/λ à 1,76. Le patient est toujours hémodialysé. La tolérance du traitement a été bonne, mais on note un défaut de compliance.

RESUME

Les maladies de dépôts d'immunoglobulines monoclonales de type Randall sont une complication rénale rare des gammopathies monoclonales. Elles sont caractérisées par des dépôts microgranulaires ou amorphes d'immunoglobulines monoclonales le long des membranes basales tubulaires et glomérulaires. On distingue 3 entités différentes : la maladie de dépôts de chaînes légères (LCDD pour *light chain deposition disease*), de chaînes lourdes (HCDD pour *heavy chain deposition disease*), ou l'association d'une chaîne légère et d'une chaîne lourde monoclonales (LHCDD pour *light and heavy chain deposition disease*). La LHCDD est la forme dont l'incidence est la plus faible, avec une vingtaine de cas décrits. Les caractéristiques structurales, mais aussi cliniques et évolutives, des LHCDD sont donc mal connues.

Nous rapportons rétrospectivement les caractéristiques cliniques, immuno-hématologiques, histologiques et évolutives de 5 patients présentant une LHCDD. Au diagnostic, les principales caractéristiques sont une insuffisance rénale (5 patients, médiane à 249 $\mu\text{mol/L}$), une hypertension artérielle (4 patients), une protéinurie (4 patients, médiane à 2,75 g/24h) et une hématurie microscopique (4 patients). Aucun patient ne présente une atteinte extra-rénale prouvée, mais il existe une atteinte cardiaque possible chez un des patients. Dans le sérum, un pic monoclonal et un excès de chaînes légères libres sont retrouvés chez 4 patients. Deux patients présentent une gammopathie monoclonale de signification indéterminée, 3 patients présentent un myélome multiple (dont 1 seul est symptomatique). L'étude des biopsies rénales en microscopie optique montre une glomérulosclérose chez 1 seul patient. En immunofluorescence, les dépôts sont constitués de chaînes γ et κ (3 patients), γ et λ (1 patient), μ et κ (1 patient). Les sous classes d'IgG sont $\gamma 1$ dans 2 cas et $\gamma 4$ dans 1 cas. La délétion du domaine C_H1 du fragment constant des chaînes γ est retrouvée dans les 3 observations où elle a été recherchée. Tous les patients ont été traités par chimiothérapie, avec une réponse hématologique partielle chez 2 patients et une réponse rénale partielle chez 2 patients. Le suivi médian est de 34 mois, l'hémodialyse n'a pas pu être sevrée pour les 2 patients chez qui elle était nécessaire au diagnostic.

Les LHCDD sont une complication rénale rare des gammopathies monoclonales, avec un pronostic rénal souvent réservé probablement en raison d'un diagnostic très tardif. Nos données indiquent qu'elles se caractérisent par le dépôt d'une chaîne légère et d'une chaîne lourde tronquée. Elles se rapprochent des HCDD par la présentation clinique et les caractéristiques de la chaîne lourde déposée, mais la glomérulosclérose nodulaire apparaît nettement plus rare. Pour en améliorer la compréhension, il semble nécessaire de rapporter davantage de cas et d'étudier de façon plus poussée la séquence des chaînes lourdes et légères impliquées.

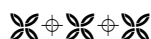


Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie



SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !



RESUME

Les maladies de dépôts d'immunoglobulines monoclonales de type Randall sont une complication rénale rare des gammopathies monoclonales. Elles sont caractérisées par des dépôts microgranulaires ou amorphes d'immunoglobulines monoclonales le long des membranes basales tubulaires et glomérulaires. On distingue 3 entités différentes : la maladie de dépôts de chaînes légères (LCDD pour *light chain deposition disease*), de chaînes lourdes (HCDD pour *heavy chain deposition disease*), ou l'association d'une chaîne légère et d'une chaîne lourde monoclonales (LHCDD pour *light and heavy chain deposition disease*). La LHCDD est la forme dont l'incidence est la plus faible, avec une vingtaine de cas décrits. Les caractéristiques structurales, mais aussi cliniques et évolutives, des LHCDD sont donc mal connues.

Nous rapportons rétrospectivement les caractéristiques cliniques, immuno-hématologiques, histologiques et évolutives de 5 patients présentant une LHCDD. Au diagnostic, les principales caractéristiques sont une insuffisance rénale (5 patients, médiane à 249 $\mu\text{mol/L}$), une hypertension artérielle (4 patients), une protéinurie (4 patients, médiane à 2,75 g/24h) et une hématurie microscopique (4 patients). Aucun patient ne présente une atteinte extra-rénale prouvée, mais il existe une atteinte cardiaque possible chez un des patients. Dans le sérum, un pic monoclonal et un excès de chaînes légères libres sont retrouvés chez 4 patients. Deux patients présentent une gammopathie monoclonale de signification indéterminée, 3 patients présentent un myélome multiple (dont 1 seul est symptomatique). L'étude des biopsies rénales en microscopie optique montre une glomérulosclérose chez 1 seul patient. En immunofluorescence, les dépôts sont constitués de chaînes γ et κ (3 patients), γ et λ (1 patient), μ et κ (1 patient). Les sous classes d'IgG sont $\gamma 1$ dans 2 cas et $\gamma 4$ dans 1 cas. La délétion du domaine C_H1 du fragment constant des chaînes γ est retrouvée dans les 3 observations où elle a été recherchée. Tous les patients ont été traités par chimiothérapie, avec une réponse hématologique partielle chez 2 patients et une réponse rénale partielle chez 2 patients. Le suivi médian est de 34 mois, l'hémodialyse n'a pas pu être sevrée pour les 2 patients chez qui elle était nécessaire au diagnostic.

Les LHCDD sont une complication rénale rare des gammopathies monoclonales, avec un pronostic rénal souvent réservé probablement en raison d'un diagnostic très tardif. Nos données indiquent qu'elles se caractérisent par le dépôt d'une chaîne légère et d'une chaîne lourde tronquée. Elles se rapprochent des HCDD par la présentation clinique et les caractéristiques de la chaîne lourde déposée, mais la glomérulosclérose nodulaire apparaît nettement plus rare. Pour en améliorer la compréhension, il semble nécessaire de rapporter davantage de cas et d'étudier de façon plus poussée la séquence des chaînes lourdes et légères impliquées.