



Paraprotéines et atteintes rénales

Rev Med Suisse 2010; 6: 460-6

A.-P. Grandjean
S. Dettwiler
P. Saudan

Dr Anne-Pascale Grandjean
 Services de médecine interne générale
Dr Sarah Dettwiler
 Service de pathologie clinique
Dr Patrick Saudan
 Service de néphrologie
 HUG, 1211 Genève 14
 patrick.saudan@hcuge.ch

Paraproteinaemia and renal diseases

Paraproteinaemia is frequent in the population above 50 years of age. It is commonly associated in patients with multiple myeloma with diverse renal involvements, such as cast nephropathy, light chain deposition disease, amyloidosis and Fanconi syndrome. A rapid diagnosis is necessary to implement a specific and aggressive treatment in order to prevent development of end-stage renal disease. Plasma exchanges or daily dialysis with high-cut off filter associated with chemotherapy may decrease the plasmatic concentration and production of monoclonal light chains. Bortezomib, thalidomide and lenalidomide are promising therapeutic agents, whose effects in patients with myeloma-associated renal diseases should be more thoroughly studied. Autologous hematopoietic cell transplantation remains the standard of care treatment for eligible patients.

Les paraprotéinémies, fréquentes au-delà de 50 ans, sont associées, dans le cadre du myélome multiple, à diverses atteintes rénales, comme le rein myélomateux, la maladie de déposition des immunoglobulines, l'amyloïdose et le syndrome de Fanconi. La détection rapide d'une paraprotéinémie chez un patient avec une insuffisance rénale d'étiologie peu claire est primordiale pour instaurer un traitement spécifique. Les échanges plasmatiques, la dialyse quotidienne avec un filtre à haute perméabilité, associés à une chimiothérapie, permettent de baisser la concentration et la production des chaînes légères monoclonales. Le bortézomib, la thalidomide et le lénalidomide ont démontré une efficacité prometteuse, mais leurs effets chez les insuffisants rénaux n'ont pas été encore suffisamment étudiés. Le traitement de choix reste l'autogreffe de moelle osseuse avec conditionnement à haute dose.

INTRODUCTION

Une paraprotéine est une immunoglobuline ou une chaîne légère monoclonale (protéine de Bence Jonce) présente dans le sang ou l'urine et provenant de la prolifération clonale d'une cellule B mature, un plasmocyte ou un lymphocyte de type B. Elle se caractérise par l'expression d'un seul type de chaînes légères kappa ou lambda, définissant sa monoclonalité.

L'incidence d'une paraprotéinémie chez les sujets de plus de 50 ans est de 3,2% en moyenne mais varie avec l'âge (50-59 ans 1,7-3%; > 70 ans 5,3%) et le sexe (hommes 4%; femmes 2,7%).¹

Une paraprotéinémie peut être associée avec différentes pathologies de la cellule B mature définies selon la présence ou non d'atteinte d'organe, l'importance du clone producteur et le type de maladie engendrée: MGUS (*monoclonal gammopathy of undetermined significance*) 51%, myélome multiple 18%, myélome indolent et plasmocytome isolé 16%, amyloïdose AL 11%, les pathologies lymphoprolifératives 4%.¹

La présence de symptômes ou de certaines atteintes d'organe doit faire rechercher impérativement une paraprotéinémie (tableau 1).

Le dosage de chaînes légères sériques et urinaires par immuno-essai est le test de préférence pour la détection d'une paraprotéine. L'altération du rapport kappa/lambda parle en faveur d'une prolifération monoclonale d'une des deux chaînes légères. Ce test est très sensible (détection $\geq 2-4$ mg/l) et très spécifique. Cependant, des faux positifs peuvent exister dans l'insuffisance rénale et les maladies inflammatoires (exemple: lupus érythémateux systémique) où l'excès de chaînes légères est polyclonal. En utilisant uniquement le dosage sérique des chaînes légères, le nombre des faux positifs et négatifs varie selon les études et il n'existe pas encore de consensus pour valider cet examen comme test unique de dépistage.² L'électrophorèse et l'immuno-électrophorèse sérique sont donc à utiliser en complément du dosage des chaînes légères sanguines.

Les dosages urinaires nécessitant une récolte d'urine de 24 heures sont difficiles à réaliser en pratique, mais il est encore recommandé d'effectuer une im-



Tableau 1. Manifestations cliniques et paracliniques nécessitant la recherche d'une paraprotéine

- Asthénie, malaise
- Atteinte osseuse (douleur de la colonne persistante, lésions lytiques)
- Insuffisance rénale
- Anémie normochrome normocytaire \pm pancytopenie
- Hypercalcémie
- Infections bactériennes récurrentes
- Hyperviscosité
- Syndrome néphrotique, insuffisance cardiaque, malabsorption
- Neuropathies périphériques, syndrome du tunnel carpien
- Vitesse de sédimentation élevée de manière persistante

muno-électrophorèse et une recherche de chaînes légères avec rapport kappa/lambda dans les urines.^{2,3} En effet, en raison de la libre filtration glomérulaire des chaînes légères, le pic monoclonal peut ne pas être détectable dans le sang mais uniquement dans l'urine. Il est parfois nécessaire de concentrer celle-ci pour mettre en évidence une faible concentration de chaînes légères dans les atteintes rénales avec dépôts purement glomérulaires. La bandelette urinaire ne détecte pas les immunoglobulines ou leurs fragments. La présence d'une protéinurie avec des protéines négatives à la bandelette urinaire doit donc faire suspecter et rechercher une dysgammaglobulinémie.

PATHOLOGIES ASSOCIÉES AVEC UNE PARAPROTÉINE

Gammapathie monoclonale de signification indéterminée

La gammapathie monoclonale de signification indéterminée (*Monoclonal gammopathy of undetermined significance* – MGUS) se définit par une paraprotéinémie sérique < 30 g/l, la présence de $< 10\%$ de plasmocytes dans la moelle osseuse et l'absence d'atteinte d'organe comme l'hypercalcémie, les lésions osseuses, l'anémie, l'insuffisance rénale. Le risque de progression vers un myélome multiple ou une pathologie apparentée est de 1% par an, les facteurs de risque étant une paraprotéine IgA ou IgM, le pourcentage de plasmocytes dans la moelle osseuse et un rapport sérique des chaînes légères anormal.¹

Myélome multiple

Le myélome multiple représente 10% de toutes les néoplasies malignes hématologiques, avec une incidence de 4,3 pour 100 000 variant avec l'âge, de 1/100 000 entre 40 et 49 ans à 49/100 000 chez les plus de 80 ans. L'âge moyen au diagnostic est de 67 ans et la survie moyenne de cinq ans avec thérapie.^{2,4,5} Le diagnostic repose sur la présence à la biopsie de moelle osseuse de $> 10\%$ des plasmocytes monoclonaux, la présence d'immunoglobuline monoclonale dans le sérum ou l'urine et une atteinte d'organe.^{4,6}

Le pronostic dépend du stade défini selon la classification «*International staging system*» et la détermination d'anomalies cytogénétiques.⁴

Le myélome multiple se caractérise par la possibilité de multiples dysfonctions d'organe (insuffisance rénale, ané-

mie, insuffisance médullaire, syndrome d'hyperviscosité, troubles de la coagulation, complications infectieuses, osseuses (fractures, hypercalcémie, compression médullaire), et neurologiques (neuropathies périphériques, plasmocytomes intracrâniens, atteintes méningées)).

Une atteinte myélomateuse est retrouvée chez plus d'un tiers des patients biopsiés pour une insuffisance rénale inexpliquée.⁵ La moitié des patients avec un diagnostic récent de myélome multiple présentent une insuffisance rénale. Celle-ci est sévère (créatinine sérique > 153 $\mu\text{mol/l}$) dans près d'un cas sur cinq. Une protéinurie est présente dans 80% des cas. Elle peut être très importante (> 10 g/j) et consiste la plupart du temps en chaînes légères.⁵

La délimitation des pathologies MGUS, myélome indolent (*smoldering myeloma*) et myélome symptomatique n'est pas toujours aisée et la présence d'une atteinte rénale peut préciser le diagnostic, le pronostic et la prise en charge thérapeutique.

Macroglobulinémie de Waldenström

La macroglobulinémie de Waldenström représente 1% à 2% des néoplasies hématologiques. Elle associe une prolifération lympho-plasmocytaire et la production d'une paraprotéine IgM et se différencie du myélome multiple à IgM par l'absence de lésions osseuses lytiques et par une morphologie distincte des plasmocytes. Les patients avec une MGUS ont 45 fois plus de risques de développer cette pathologie que la population normale. La prolifération clonale prédomine dans la moelle mais peut aussi atteindre le foie, la rate et les ganglions lymphatiques. La présence d'une paraprotéine IgM de grande taille provoque, dans certains cas, une hyperviscosité, une augmentation des résistances vasculaires et de la quantité de plasma en raison de l'accroissement de la pression osmotique, et des réactions auto-immunes. Des manifestations hématologiques (saignements, anémie hémolytique chronique) neurologiques, oculaires et cardiovasculaires sont fréquentes. Chez 20% des patients, l'immunoglobuline M monoclonale est une cryoglobuline. La déposition d'IgM dans les tissus provoque une amyloïdose touchant le cœur, les systèmes nerveux périphériques, le rein, le foie et le poumon. L'atteinte rénale est rare et résulte de dépôts glomérulaires qui induisent une insuffisance rénale chronique accompagnée d'une protéinurie.⁷

MYÉLOME MULTIPLE ET ATTEINTES RÉNALES

Le dépôt des chaînes légères dans le parenchyme rénal est très souvent observé dans le cadre d'un myélome multiple et nous allons donc principalement évoquer les atteintes rénales liées à cette pathologie.

En l'absence de pathologie, les plasmocytes produisent un faible excès de chaînes légères circulantes ($\kappa > \lambda$). Celles-ci sont filtrées librement par le glomérule puis atteignent le tubule proximal où elles sont catabolisées. Les chaînes légères sont endocytosées par les cellules tubulaires proximales. Elles sont ensuite dégradées dans les lysosomes. Il n'y a pas normalement d'accumulation.^{5,6,8}

Comme le flux plasmatique rénal représente 20% du flux plasmatique total, le glomérule est exposé directement à

l'excès de protéines plasmatiques. Celles-ci peuvent, selon leur taille, leur charge et leurs propriétés physico-chimiques, être soit filtrées dans les urines ou se déposer au niveau du glomérule. Dans le premier cas, une atteinte tubulaire, qui constitue la majorité des atteintes liées à une paraprotéine, va prédominer et dans la seconde situation, l'atteinte sera principalement glomérulaire.

Le type d'atteinte rénale dans le myélome multiple semble donc être déterminé par les caractéristiques physico-chimiques des immunoglobulines (type de mutation). La cause de l'atteinte rénale ne peut être déterminée que par une biopsie rénale. Différentes techniques, comme l'utilisation d'anticorps pour les chaînes légères kappa et lambda, ou l'*immunogold-labeling* au niveau ultrastructural, permettent de mieux caractériser les résultats de la biopsie.

Rein myélomateux (*cast nephropathy*)

Physiopathologie

Lorsque l'excès de production des chaînes légères dépasse la capacité des cellules tubulaires proximales à les cataboliser, celles-ci atteignent le tubule distal où elles se lient avec la protéine de Tamm-Horsfall produite dans la partie ascendante de l'anse de Henle. Des rouleaux vont se former, provoquant une obstruction du tubule distal et de l'anse ascendante de Henle. L'obstruction augmente la pression intraluminaire et diminue la filtration glomérulaire altérant encore plus la fonction rénale.

Par ailleurs, l'endocytose des chaînes légères induit une nécrose tubulaire par un mécanisme encore mal compris ainsi que la production de cytokines pro-inflammatoires (IL-6, IL-8, TNF α) et une infiltration par les cellules inflammatoires. Celles-ci produisent des métallo-protéinases et du TGF- β , et par la suite, une fibrose du parenchyme avoisinant s'installe, qui mène à l'insuffisance rénale chronique.⁸

Présentation clinique

L'insuffisance rénale peut être sévère. Dans 50% des cas il s'agit d'une atteinte aiguë avec un facteur précipitant comme une déshydratation, une hypercalcémie, une infection, ou l'usage de diurétique (furosémide), de produits de contraste ou d'AINS.^{5,8} Les patients présentent tous une protéinurie, qui est d'ordre néphrotique dans 10% des cas. Le risque de développer une insuffisance rénale aiguë de ce type augmente avec l'importance de l'excrétion urinaire de chaînes légères (16% < 1 g/j, 47% 1-10 g/j, 63% > 10 g/j) mais n'est pas associé au type de chaînes légères.⁵ Si la présentation clinique est typique, une biopsie rénale n'est pas toujours nécessaire.

Biopsie

Le diagnostic repose sur la mise en évidence de matériel éosinophile dans les néphrons distaux constitués de rouleaux tubulaires constitués de chaînes légères d'immunoglobulines et de protéine de Tamm-Horsfall (figure 1).^{5,9} Ceux-ci sont souvent entourés de macrophages et de cellules géantes et sont associés à des ruptures tubulaires causant une néphrite interstitielle. La corrélation entre la sévérité de l'atteinte rénale et l'importance des rouleaux reste controversée. L'atteinte rénale est en revanche bien

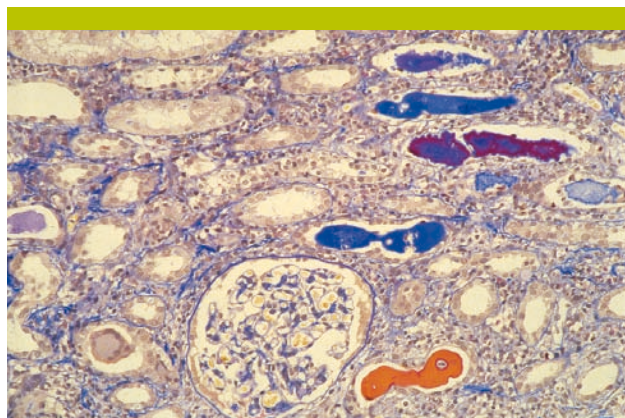


Figure 1. Rein myélomateux

Au sein des tubes se trouvent des cylindres denses, polychromatiques à la coloration trichrome, aux contours nets et anguleux, parfois fracturés, entourés de cellules inflammatoires macrophagiques, de polynucléaires ou de cellules épithéliales desquâmées. L'interstice contient un infiltrat lymphocytaire et macrophagique réactionnel.

corrélée au degré d'atrophie tubulaire et de fibrose interstitielle.⁵

Maladie de dépôt des immunoglobulines monoclonales (figure 2)

Un insuffisant rénal sur quatre atteint de myélome multiple se présente avec une maladie de dépôt des immunoglobulines monoclonales (*Light chain deposition disease* – LCDD). La grande majorité des patients présente une déposition unique de chaînes légères mais des chaînes lourdes peuvent se retrouver dans ces dépôts. 21% des patients ont un rein myélomateux (*cast nephropathy*) concomitant.⁶

Physiopathologie

Cette pathologie se développe par l'action d'immunoglobulines monoclonales qui ont des propriétés fibrogéniques en interagissant avec les cellules mésangiales.

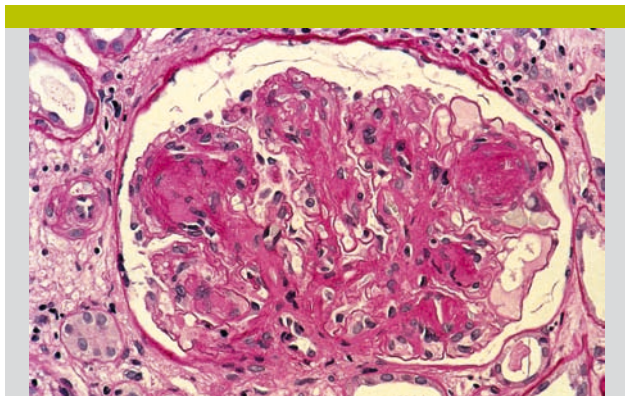


Figure 2. Maladie de dépôt des immunoglobulines monoclonales

Le glomérule présente un élargissement nodulaire des aires mésangiales, positif au PAS, avec refoulement des noyaux des cellules mésangiales en périphérie. Les membranes basales glomérulaires sont d'épaisseur normale, et les capillaires sont repoussés en périphérie des nodules et prennent parfois un aspect anévrysmal.



Celles-ci vont donc former des dépôts fibrotiques dans la matrice mésangiale.

Présentation clinique

Une insuffisance rénale (créatinémie supérieure à 115 $\mu\text{mol/l}$) est quasiment toujours présente et d'apparition aiguë chez 52% des patients.¹⁰ Une protéinurie ($> 1 \text{ g/j}$) se voit également chez l'immense majorité des patients. Elle peut être d'ordre néphrotique chez 40% d'entre eux. La fonction rénale peut se détériorer rapidement. Les manifestations extrarénales (cardiaques, hépatiques, gastro-intestinales ou neurologiques) sont présentes chez plus d'un tiers des patients.¹⁰

Biopsie

Des dépôts de structures non fibrillaires mais granulaires sont retrouvés dans le mésangium et la membrane basale (figure 2). Cette glomérulosclérose de type nodulaire peut ressembler aux lésions diabétiques ou à celles des glomérulonéphrites membrano-prolifératives de type II. Les dépôts ne sont pas mis en évidence par la coloration rouge Congo. L'immunofluorescence révèle des dépôts linaires de chaînes légères monoclonales dans l'espace péri-tubulaire, la membrane basale, le mésangium, la capsule de Bowman, les structures vasculaires et dans l'interstice. Dans 70 à 80% des cas, il s'agit de chaînes légères kappa. Une fibrose interstitielle est toujours présente.

Amyloïdose AL

L'amyloïdose AL est présente chez 30% des patients atteints de myélome.

Physiopathologie

Elle se caractérise par la déposition de structures fibrillaires correspondant aux fragments N-terminal des régions variables des chaînes légères (type lambda dans 80% des cas). Cependant, dans de rares cas, il peut s'agir de chaînes lourdes d'IgG ou IgM. Les structures fibrillaires se forment lors de la dégradation des chaînes lourdes ou légères par les lysosomes des cellules mésangiales et des macrophages. Seules certaines séquences anormales des chaînes ont cette propriété de former ces fibrilles qui vont évoluer en dépôts d'amyloïde.

Manifestation clinique

En plus des reins, l'amyloïdose peut affecter le cœur, les systèmes digestif et nerveux, ainsi que les téguments. Les principales manifestations cliniques au niveau rénal sont une protéinurie (80% des patients), qui est fréquemment néphrotique, et une insuffisance rénale d'évolution chronique (50% des cas). La survie moyenne des patients avec un syndrome néphrotique dû à l'amyloïdose AL est de seize mois et les facteurs de moins bon pronostic sont l'insuffisance rénale, une atteinte due aux chaînes légères lambda plutôt que kappa et l'insuffisance cardiaque due à l'amyloïdose. En présence de ce dernier facteur, la survie est inférieure à six mois. Le diagnostic se fait dans 90% des cas par biopsie de graisse sous-cutanée combinée à celle de la moelle osseuse. Si ces examens sont négatifs, une biopsie rénale peut s'avérer nécessaire.

Biopsie

Ces dépôts peuvent se retrouver dans toutes les parties du rein mais prédominent dans les glomérules (mésangium et membrane basale) et sont mis en évidence sur la biopsie par une coloration rouge Congo (figure 3). Dans 5-10% des cas, l'atteinte est surtout vasculaire, conduisant

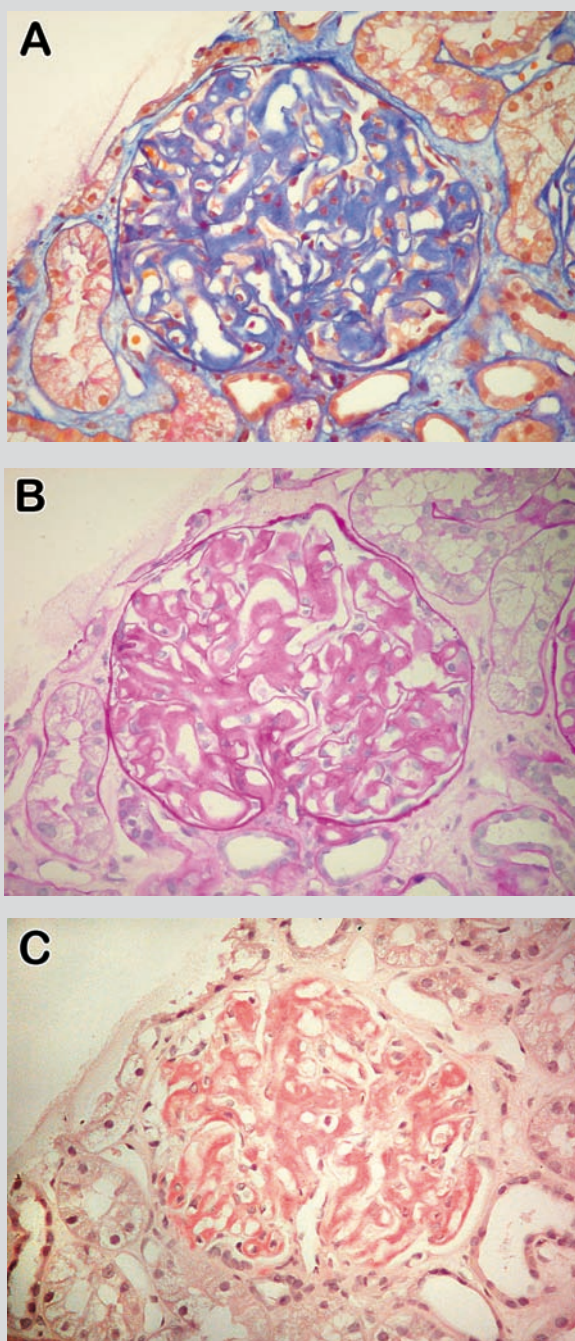


Figure 3. Amyloïdose AL

On note un élargissement des aires mésangiales et un épaississement des membranes basales glomérulaires par des dépôts amorphes, positifs au trichrome (A), au PAS (B) et surtout à la coloration rouge Congo (C), qui confirme le diagnostic d'amyloïdose. Les dépôts le long des membranes basales sont endo-membraneux; dans d'autres cas, ils peuvent se situer sur le versant externe et prendre un aspect «peigné».



à une insuffisance rénale. A la coloration rouge Congo, il n'est pas possible de distinguer entre des dépôts d'amyloïdose AL et ceux liés à une amyloïdose héréditaire ou à une amyloïdose secondaire à une inflammation chronique (type AA). La microscopie par fluorescence avec des anticorps antichaînes légères kappa ou lambda est donc nécessaire mais a un taux important de faux négatifs (jusqu'à 35%). Un résultat négatif n'exclut donc pas une amyloïdose AL.^{5,8}

Atteintes tubulaires

Le syndrome de Fanconi acquis est la manifestation clinique d'une atteinte tubulaire proximale. Il s'agit d'un défaut de réabsorption des tubules proximaux entraînant une glucosurie, une amino-acidurie, une hypouricémie, une hypophosphatémie et une acidose tubulaire rénale proximale.

Physiopathologie

L'atteinte tubulaire résulte de l'accumulation de chaînes légères la plupart du temps de type kappa incomplètement digérées et formant des inclusions avec des cristaux dans les cellules tubulaires proximales et ces inclusions vont interférer avec les transporteurs membranaires. Lorsque ces patients sont biopsiés, une atteinte interstitielle est souvent constatée.⁹ Dans 27% des cas, l'atteinte tubulaire proximale est associée à un rein de myélome.¹¹

Dans de rares cas, l'atteinte tubulaire interférant avec les mécanismes de transport a lieu dans le tubule distal, ce qui peut entraîner une acidose tubulaire distale.

L'hypercalcémie, fréquente lors de lésions osseuses dues au myélome, peut également provoquer une tubulopathie distale. La polyurie provoquée par l'hypercalcémie peut engendrer une hypovolémie relative et conduire à une nécrose tubulaire aiguë et une formation de calcifications intratubulaires.

Manifestation clinique

Les patients sont généralement asymptomatiques mais peuvent présenter des douleurs osseuses liées à une ostéoporose ou à une insuffisance rénale. Il faut donc rechercher et évoquer ce diagnostic en présence de ces anomalies.

TRAITEMENT

Mesures générales

L'hydratation, l'alcalinisation des urines, l'arrêt des médicaments néphrotoxiques, l'évitement des produits de contraste et des diurétiques de type furosémide favorisant la formation de rouleaux, font partie des mesures à prendre pour prévenir, améliorer ou éviter l'aggravation de l'insuffisance rénale. Le traitement de l'hypercalcémie fait partie du traitement symptomatique du myélome multiple. L'initiation rapide d'un traitement du myélome est nécessaire pour les hypercalcémies modérées à sévères.⁸

Les bisphosphonates sont très efficaces dans le traitement des hypercalcémies liées aux néoplasies. Les patients avec insuffisance rénale qui reçoivent des bisphosphonates sont à risque de complications telles que l'hypocal-

cémie, la suppression du *turn-over* osseux, l'inflammation oculaire, l'ostéonécrose de la mâchoire. Au niveau rénal, des aggravations de la fonction rénale par toxicité directe provoquant une nécrose tubulaire aiguë ou par apparition d'une glomérulosclérose segmentaire et focale avec colapsus du flocculus ont été décrites.¹² L'usage des bisphosphonates chez les patients insuffisants rénaux est soumis à controverse, les données étant contradictoires et insuffisantes pour émettre des recommandations sûres. Pour l'instant, ceux-ci sont contre-indiqués dans le traitement des patients avec une insuffisance rénale de stades IV et V. En cas d'insuffisance rénale moins sévère, une utilisation de certains bisphosphonates en adaptant la posologie est possible.¹³

Traitements spécifiques

Echanges plasmatiques

Quelques anciennes études randomisées avaient démontré un bénéfice sur le devenir des patients avec rein de myélome en diminuant rapidement la concentration sérique de chaînes légères par des échanges plasmatiques.^{14,15} Un essai randomisé contrôlé de plus grande ampleur incluant 97 patients avec myélome multiple et insuffisance rénale aiguë (IRA) n'a pas montré de bénéfice significatif de cette technique.¹⁵ Les patients n'ayant pas eu de biopsie systématique dans cette étude, l'effet des échanges plasmatiques a peut-être été amoindri par une hétérogénéité des atteintes rénales dans ce collectif.⁸ Ce traitement est actuellement recommandé chez les patients en IRA mais avec diurèse conservée en association avec une hydratation importante et une chimiothérapie.^{8,9}

Hémodialyse quotidienne avec filtre à haute perméabilité

L'utilisation de filtres de dialyse à haute perméabilité durant des séances de dialyse est une autre possibilité thérapeutique. Une réduction rapide de 50% du taux sérique de chaînes légères augmenterait les chances de récupération de la fonction rénale et cette technique serait aussi ou plus efficace que les échanges plasmatiques.¹⁶ Le manque de données et le prix prohibitif des filtres sont les freins actuels à la diffusion à plus large échelle de ce traitement.

Chimiothérapie et transplantation de cellules souches autologues

Un traitement par transplantation de cellules souches autologues est proposé aux patients s'ils remplissent certains critères d'éligibilité (âge, absence de comorbidités et bon état général).⁶ En cas d'éligibilité, un traitement d'induction de deux à quatre cycles de chimiothérapie est administré avant la récolte de cellules souches. Actuellement, les traitements d'induction sont généralement des associations de dexaméthasone avec la thalidomide, le bortézomib ou le lénalidomide.

La transplantation des cellules souches autologues est associée avec une chimiothérapie comprenant des hautes doses de melphalan (140-200 mg/m²). Ce traitement lourd et grevé d'une importante morbidité produit souvent des rémissions prolongées. Son utilisation n'est pas contre-



indiquée mais limitée dans l'insuffisance rénale en raison d'une augmentation de la myélo-toxicité du melphalan. La présence d'une insuffisance rénale n'affecte pas la réponse au traitement et la durée de la rémission mais augmente la mortalité précoce liée au traitement (6% lors de la première greffe et 13% lors d'une deuxième transplantation).⁶

En cas de non-éligibilité pour une transplantation de cellules souches autologues, les traitements de melphalan/prednisone en association avec le bortézomib, la thalidomide ou le lénalidomide devraient être préférés en raison de leur plus grande efficacité. Cependant, leur toxicité (thromboses veineuses, polyneuropathies) peut limiter leur utilisation, en particulier chez les patients avec une atteinte rénale.

Les nouveaux agents thérapeutiques et leur utilisation dans l'insuffisance rénale

Bortézomib (Velcade)

Le bortézomib est un inhibiteur spécifique du protéasome 26S. Sa pharmacocinétique est indépendante de la clairance rénale et la dose ne doit pas être adaptée mais elle doit être administrée après la dialyse.

La réponse au traitement est de 25 à 30% et a lieu typiquement au cours des deux premiers cycles de traitement. Sa toxicité (symptômes gastro-intestinaux, neuropathie périphérique et asthénie) n'est pas augmentée chez les patients avec une fonction rénale anormale.^{6,8}

Le bortézomib réduit rapidement le taux de chaînes légères monoclonales et semblerait diminuer l'inflammation au niveau du parenchyme rénal par son action inhibitrice sur le facteur nucléaire kappa B. Celui-ci est activé dans les cellules tubulaires des patients présentant une protéinurie. L'association de bortézomib avec d'autres agents thérapeutiques tels que la doxorubicine et la dexaméthasone permettrait une bonne récupération de la fonction rénale chez 50% des malades.⁸

Thalidomide (Thalidomide Pharmion)

Cet agent a des propriétés antiangiogéniques, stimule les cellules T et NK (*natural killer*) et interfère avec l'action de plusieurs cytokines. Il inhibe les facteurs de croissance tels que l'IL-6, le TNF α , diminue l'adhésion des cellules myélomateuses et l'action du facteur de croissance endothélial.⁶

L'efficacité est similaire chez les patients insuffisants rénaux. Une fréquence augmentée de complications (neuropathie sévère, bradycardie, constipation, asthénie) est constatée en cas d'insuffisance rénale sévère (créatinine sérique ≥ 265 mmol/l). Quelques rapports de cas suggèrent une association avec des hyperkaliémies sévères et une augmentation de la néphrotoxicité des aminoglycosides.⁸

Lénalidomide (Revlimid)

Cet analogue de la thalidomide a un mécanisme d'action similaire. L'élimination est majoritairement rénale. Peu de données existent sur son utilisation dans l'insuffisance rénale. Sur la base d'une étude pharmacocinétique effectuée sur 30 patients avec altération de la fonction rénale, la dose devrait être adaptée en fonction de la clairance de

la créatinine. La posologie quotidienne du lénalidomide devrait être diminuée de 10 mg pour une clairance entre 30-50 ml/min, de 15 mg pour une clairance < 30 ml/min et l'administration réduite à 15 mg 3 x/semaine chez les patients dialysés.⁸

PRONOSTIC DES PATIENTS EN DIALYSE DUE AU MYÉLOME MULTIPLE

Les patients présentant un rein de myélome sont, dans deux tiers des cas, en dialyse trois mois après leur IRA et la mortalité à un an est de 49%. Chez les patients avec maladie de déposition de chaînes légères, la survie rénale moyenne est de trois ans, mais 33% des patients sont en insuffisance rénale terminale à six mois et 60% à quatre ans. Dans l'atteinte de type amyloïdose AL, quinze mois constituent le temps médian entre le diagnostic et la nécessité d'une dialyse. La mortalité en dialyse est très élevée chez les patients atteints d'amyloïdose (44% à un an).¹⁰ Globalement, la dialyse péritonéale et l'hémodialyse sont équivalentes en termes de survie. La médiane de survie est d'environ deux ans et, globalement, les patients avec un myélome multiple en dialyse ont un risque relatif de décès 2,5 fois plus élevé que celui des autres patients dialysés.

La réponse à la chimiothérapie est de 40 à 60% chez les patients avec insuffisance rénale dialysée. La fonction rénale récupère dans 20 à 60% des cas. Cette récupération est observée chez la moitié des patients avec une créatinine de base < 350 mmol/l et dans $< 10\%$ des patients avec une créatinine sérique supérieure à cette valeur. Lors de récupération, le pronostic de survie devient identique aux patients sans atteinte rénale.

Les autres facteurs favorisant une récupération de la fonction rénale sont une fonction rénale préalable normale, une excrétion urinaire de protéine < 1 g/j, une calcémie sérique corrigée $< 2,88$ mmol/l (11,5 mg/dl), la présence de facteurs précipitants et un traitement précoce et agressif.^{8,9}

CONCLUSION

L'atteinte rénale dans le myélome multiple est fréquente. Elle constitue souvent l'atteinte d'organe la plus précoce dans cette maladie et conditionne son pronostic. Par ailleurs, plus le diagnostic et donc le traitement sont précoces, meilleurs sont le pronostic rénal et par conséquent la durée de la survie. Il est donc important de rechercher activement la maladie en présence d'une insuffisance rénale (quelle que soit son degré) et/ou d'une protéinurie importante ou inexpliquée notamment en référant le patient pour une biopsie rénale.

Le recours à la dialyse chez ces patients se justifie au vu d'une survie moyenne et d'une qualité de vie correcte dans la majorité des cas. Les agents thérapeutiques les plus récents semblent améliorer le pronostic et deviennent des agents thérapeutiques de premier choix chez les patients avec myélome et insuffisance rénale terminale bien que les données concernant leur toxicité soient encore fragmentaires dans cette population. ■



Implication pratique

- La recherche d'une paraprotéine doit être effectuée en présence d'une insuffisance rénale ou d'une protéinurie importante d'étiologie peu claire

Bibliographie

- 1 Cook L, Macdonald DH. Management of paraproteinaemia. *Postgrad Med J* 2007;83:217-23.
- 2 Pratt G. The evolving use of serum free light chain assays in haematology. *Br J Haematol* 2008;141:413-22.
- 3 Katzmán JA, Dispenzieri A, Kyle RA, et al. Elimination of the need for urine studies in the screening algorithm for monoclonal gammopathies by using serum immunofixation and free light chain assays. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1575-8.
- 4 Singhal S, Mehta J. Multiple myeloma. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1322-30.
- 5 * Korbet SM, Schwartz MM. Multiple myeloma. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2533-45.
- 6 Palumbo A, Rajkumar SV. Treatment of newly diagnosed myeloma. *Leukemia* 2009;23:449-56.
- 7 Vijay A, Gertz MA. Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood* 2007;109:5096-103.
- 8 Dimopoulos MA, Kastritis E, Rosinol L, Blade J, Ludwig H. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia* 2008;22:1485-93.
- 9 Blade J, Rosinol L. Complications of multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007;21:1231-46, xi.
- 10 Pozzi C, D'Amico M, Fogazzi GB, et al. Light chain deposition disease with renal involvement: Clinical characteristics and prognostic factors. *Am J Kidney Dis* 2003;42:1154-63.
- 11 Hashimoto T, Arakawa K, Ohta Y, et al. Acquired Fanconi syndrome with osteomalacia secondary to monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Intern Med* 2007;46:241-5.
- 12 Jotterand V, Moll S, Martin PY, Saudan P. Bisphosphonate-induced collapsing focal segmental glomerulosclerosis; two clinical cases and literature review. *Nephrol Ther* 2009;5:134-8.
- 13 Courtney AE, Maxwell AP. Chronic kidney disease and bisphosphonate treatment: Are prescribing guidelines unnecessarily restrictive? *Postgrad Med J* 2009;85:327-30.
- 14 Zucchelli P, Pasquali S, Cagnoli L, Ferrari G. Controlled plasma exchange trial in acute renal failure due to multiple myeloma. *Kidney Int* 1988;33:1175-80.
- 15 * Clark WF, Stewart AK, Rock GA, et al. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2005;143:777-84.
- 16 Hutchison CA, Bradwell AR, Cook M, et al. Treatment of acute renal failure secondary to multiple myeloma with chemotherapy and extended high cut-off hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:745-54.

* à lire

** à lire absolument