



Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2024

THESE

**POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 25 novembre 2016)**

présentée et soutenue publiquement
le 30 octobre 2024 à Poitiers
par David Lieurain

Syndrome néphrotique secondaire aux glomérulonéphrites extra-membraneuses, lésions glomérulaires minimales ou hyalinoses segmentaires et focales au cours des hémopathies plasmocytaires et lymphocytaires B : étude de 16 cas

COMPOSITION DU JURY

Président :

Monsieur le Professeur Jean-Michel GOUJON

Membres :

Madame le Docteur Cécile TOMOWIAK

Monsieur le Docteur Clément BEUVON

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Frank BRIDOUX



LISTE DES ENSEIGNANTS

Année universitaire 2023 – 2024

SECTION MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY Marion, santé publique – Référente égalité-diversité
- BINET Aurélien, chirurgie infantile
- BOISSON Matthieu, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- BOULETI Claire, cardiologie
- BOURMEYSTER Nicolas, biochimie et biologie moléculaire
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie-virologie
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- COUDROY Rémi, médecine intensive-réanimation – **Asseseur 2nd cycle**
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DONATINI Gianluca, chirurgie viscérale et digestive
- DROUOT Xavier, physiologie – **Asseseur recherche**
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie – **Asseseur 2nd cycle, stages hospitaliers**
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GARCIA Rodrigue, cardiologie
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- ISAMBERT Nicolas, cancérologie
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (*en disponibilité*)
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie – **Asseseur 1^{er} cycle**
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jiad, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, médecine d'urgence
- NASR Nathalie, neurologie
- NEAU Jean-Philippe, neurologie – **Asseseur pédagogique médecine**
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie – Doyen, Directeur de la section médecine
- PELLERIN Luc, biologie cellulaire
- PERAULT-POCHAT Marie-Christine, pharmacologie clinique

- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire – **Asseseur L.AS et 1^{er} cycle**
- PERRAUD CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- PUYADE Mathieu, médecine interne
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, gastro-entérologie, hépatologie – **Asseseur 3^e cycle**
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie – **Asseseur 1^e cycle**
- THILLE Arnaud, médecine intensive-réanimation – **asseseur 1^{er} cycle stages hospitaliers**
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALLAIN Géraldine, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (*en mission 1 an à/c 01/11/2022*)
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (*en détachement*)
- BILAN Frédéric, génétique
- BRUNET Kévin, parasitologie et mycologie
- CAYSSIALS Emilie, hématologie
- CREMNITER Julie, bactériologie-virologie
- DIAZ Véronique, physiologie – Référente relations internationales
- EGLOFF Matthieu, histologie, embryologie et cytogénétique
- EVRARD Camille, cancérologie
- GACHON Bertrand, gynécologie-obstétrique (*en dispo 2 ans à/c du 31/07/2022*)
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie (*absente jusqu'au 29/12/2023*)
- GUENEZAN Jérémy, médecine d'urgence
- HARIKA-GERMANEAU Ghina, psychiatrie d'adultes
- JAVAUGUE Vincent, néphrologie
- JUTANT Etienne-Marie, pneumologie
- KERFORNE Thomas, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire (*en mission 1 an à/c 01/11/2022*)
- LAFAY-CHEBASSIER Claire, pharmacologie clinique
- LIUU Evelyne, gériatrie – **asseseur 1^{er} cycle stages hospitaliers**
- MARTIN Mickaël, médecine interne – **Asseseur 2nd cycle**
- MASSON REGNAULT Marie, dermato-vénérologie
- PALAZZO Paola, neurologie (*en dispo 5 ans à/c du 01/07/2020*)
- PICHON Maxime, bactériologie-virologie
- PIZZOFERRATO Anne-Cécile, gynécologie-obstétrique

- RANDRIAN Violaine, gastro-entérologie, hépatologie
- SAPANET Michel, médecine légale
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire
- VALLEE Maxime, urologie

Maître de Conférences des universités de médecine générale

- MIGNOT Stéphanie

Professeur associé des universités des disciplines médicales

- FRAT Jean-Pierre, médecine intensive-réanimation

Professeur associé des universités des disciplines odontologiques

- FLORENTIN Franck, réhabilitation orale

Professeurs associés de médecine générale

- ARCHAMBAULT Pierrick
- AUDIER Pascal
- BIRAULT François
- BRABANT Yann
- FRECHE Bernard

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Régis
- BONNET Christophe
- DU BREUILLAC Jean
- FORGEOT Raphaële
- JEDAT Vincent

Professeurs émérites

- BINDER Philippe, médecine générale (08/2028)
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie (08/2028)
- GIL Roger, neurologie (08/2026)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2026)
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale (08/2025)
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire (08/2028)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (08/2026)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2024)
- ROBERT René, médecine intensive-réanimation (30/11/2024)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2026)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ALLAL Joseph, thérapeutique (ex-émérite)
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CARRETIER Michel, chirurgie viscérale et digestive (ex-émérite)
- CASTEL Olivier, bactériologie-virologie ; hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)

- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- EUGENE Michel, physiologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GILBERT-DUSSARDIER Brigitte, génétique
- GOMES DA CUNHA José, médecine générale (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- HERPIN Daniel, cardiologie (ex-émérite)
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie viscérale et digestive
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (ex-émérite)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- POURRAT Olivier, médecine interne (ex-émérite)
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (ex-émérite)
- TOURANI Jean-Marc, oncologie
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

SECTION PHARMACIE

Professeurs des universités-praticiens hospitaliers

- DUPUIS Antoine, pharmacie clinique – **Assesseur pédagogique pharmacie**
- FOUCHER Yohann, biostatistiques
- GREGOIRE Nicolas, pharmacologie et pharmacométrie
- MARCHAND Sandrine, pharmacologie, pharmacocinétique
- RAGOT Stéphanie, santé publique

Professeurs des universités

- BODET Charles, microbiologie
- CARATO Pascal, chimie thérapeutique
- FAUCONNEAU Bernard, toxicologie
- FAVOT-LAFORGE Laure, biologie cellulaire et moléculaire
- GUILLARD Jérôme, pharmacochimie
- IMBERT Christine, parasitologie et mycologie médicale
- OLIVIER Jean-Christophe, pharmacie galénique, biopharmacie et pharmacie industrielle – **réfèrent relations internationales**
- PAGE Guylène, biologie cellulaire, biothérapeutiques
- PAIN Stéphanie, toxicologie
- SARROUILHE Denis, physiologie humaine – **Directeur de la section pharmacie**

Maîtres de conférences des universités-praticiens hospitaliers

- BARRA Anne, immuno-hématologie
- BINSON Guillaume, pharmacie clinique – **encadrement stages hospitaliers**
- THEVENOT Sarah, hygiène, hydrologie et environnement – **encadrement stages hospitaliers**

Maîtres de conférences

- BARRIER Laurence, biochimie générale et clinique
- BON Delphine, biophysique
- BRILLAULT Julien, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, microbiologie (HDR)
- CHAUZY Alexia, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, chimie analytique
- DELAGE Jacques, biomathématiques, biophysique
- GIRARDOT Marion, biologie végétale et pharmacognosie
- INGRAND Sabrina, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, pharmacochimie (HDR)
- PINET Caroline, physiologie, anatomie humaine
- RIOUX-BILAN Agnès, biochimie – **Référente CNAES – Responsable du dispositif COME'in – référente égalité-diversité**
- TEWES Frédéric, chimie et pharmacotechnie (HDR)
- THOREAU Vincent, biologie cellulaire et moléculaire
- WAHL Anne, phytothérapie, herborisation, aromathérapie

Maîtres de conférences associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

A.T.E.R. (attaché temporaire d'enseignement et de recherche)

- ARANZANA-CLIMENT Vincent, pharmacologie
- KAOUAH Zahyra, bactériologie
- MOLINA PENA Rodolfo, pharmacie galénique

Professeur émérite

- COUET William, pharmacie clinique (08/2028)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- BARTHES Danièle, chimie analytique (directrice honoraire)
- BAUDRY Michel, physiologie (directeur honoraire)
- BOURIANNES Joëlle, physiologie
- BRISSON Anne-Marie, chimie thérapeutique-pharmacocinétique
- COURTOIS Philippe, pharmacie clinique-pharmacodynamie (directeur honoraire)
- DE SCHEEMAERKER Henri, botanique et cryptogamie
- FOURTILLAN Jean-Bernard, pharmacologie et pharmacocinétique
- GIRAUD Jean-Jacques, chimie analytique
- GUERIN René, biophysique
- HERISSE Jacques, biologie moléculaire
- HUSSAIN Didja, pharmacie galénique
- JANVIER Blandine, bactériologie, virologie et parasitologie
- JOUANNETAUD Marie-Paule, chimie thérapeutique (directrice honoraire)
- LEVESQUE Joël, pharmacognosie
- MAISSIAT Renée, biologie cellulaire et moléculaire
- METTEY Yvette, chimie organique
- PARIAT Claudine, pharmacodynamie
- RABOUAN Sylvie, chimie physique, chimie analytique
- SEGUIN François, biophysique, biomathématiques (directeur honoraire)
- VANTELON Nadine, biochimie
- VIOSSAT Bernard, chimie générale et minérale

CENTRE DE FORMATION UNIVERSITAIRE EN ORTHOPHONIE (C.F.U.O.)

- GICQUEL Ludovic, PU-PH, **directeur du C.F.U.O.**
- VERON-DELOR Lauriane, maître de conférences en psychologie

ENSEIGNEMENT DE L'ANGLAIS

- DEBAIL Didier, professeur certifié

CORRESPONDANTS HANDICAP

- Pr PERDRISOT Rémy, section médecine
- Dr RIOUX-BILAN Agnès, section pharmacie

Remerciements

A Monsieur le Professeur Jean-Michel GOUJON,

Vous me faites l'honneur d'être le Président du jury.

Je vous prie de trouver ici l'expression de mes sentiments respectueux. Je vous remercie pour la bienveillance et la passion avec lesquelles vous prenez le temps de transmettre votre savoir.

A Monsieur le Professeur Frank BRIDOUX, directeur de thèse,

Je vous remercie d'avoir encadré ce travail.

Je vous remercie également pour l'excellence et la limpidité de votre enseignement, ainsi que pour votre conception passionnée, artistique et rare de la médecine.

Je tiens à vous exprimer ici ma profonde gratitude.

A Madame le Docteur Cécile TOMOWIAK,

Tu me fais l'honneur d'être membre du jury. Je tiens à te remercier sincèrement pour la rigueur, la disponibilité et la bienveillance dont tu fais preuve dans ton exercice. Tu as largement contribué à développer mon attrait pour l'hématologie. Ce travail n'aurait probablement jamais vu le jour sans toi.

A Monsieur le Docteur Clément BEUVON,

Tu me fais le grand plaisir d'accepter de juger ce travail. Ton engagement, ton sens du détail, ta curiosité intellectuelle et ta bonne humeur sont une source d'inspiration pour moi. Tu m'as beaucoup apporté.

Je tiens à remercier ceux qui m'ont permis d'écrire cet article : les services de néphrologie, d'hématologie et d'anatomopathologie des centres hospitaliers d'Henri Mondor, de Metz, de Limoges, de Brive, de La Louvière à Lille, de La Rochelle, de Quimper, d'Angers, de Lyon Sud, de Roubaix, de Saint-Etienne, de Pau, de Genève et de Poitiers.

Au service de néphrologie de Poitiers,

A Frank Bridoux, Antoine Thierry, Marc, Estelle, Vincent, pour la richesse de vos connaissances et la clarté avec laquelle vous les transmettez.

A Laure et Florent, pour votre gentillesse, votre pragmatisme et votre exemplarité. Vous êtes de véritables modèles à suivre pour moi.

A Cécile et Romain, DJ, puis chefs de pique-nique, c'est vous qui m'avez permis de voir pour la première fois des urines en phase, un diagnostic d'amylose AL, une reprise de fonction immédiate post-greffe, et j'en passe. C'est vous qui m'avez fait découvrir en premier la beauté de la néphrologie. Merci pour tout.

A Simo et Etienne, pour ce voyage passionnant au pays des Kt/V, des fistules dysfonctionnelles et des amputations.

A Clémence (collègue de bouinage), aux 2 inséparables Bouliche (le couteau-suisse vendéen) et Charles (entre rires aux éclats et paisibilité), c'est un régal de bosser à vos côtés, toujours dans la rigolade ! A Lila, Aurore, Gonçalo, Eytan, Aurélie, Théo, Adrien, pour tous ces moments passés ensemble !

Aux équipes paramédicales de l'hospit (Chacha, Julie, Amand', Marie-Laure, Sandrine, Séverine, Ouarda, Sylvain, Anna, Sophie, Céline, Sylvain, Elisabeth, Christelle et les autres), de la dialyse (Jeanne, Wendy, Damien, Mumu, Manu, Cécile, Adeline, Louise, Marie, Julie, Sandrine, Karine, Pierre-Yves, Sabrina, les Nathalie, Julien, Babeth et les autres), de l'HDJ et de la greffe (Marie-Hélène, Valérie, Aurélie, Nathalie, Coralie, Florence et les autres), et aux secrétaires (Sandra, Muriel, Cynthia, Alexandra et Cie). C'est un bonheur de travailler chaque jour à vos côtés.

Au café du matin, moment essentiel et précieux de cohésion.

Au service de médecine interne de Poitiers,

A Pascal Roblot, Mickaël, Mathieu, pour votre encadrement. A Luminita et Cédric, pour avoir accompagné mes débuts au CHU. A Odile et Frédérique, les piliers de l'hospit, pour votre rigueur. A Justine, JP et Clément, pour votre curiosité intellectuelle et votre investissement total. Aux CCA de l'ambiance, Mylène et Florent, pour tous les moments passés à vos côtés, dans et en dehors des murs de l'hôpital. Aux paramed et aux secrétaires pour votre bonne humeur et votre efficacité, avec une pensée toute particulière pour l'équipe du H8B (Mado, Solène et Cie). Aux collègues de DES (Mathieu, Audrey, Virgile, Hugo, Alexandre, Rémi, Agathe, Clément, Damien, Seb et les autres), vous êtes tous supers ! Aux co-internes du semestre hiver 2023/2024 (Victoria, P-A, Marvin, Elise, Minh, Hugo et Flavien), pour ces franches rigolades, ces nombreux gouters et cette escapade au Pays Basque.

Au service d'hématologie de Poitiers, pour ma première incursion dans la gammopathie monoclonale,

Plus particulièrement à Cécile et Thomas, les chefs d'HDJ, auprès desquels j'ai pu prescrire mes premiers « dara ». A Mathilde, ma co-interne, quelle machine ! Le bureau jaune reste une aberration !

Au service de réanimation médicale de Poitiers, pour ce semestre et ces gardes formatrices, A Arnaud Thille, JPF, Anne, Delphine, Florence, pour leur expérience et leur accessibilité. A Rémi, Sylvain, François, Laura, Etienne, Tony, Jérémy, Maya, Mathilde pour leur bienveillance, leur humour et leur disponibilité. Vous m'avez beaucoup appris. A l'équipe d'internes de choc (Constance, Clara, Mathilde, Garance, Manon, Mélanie, Clémence, Bouliche et Louis), quel plaisir de bosser à vos côtés, de colorier cette fresque, d'oublier de ramener ces pichets et de partager ces nombreux fous rires ! Aux paramed (la liste est trop longue mais vous vous reconnaîtrez), dont l'expérience et la bonne humeur nous ont permis de partager de très beaux moments. On se refait une raclette quand vous voulez !

Au service de maladies infectieuses de Niort, d'avoir guidé mes premiers pas d'internes.

Au service de réanimation d'Angoulême, de m'avoir donné goût à la médecine intensive.

Au service des objets trouvés du CHU de Poitiers, de m'avoir rapporté mon sac « In Tartiflette We Trust » et mon ordinateur, sans lequel je n'aurais pas pu rédiger ces lignes.

Aux Goisiens (Victoire, Cassandre, Léa, Inès, Lolo, Clément, Anath, Benjam, Alexia), nous avons découvert l'internat ensemble, je ne vous oublierai jamais.

Aux colocs du « 260m2 », vous m'avez tous marqué : Benjam (Que retenir entre ton sourire à l'envers, ta relation amour/haine avec les urgentistes, ta passion pour les grosses voitures ? Notre solide amitié probablement, merci d'être là !), Lisa (ta bonne humeur contagieuse, tu me feras toujours rire), Zof (ou « maman », ou « machine de guerre »), Arthur (la force tranquille), la tribu des geekos (Anath, Rémi, Mathieu), Agathe (la cuisto bordélique), Sido, Agnès, Ludmilla et Fred.

Et à tous les autres copains de l'internat (Julie et Gwen, Camille, et Cie) !

Aux VBGE : Tibo, tant de chemin parcouru depuis notre première rencontre, que de fous rires, que d'histoires, il me tarde de refaire du D+ à tes côtés. Edouard, Hasan, les Hugo, Julien, Louis, Matthieu, Nass, vous êtes les meilleurs, changez rien ! Hâte de repartir en vadrouille avec vous !

A Lisa, Romain, Antoine, Bastouille, Maude, Etienne et tous les autres « copains d'avant ».

Au Foyer Georges Bernanos Judo,

A Mikaël, de m'avoir tant appris, de m'avoir accompagné partout, de m'avoir toujours soutenu. A Mr Le Coadou, pour ses blagues, ses tours de magie, sa philosophie, sa vision du judo et du monde. A tous les judokas du club et d'ailleurs.

A ma famille,

A papa et maman, pour votre éducation, votre patience, votre gentillesse, votre sagesse, votre soutien de chaque instant et votre amour sans faille. A mon frère, Gaby, tu es un véritable guerrier du quotidien. A mes tantes, oncles, cousins/cousines, grands-parents, pour tout ce qu'ils m'ont apporté. Mamie Jacqueline, comme papi, quelle force de la nature tu es ! Je te dédie cette thèse.

A Léa, mon rayon de soleil ! Merci pour ta patience et ton soutien sans faille pendant l'écriture de ce travail ! Merci de me faire rire, de me taquiner, de m'apaiser, d'illuminer mes journées. Je t'aime.

A mes surrénales, qui me permettent d'écrire cette dernière ligne malgré la dette de sommeil.

Table des matières

I. Introduction	11
1. Complications rénales des hémopathies lymphoplasmocytaires.....	11
2. Glomérulonéphrite extra-membraneuse et podocytopathies.....	16
2.1. Généralités.....	16
2.1. Formes paranéoplasiques.....	18
3. Objectifs de l'étude.....	19
II. Matériel et méthodes	20
III. Résultats	23
IV. Discussion	42
V. Conclusion	51

Abréviations

AHAI : anémie hémolytique auto-immune
AKIN : acute kidney injury network
ALPS : autoimmune lymphoproliferative syndrom
BJ : Bence-Jones
CC : chimiothérapie ciblant le clone
CKD-EPI : Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé
DICV : déficit immunitaire commun variable
EER : épuration extra-rénale
EPP : électrophorèse des protides plasmatiques
FIAT : fibrose interstitielle et atrophie tubulaire
GEM : glomérulonéphrite extra-membraneuse
GNC3 : glomérulonéphrite à dépôts isolés de C3
GOMMID : glomerulonephritis with organized microtubular monoclonal Ig deposits
GVH : maladie du greffon contre l'hôte
HSF : hyalinose segmentaire et focale
HTA : hypertension artérielle
IF : immunofluorescence
Ig : immunoglobuline
IL : interleukine
IS : traitement immunosuppresseur
iwCLL : International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia
IMWG : International Myeloma World Group
IWWM : International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia
JAK-STAT : Janus kinase-signal transducer and activator of transcription pathway
LDH : lactate déshydrogénase
LGM : lésions glomérulaires minimales
MAT : microangiopathie thrombotique
MBG : membrane basale glomérulaire
MBT : membrane basale tubulaire
ME : microscopie électronique
MGCS : monoclonal gammopathy of clinical significance
MGRS : monoclonal gammopathy of renal significance
MGUS : monoclonal gammopathy of undetermined significance
MO : microscopie optique
MS : maladie stable
NCM : néphropathie à cylindres myélomateux
NELL-1 : Neural epidermal growth factor-like 1 protein
NF-κB : nuclear factor-kappa B
NTA : nécrose tubulaire aiguë
PGNMID : proliferative glomerulonephritis with monoclonal Ig deposits
PLA2R : phospholipase A2 receptor
POEMS : Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal gammopathy, Skin changes
PTI : purpura thrombopénique immunologique
RC : réponse complète
RP : réponse partielle
SHU : syndrome hémolytique et urémique
SN : syndrome néphrotique
SRA : système rénine-angiotensine
THSD7A : thrombospondin type 1 domain containing 7A
VEGF : vascular endothelial growth factor
VGPR : very good partial response
VHB : virus de l'hépatite B
VHC : virus de l'hépatite C
VIH : virus de l'immunodéficience humaine

Introduction

1. Complications rénales des hémopathies lymphoplasmocytaires

Les complications rénales des hémopathies plasmocytaires et lymphocytaires B sont fréquentes. Elles sont liées à 2 mécanismes principaux : masse tumorale ou toxicité rénale de l'immunoglobuline monoclonale sécrétée, parfois intriqués (néphropathie à cylindres myélomateux).¹ Si les néphropathies associées aux Ig monoclonales peuvent s'observer au cours d'hémopathies malignes, elles compliquent le plus souvent un clone de faible masse, correspondant à la définition de la gammopathie monoclonale de signification rénale (acronyme « MGRS » dans la littérature anglo-saxonne).² L'exception est la néphropathie à cylindres myélomateux, qui complique toujours un myélome multiple symptomatique.³ D'autres néphropathies peuvent être observées, comme les glomérulonéphrites extra-membraneuses, les lésions glomérulaires minimales ou la hyalinose segmentaire et focale, dont le mécanisme paranéoplasique est suspecté.⁴⁻³⁷

Atteintes rénales liées à la masse tumorale

Les complications rénales liées à la masse tumorale surviennent toujours dans un contexte d'hémopathie symptomatique. Elles sont principalement obstructives ou tubulo-interstitielles et sont le plus souvent responsables d'une insuffisance rénale aiguë. Elles correspondent plus rarement à une néphropathie glomérulaire.

La compression extrinsèque ou l'engainement des voies excrétrices urinaires par la tumeur (coulées ganglionnaires, localisation extra-ganglionnaire, fibrose rétropéritonéale) peut être responsable d'une insuffisance rénale aiguë obstructive.

Une insuffisance rénale aiguë peut aussi compliquer un syndrome de lyse tumorale (spontanée ou secondaire à la chimiothérapie), un syndrome d'hyperviscosité ou une néphropathie à cylindres myélomateux.³⁸

La néphropathie à cylindres myélomateux est conditionnée par la quantité de sécrétion de chaînes légères (masse tumorale) et par l'affinité du domaine variable de la chaîne légère pathogène pour l'uromoduline. La liaison de la chaîne légère pathogène à l'uromoduline dans la branche ascendante fine de l'anse de Henlé entraîne la formation de cylindres myélomateux, puis une obstruction et une souffrance tubulaire dans le tube contourné distal. D'autres mécanismes médiés par les chaînes légères entrent en jeu : recrutement leucocytaire, stress oxydatif, relargage cytokinique, activation de voies de signalisation inflammatoires (comme NF-κB et JAK-STAT), aggravant les lésions tubulo-interstitielles.

^{3,39,40,41}

Le syndrome d'hyperviscosité peut altérer la perfusion rénale et être à l'origine d'une nécrose tubulaire aiguë ischémique.

L'infiltration tumorale interstitielle est fréquente dans les hémopathies lymphoplasmocytaires, mais est le plus souvent infraclinique, et donc sous-diagnostiquée. Une insuffisance rénale aiguë peut toutefois survenir si l'infiltration est diffuse et bilatérale. Rarement, l'infiltrat peut entraîner une néphrite interstitielle granulomateuse, par réaction locale d'hypersensibilité. Exceptionnellement, l'infiltrat peut être exclusivement intraglomérulaire (dans le lymphome à grandes cellules B intravasculaire typiquement).⁴¹

Dans ces situations, l'indication de traitement est hématologique. Le traitement repose sur une chimiothérapie adaptée au clone sous-jacent, afin de réduire rapidement la masse tumorale (et les lésions rénales qui en résultent).¹ Des techniques d'épuration rapide de l'immunoglobuline monoclonale toxique peuvent être utilisées dans certaines situations (échanges plasmatiques dans les syndromes d'hyperviscosité, hémodialyse avec membrane de haute perméabilité dans la NCM).^{42,43}

Atteintes rénales indépendantes de la masse tumorale

A l'exception de la NCM, les néphropathies liées aux immunoglobulines monoclonales s'observent le plus souvent au cours de proliférations plasmocytaires ou lymphocytaires de faible grade, sans critère hématologique de traitement. Le concept de gammopathie monoclonale de signification rénale (acronyme anglo-saxon « MGRS ») définit l'association d'une hémopathie indolente, à faible masse tumorale et de lésions rénales induites directement (dépôt) ou indirectement (activation du complément, sécrétion de cytokines, activité auto-anticorps contre un antigène glomérulaire) par l'Ig monoclonale sécrétée. La toxicité rénale est déterminée par les caractéristiques physico-chimiques et fonctionnelles de l'immunoglobuline monoclonale, et non par la taille du clone (notion de « petit clone dangereux »).^{1,2}

Les néphropathies associées aux MGRS sont classées en fonction de la nature des lésions rénales, de la composition des dépôts et du caractère organisé ou non de ces dépôts en microscopie électronique. Les principales caractéristiques de ces néphropathies sont décrites dans le tableau et la figure A.

Les néphropathies tubulaires des MGRS comprennent les tubulopathies proximales à chaînes légères, organisée (syndrome de Fanconi et histiocytose cristalline de surcharge) ou non.

Les néphropathies glomérulaires peuvent être divisées en 3 catégories : à dépôts organisés d'Ig monoclonale, à dépôts non organisés d'Ig monoclonales, sans dépôts d'Ig monoclonale.

- Les dépôts peuvent s'organiser en fibrilles (amylose immunoglobulinique, à chaîne légère et/ou à chaîne lourde tronquée et glomérulonéphrite fibrillaire), en microtubules (glomérulopathie à dépôts organisés microtubulaires d'Ig monoclonale, cryoglobulinémie de type 1 et 2) ou en cristaux (crystalcryoglobulinémie et podocytopathies cristallines à chaîne légère).
- Les glomérulopathies à dépôts non organisés comprennent la maladie de dépôts d'Ig monoclonale type Randall (chaînes légères et/ou chaînes lourdes tronquées) et la glomérulopathie à dépôts non organisés et non Randall d'Ig monoclonales (PGNMID = « proliferative glomerulonephritis with monoclonal Ig deposits »).
- Les néphropathies sans dépôts d'Ig monoclonale comportent la glomérulonéphrite à dépôts de C3 isolés et la microangiopathie thrombotique (comprenant le SHU atypique, et l'atteinte rénale du POEMS). Les lésions de GNC3 et de SHUa sont médiées par une activation de la voie alterne du complément par l'Ig monoclonale (avec parfois une activité anti-facteur H de l'Ig monoclonale), les lésions de MAT rénale du POEMS par une sécrétion de cytokines (VEGF, IL-6) favorisée par l'Ig monoclonale.

Enfin, une catégorie « divers », plus récente, inclut des glomérulopathies liées à une activité auto-anticorps de l'Ig monoclonale contre un antigène glomérulaire : syndrome de Goodpasture lié à une Ig monoclonale à activité anti-MBG, glomérulonéphrite extra-membraneuses liée à une IgG monotypique à activité anti-PLA2R.⁴⁴

Le traitement des néphropathies associées aux MGRS repose sur une immunochimiothérapie adaptée à la nature du clone sous-jacent (lymphocytaire ou plasmocytaire), visant à obtenir la meilleure réponse hématologique possible pour supprimer la production de l'Ig pathogène.¹

Rarement, le diagnostic est celui d'un autre type de néphropathie (LGM, HSF et GEM entre autres), indépendant de la masse tumorale et de l'Ig monoclonale sécrétée. Les mécanismes à l'origine de ces néphropathies dans un contexte d'hémopathie plasmocytaire ou lymphoïde, ne sont pas connus.

Tableau A. Classification des néphropathies associées aux MGRS.

Nature des dépôts	Type de néphropathie	Composition des dépôts	Localisation des dépôts	Atteintes extra-rénales	Hémopathies sous-jacentes
Dépôts organisés d'Ig monoclonale					
Fibrillaires	Amylose (AL, AH, AHL)	AL : LC $\lambda > \kappa$ AH : HC tronquée $\gamma 1, \gamma 4, \alpha$ AHL : LC+HC ($\gamma + \lambda$ ou $\alpha + \kappa$)	Mésangium +/- interstitiel +/- vasculaire	Cœur, foie, SNP, SNA, tissus mous	MGRS, MM, MW
	GN fibrillaire	IgG κ ou λ +/- C3 et C1q	Mésangium +/- sous-épithélial	0	MGRS
Microtubulaires	GOMMID	IgG (IgG1 >3) ($\kappa > \lambda$) C3, C4, C1q	Mésangium Sous-épithéliaux	Rare	LLC, BCL, MGRS
	Cryoglobulinémie (type 1 et 2)	Type 1 : IgG (IgG3 +++) , IgA, IgM ($\kappa > \lambda$) Type 2 : IgM anti-IgG, IgA anti-IgG, IgG anti-IgG ($\kappa > \lambda$) C3, C4, C1q	Mésangium Sous-endothéliaux Thrombi glomérulaires	Peau, articulation, SNP	MGRS, MM, BCL, MW
Cristallins	Crystal(cryo)globulinémie	IgG κ ou IgG λ LC $\lambda > \kappa$	Thrombi glomérulaires	Peau, articulations, SNP, cœur, cornée, MO	MM MGRS (rare)
	LCCP	LC $\kappa >> \lambda$ +/- HSF collapsante associée	Podocytes	Kératopathie cristalline	MGRS ou MM IgGk
	Syndrome de Fanconi	LC $\kappa >> \lambda$	TCP	Ostéomalacie	MGRS, MM, MW
	Histiocytose cristalline de surcharge	LC $\kappa >> \lambda$	TCP	MO, foie, rate, ganglions, poumon, peau, cornée	MGRS, MM, LLP
Dépôts non organisés d'Ig monoclonale					
Dépôts type Randall	MIDD (LCDD, HCDD ou LHCDD)	LCDD : LC $\kappa > \lambda$ HCDD : HC tronquée $\gamma 1, \gamma 3$ ou $\gamma 4, \alpha$ + dépôts C3 dans les HCDD $\gamma 1$ et $\gamma 3$ LHCDD : LC + HC tronquée	Versant externe de la MBT et versant interne de la MBG	Foie, cœur, poumons	MGRS, MM, MW
Dépôts non Randall	PGNMID	IgG3 complète +++ ($\kappa > \lambda$), ou IgG1, IgG2 Rarement : IgM, IgA, LC C3 et C1q	Mésangium Sous-endothéliaux et/ou sous-épithéliaux	Dépôts glomérulaires exclusifs	Le plus souvent aucune MGRS BCL, MM (rare)
	Tubulopathie proximale sans cristaux	LC κ ou λ	TCP	0	MGRS, MM
Sans dépôt d'Ig monoclonale					
	GNC3	Dépôts de C3 (mésangium, intramembraneux, sous-endothélial) Mécanisme : activation de la voie alterne du complément		0	MGRS MM
	MAT (SHUa, POEMS)	Aucun dépôt Mécanismes : - SHUa : activation de la voie alterne du complément - POEMS : Sécrétion de cytokines (IL-6, VEGF)		SHUa : MAT biologique POEMS : SNP, organomégalie, endocrinopathie, peau	SHUa : MGRS, MM POEMS : MGCS plasmocytaire IgA > IgG >> IgM (isotype LC $\lambda >> \kappa$),

Abréviations : BCL : B-cell lymphoma ; GN : glomérulonéphrite ; GNC3 : GN à dépôts isolés de C3 ; GOMMID : GN with organized microtubular monoclonal Ig deposits ; HC : heavy chain ; HCDD : heavy chain deposition disease ; LC : light chain ; LCCP : light chain crystalline podocytopathy ; LCDD : light chain deposition disease ; LHCDD : light and heavy chain deposition disease ; LLC : leucémie lymphoïde chronique ; LLP : lymphome lymphoplasmocytaire ; MAT : microangiopathie thrombotique ; MBG : membrane basale glomérulaire ; MBT : membrane basale tubulaire ; MGCS : monoclonal gammopathy of clinical significance ; MGRS : monoclonal gammopathy of renal significance ; MIDD : monoclonal Ig deposition disease ; MM : myélome multiple ; MO : moelle osseuse ; MW : macroglobulinémie de Waldenström ; POEMS : polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, skin changes ; SNP : système nerveux périphérique ; SNA : système nerveux autonome ; SHUa : syndrome hémolytique et urémique atypique ; TCP : :tube contourné proximal

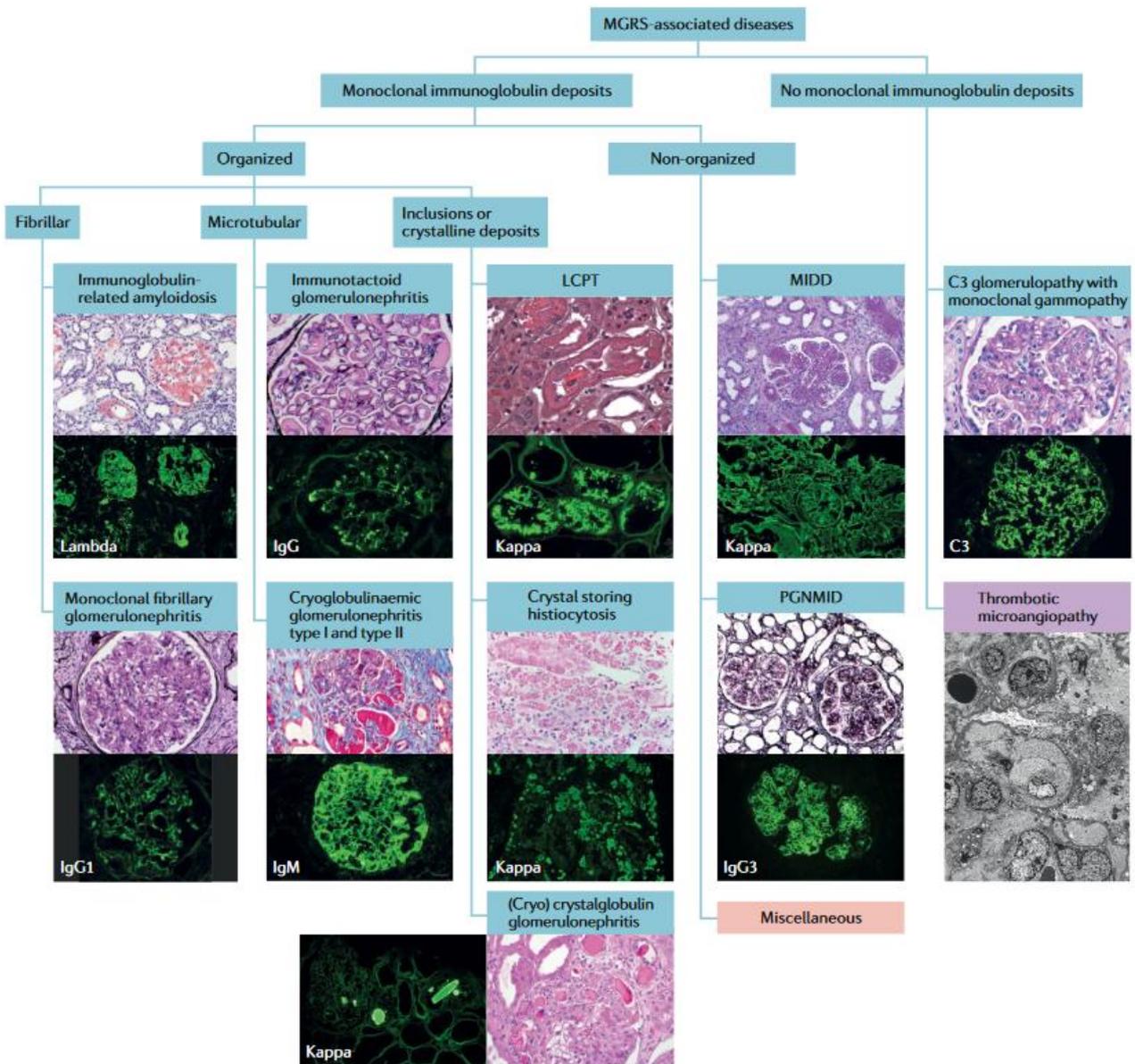


Figure A. Classification des néphropathies associées aux MGRS (D'après *Leung et al. 2019*)

Abréviations : LCPT : *light chain proximal tubulopathy* ; MIDD : *monoclonal immunoglobulin deposition disease* ; PGNMID : *proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits*.

2. Glomérulonéphrite extra-membraneuse et podocytopathies

2.1. Généralités

Glomérulonéphrite extra-membraneuse

La glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM) est la première cause de syndrome néphrotique de l'adulte. Il s'agit d'une maladie auto-immune rénale, secondaire à des dépôts de complexes immuns sur le versant externe de la membrane basale glomérulaire.

70% des GEM sont considérées idiopathiques, 30% sont secondaires à une infection (hépatite B, syphilis...), un médicament (sels d'or, D-pénicillamine, AINS...), une maladie auto-immune (lupus systémique, syndrome de Sjögren...) ou une néoplasie (cancer solide principalement, plus rarement hémopathie).

En 2024, au moins 14 antigènes cibles (et leurs auto-anticorps respectifs) ont été identifiés dans la GEM. L'identification de ces antigènes peut orienter le diagnostic sous-jacent : PLA2R et THSD7A le plus souvent associés aux GEM primitives, NELL-1 fréquemment associé aux GEM paranéoplasiques, exostosine 1/exostosine 2 associées aux GEM des maladies auto-immunes (GEM lupique notamment).⁴⁵

Le tableau clinico-biologique est celui d'un syndrome néphrotique, volontiers impur. Le syndrome œdémateux est inconstant (40%).

En histologie, la GEM se caractérise par la présence de dépôts extra-membraneux granuleux constants en IF, constitués d'Ig (IgG constant, le plus souvent IgG4, +/- IgA et IgM) et de complément (C3 fréquent). Ces dépôts sont responsables de remaniements de la membrane basale glomérulaire, visibles en MO et déterminant la classification histologique de la GEM : MBG subnormale d'aspect rigide (stade 1), spicules ou massues (stade 2), chaînettes (stade 3), fibrose avec MBG épaissie sans dépôt (stade 4). La ME montre des dépôts denses aux électrons en position sous épithéliale et une expansion de la membrane basale glomérulaire.

Un traitement symptomatique optimisé (inhibiteur du système rénine-angiotensine, inhibiteur de SGLT2, règles hygiéno-diététiques) est toujours indiqué. En cas de facteurs de mauvais pronostic ou d'échec du traitement symptomatique, un traitement immunosuppresseur est indiqué : anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab ou obinutuzumab) en 1^{ère} intention, cyclophosphamide ou anticalcineurines.⁴⁶⁻⁵¹

Podocytopathies (LGM et HSFi)

Les lésions glomérulaires minimales (LGM) et la hyalinose segmentaire et focale immunologique, dite « primitive » (HSFi) sont 2 entités proches, partageant des mécanismes

physiopathologiques communs. Elles sont réunies dans la littérature sous les termes « syndrome néphrotique idiopathique » ou « podocytopathies ».⁵² Elles représentent 85% des glomérulopathies de l'enfant et 30% de celles de l'adulte. La hyalinose segmentaire et focale peut être classée en 6 catégories : HSF immunologique (dite « primitive »), HSF adaptatives à des contraintes mécaniques ou à une réduction néphronique, HSF génétiques (mutations à haute pénétrance), HSF associée aux mutations APOL1 à haut risque, HSF viro-induites et HSF médicamenteuses/toxiques.⁵³ Nous ne parlerons ici, dans le cadre des podocytopathies, que de l'HSF immunologique (HSFi). Nous utiliserons l'acronyme « LGM/HSFi » pour regrouper les 2 entités dans la suite de l'article.

Les LGM/HSFi peuvent survenir en dehors de tout contexte favorisant, on parle de forme idiopathique. Les formes secondaires sont fréquentes, pouvant compliquer une infection (virus, *mycoplasma pneumoniae*, etc.), une prise médicamenteuse (AINS, interféron, etc.), une maladie auto-immune (lupus systémique, myasthénie, etc.), une mutation d'un gène codant pour une protéine podocytaire ou associée au diaphragme de fente, ou une néoplasie (lymphome de hodgkin pour la LGM, rares LNH, cancers solides, etc.).

Plusieurs observations suggèrent que les LGM et l'HSF primitive pourraient constituer 2 stades différents de la même glomérulopathie (stade précoce pour les LGM, stade plus tardif pour l'HSF). L'atteinte rénale est secondaire à une agression podocytaire par des mécanismes immunologiques complexes impliquant une dysrégulation lymphocytaire B et T et/ou un facteur circulant de perméabilité glomérulaire.⁵⁴ Récemment, des anticorps dirigés contre des protéines podocytaires ont été identifiés (anticorps anti-néphrine notamment), confortant encore l'hypothèse d'un mécanisme dysimmunitaire à l'origine de certaines de ces glomérulopathies.^{55,59}

Les LGM/HSFi se présentent le plus souvent sous la forme d'un syndrome néphrotique, pur ou impur, avec un syndrome œdémateux, sans signes extra-rénaux.

Dans la LGM, les glomérules apparaissent normaux en microscopie optique et il n'y a pas de dépôts visibles en immunofluorescence. Dans l'HSF, la microscopie optique montre des altérations cellulaires podocytaires (hypertrophie, vacuolisation, aspect cubique, détachement de la MBG), des dépôts hyalins et de la sclérose. Cinq variants histologiques de l'HSF sont décrits selon la classification de Colombia : périhilaire, cellulaire, du pôle urinaire (tip lesion), collapsante, NOS lesion (« not overwised specified »). En immunofluorescence, des dépôts de C3 et d'IgM sont parfois trappés dans les dépôts hyalins ou la sclérose. La microscopie électronique montre, dans les 2 cas, un effacement des pieds des podocytes, associé à un détachement podocytaire dans l'HSF.

Le traitement des formes « idiopathiques » repose en 1^{ère} intention sur les glucocorticoïdes. En cas de contre-indication aux corticoïdes, corticorésistance, corticodépendance ou rechutes fréquentes, un traitement immunosuppresseur est indiqué : rituximab, anticalcineurines (tacrolimus ou ciclosporine), mycophénolate mofetil ou cyclophosphamide oral. Dans tous les cas, il est recommandé de mettre en place des mesures de néphroprotection, incluant des bloqueurs du SRA et des gliflozines.⁶⁰

2.2. Formes paranéoplasiques

Une glomérulopathie paranéoplasique peut être définie comme une manifestation rénale non liée à la masse tumorale mais secondaire à des facteurs sécrétés par la tumeur (hormones, cytokines, antigènes tumoraux...), diagnostiquée au moment d'une néoplasie évolutive (suggérant un lien physiopathologique), suivant l'évolution de cette dernière (réponses et rechutes concomitantes).⁶¹

GEM paranéoplasique

Environ 10% des GEM sont paranéoplasiques (22% après 60 ans). La GEM paranéoplasique survient chez des patients souvent plus âgés (> 65 ans). L'insuffisance rénale et les complications thrombo-emboliques y sont plus fréquentes. Histologiquement, la présence d'un infiltrat inflammatoire glomérulaire (> 8 cellules/glomérule), des dépôts prédominants d'IgG1 et d'IgG2 et l'absence de dépôts d'IgG4 à l'étude des sous-classes sont évocateurs du caractère paranéoplasique, mais non spécifiques.^{62,63} Elles sont le plus souvent associées aux cancers solides. Les tumeurs les plus fréquentes sont les adénocarcinomes, de localisation pulmonaire, gastro-intestinale ou prostatique. L'association avec les hémopathies est plus rare. Cependant, dans une méta-analyse de 2014, les hémopathies (toutes formes confondues) représentaient la 3^{ème} cause de GEM paranéoplasique.⁶⁴ Depuis les années 1990, une trentaine d'observations de GEM associées aux hémopathies lympho/plasmocytaires ont été rapportées dans la littérature, impliquant principalement des leucémies lymphoïdes chroniques, des maladies de Waldenström et des lymphomes B non hodgkiniens.

LGM/HSFi paranéoplasiques

Les LGM et HSF paranéoplasiques surviennent le plus souvent au cours des lymphomes de Hodgkin et des thymomes malins. En effet, une LGM est retrouvée dans 1% des cas de lymphome de Hodgkin, une HSF dans 0,1% des cas. Environ 2% des thymomes sont associés à une glomérulonéphrite paranéoplasique, impliquant une LGM/HSFi dans plus de 50% des cas.⁶⁵ L'association avec les autres hémopathies lymphoplasmocytaires est plus rarement rapportée dans la littérature. Une soixantaine d'observations ont été décrites sur

les 30 dernières années, impliquant principalement, comme pour la GEM, des leucémies lymphoïdes chroniques, des maladies de Waldenström et des lymphomes B non hodgkiniens. L'HSF peut également compliquer les syndromes myéloprolifératifs. L'association des LGM/HSFi avec les tumeurs solides est plus rare que dans la GEM. Les cancers les plus souvent rapportés sont le carcinome à cellules rénales, les tumeurs broncho-pulmonaires et gastro-intestinales.⁶⁶

3. Objectifs de l'étude

Dans ce travail, nous rapportons les observations de 16 patients, présentant un syndrome néphrotique par GEM, LGM ou HSF dans le cadre d'une hémopathie lymphocytaire B ou plasmocytaire. Nous décrivons les caractéristiques cliniques, immuno-hématologiques, anatomopathologiques, ainsi que la stratégie thérapeutique et l'évolution après traitement.

Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle, multicentrique, ayant inclus des patients pris en charge dans des services de néphrologie et/ou d'hématologie dans 14 centres hospitaliers francophones (13 français et un suisse), entre décembre 2008 et juillet 2024.

Les cas ont été extraits à partir de la base de données du centre national de référence de l'amylose AL et autres maladies par dépôt d'immunoglobulines monoclonales. Les critères d'inclusion étaient :

- Diagnostic de glomérulopathie à type de LGM, HSF ou GEM, prouvé par biopsie rénale
- Diagnostic d'une hémopathie plasmocytaire ou lymphocytaire B (lymphome de Hodgkin exclu) :
 - Par la mise en évidence d'un composant sérique ou urinaire monoclonal (immunoglobuline ou chaînes légères) par électrophorèse, immunofixation ou dosage des FLC
 - Et/ou par la mise en évidence au myélogramme ou par histologie d'un clone plasmocytaire ou lymphocytaire B.

Dix-neuf patients sont initialement identifiés. Trois dossiers ont été exclus, comprenant : 2 HSF adaptatives (une secondaire à un syndrome métabolique, une secondaire à une néphropathie vasculaire évoluée), une HSF collapsante associée à une glomérulonéphrite à anticorps anti-membrane basale glomérulaire atypique avec dépôts monotypiques d'IgG3 lambda. Finalement, 16 patients ont été retenus pour être inclus dans l'étude (8 LGM/HSF et 8 GEM). Les données du suivi n'étaient pas disponibles chez une patiente du groupe GEM, le traitement venant d'être initié au moment du recueil.

Les données démographiques, cliniques et paracliniques ont été recueillies au moment de la biopsie rénale, après traitement, lors des rechutes et au dernier suivi disponible.

Les diagnostics de GEM, LGM et HSF ont été prouvés par biopsie rénale. Les 16 biopsies rénales ont été analysées en microscopie optique et immunofluorescence. En microscopie optique, les colorations standards ont été réalisées : Hémateine-Eosine-Safran, trichrome de masson, imprégnation argentique et Periodic-Acid-Schiff. En immunofluorescence, les coupes ont été traitées par des anticorps polyclonaux conjugués à l'isothiocyanate de fluorescéine, spécifiques pour les chaînes lourdes α , γ et μ , les chaînes légères κ et λ , la fraction du complément C3, l'albumine et le fibrinogène. L'analyse des sous-classes des chaînes lourdes γ a été faite par immunofluorescence indirecte en utilisant des anticorps monoclonaux spécifiques de γ 1, γ 2, γ 3 et γ 4. Une étude en microscopie électronique a été réalisée sur 9 biopsies.

Les définitions suivantes ont été utilisées :

- Syndrome néphrotique : protéinurie ≥ 3 g/24h et hypoalbuminémie ≤ 30 g/L.
- Syndrome néphrotique pur : syndrome néphrotique sans hématurie, ni hypertension artérielle, ni insuffisance rénale aiguë organique
- Hypertension artérielle : PAS > 140 mmHg et/ou PAD > 90 mmHg.
- L'insuffisance rénale aiguë a été définie et gradée selon les critères AKIN.
- Le débit de filtration glomérulaire a été estimé à partir de la formule CKD-EPI

Les critères de réponse rénale suivants ont été utilisés :

- Réponse complète (RC) : protéinurie $< 0,3$ g/24h avec une créatininémie stable et une albuminémie > 35 g/L
- Réponse partielle (RP) : protéinurie comprise entre $0,3$ g et $3,5$ g/24h avec une diminution d'au moins 50% par rapport à la protéinurie initiale
- Rechute : réapparition d'une protéinurie $> 1,5$ g/24h sur au moins 2 bilans successifs
- Insuffisance rénale terminale : nécessité de mise en place d'épuration extra-rénale

Bilan hématologique et immunologique

Les diagnostics de gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS), myélome multiple, maladie de Waldenström et leucémie lymphoïde chronique, ainsi que l'évaluation de la réponse hématologique, ont été établis selon les critères internationaux (IMWG, IWWM, iwCLL).^{67,68,69}

Un myélogramme (et/ou une biopsie ostéo-médullaire) a été effectué chez 15 patients. Le syndrome tumoral a été évalué par scanner ou TEP-scanner. La recherche d'une gammopathie monoclonale a été réalisée par électrophorèse et immunofixation sérique (chez tous les patients), dosage des chaînes légères libres sériques ($n = 14$), électrophorèse et immunofixation urinaire ($n=13$). Le bilan immunologique comprenait également les anticorps anti-nucléaires, le dosage du facteur rhumatoïde, les anticorps anti-PLA2R, le dosage du C3, C4 et CH50, les sérologies VIH, VHB, VHC.

Analyses statistiques

Les données quantitatives ont été exprimées en médiane et en intervalle. Le test t de Student et le test de Mann-Whitney ont été utilisés pour les comparaisons. Les données qualitatives ont été exprimées en ratio et en pourcentage. Le test exact de Fisher a été utilisé pour les comparaisons.

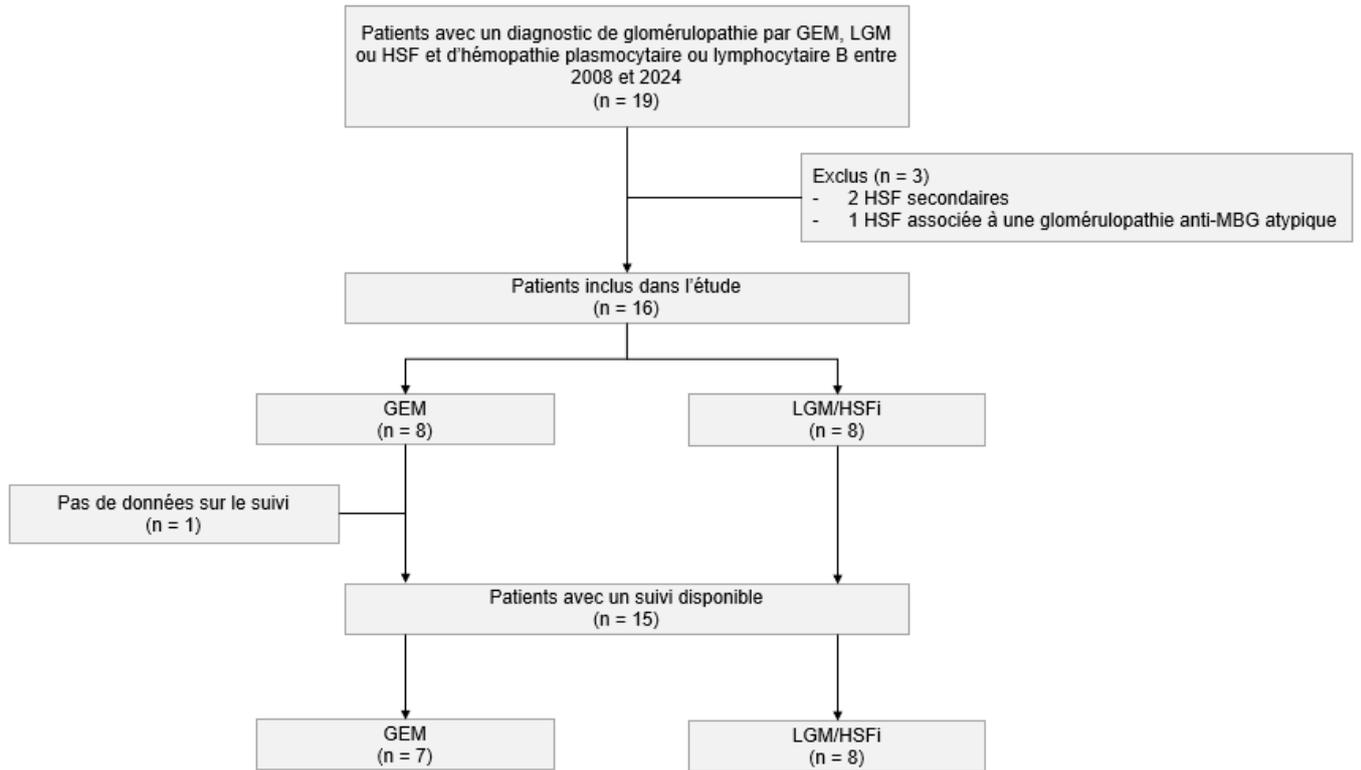


Figure 1. Diagramme de flux des patients inclus dans l'étude.

Résultats

Caractéristiques cliniques au diagnostic :

L'étude a inclus 8 patients dans le groupe « LGM/HSFi » et 8 patients dans le groupe « GEM », majoritairement des hommes (13 hommes / 3 femmes). Les patients étaient plus âgés dans le groupe LGM/HSFi comparativement au groupe GEM (âge médian de 74 ans contre 59 ans, $p = 0,005$). Les antécédents et comorbidités notables des patients sont indiqués dans le tableau 1. Deux patients du groupe LGM/HSFi avaient une insuffisance rénale chronique \geq stade 3 préexistante (stade 4 et 3a), séquellaire d'un syndrome de lyse tumorale et d'une néphropathie à cylindres myélomateux. Deux autres patients avaient des antécédents de protéinurie glomérulaire connue (GEM, $n=1$; LGM/HSFi, $n=1$).

Au diagnostic, tous les patients présentaient un syndrome néphrotique, pur dans environ un tiers des cas. Les manifestations cliniques étaient comparables entre les 2 groupes : syndrome œdémateux ($n=12$; 75%), hématurie ($n=5$; 31,3%), hypertension artérielle ($n=6$; 37,5%). La créatininémie médiane était 114,5 $\mu\text{mol/L}$ (51-700), significativement plus élevée ($p=0,05$) dans le groupe LGM/HSFi (175,5 $\mu\text{mol/L}$) comparativement au groupe GEM (94,5 $\mu\text{mol/L}$). Le DFGe médian était de 54 ml/min/1,73m^2 , plus bas dans le groupe LGM/HSFi (37,5 ml/min/1,73m^2) comparativement au groupe GEM (64,5 ml/min/1,73m^2). Quatre patients dans le groupe LGM/HSFi (50%) avaient une insuffisance rénale aiguë (AKIN 1 ou 3), dont 2 ont nécessité la mise en place d'hémodialyse au diagnostic. Dans le groupe GEM, l'insuffisance rénale aiguë, présente chez 3 patients, était moins sévère (AKIN 1 ou 2). (Tableaux 1 et 1.2)

Caractéristiques anatomopathologiques :

Dans le groupe GEM (n=8) :

En microscopie optique, la membrane basale glomérulaire était décrite rigide ou épaissie sur 7 biopsies. Les remaniements de la MBG définissaient le stade histologique : stade 1 ($n=4$), stade 2 ($n=2$) ou stade 3 ($n=2$). Des lésions de hyalinose segmentaire et focale (NOS lesion) secondaire étaient présentes sur une biopsie. Une glomérulosclérose minime à modérée était visible sur 2 biopsies. Une infiltration interstitielle lymphocytaire était présente chez 2 patients, un infiltrat inflammatoire non spécifique chez un autre patient. Les lésions tubulo-interstitielles et vasculaires, si visibles, étaient minimales à modérées : nécrose tubulaire aiguë ($n=2$), atrophie tubulaire et fibrose interstitielle ($n=6$), artériosclérose ($n=6$). Les dépôts extra-membraneux étaient constitués d'IgG sur les 8 biopsies, d'IgA sur 6 biopsies (75%), d'IgM sur 3 biopsies (37,5%), de C3 sur 4 biopsies (50%). L'analyse des sous-classes d'IgG a été

réalisée sur 4 biopsies, retrouvant des dépôts prédominants d'IgG1 (n=2), d'IgG2 (n=1), d'IgG3 (n=2) ou d'IgG4 (n=3). Le marquage avec anticorps anti-PLA2R, effectué dans 5 cas, était positif chez 2 patients (40%). En microscopie électronique (n=5), des dépôts denses extra-membraneux étaient visibles sur toutes les biopsies. Des altérations podocytaires étaient parfois décrites : effacement des pédicelles (n=2) ou détachement podocytaire (n=1). (Figure 2.1)

Dans le groupe LGM/HSFi (n=8) :

En microscopie optique, les glomérules apparaissaient normaux (LGM) chez 4 patients. Des lésions d'HSF étaient visibles chez les 4 autres patients : NOS lésion (n=2), tip lésion (n=1) ou variant cellulaire (n=1). Une glomérulosclérose modérée était présente sur 3 biopsies. Une infiltration interstitielle par un clone LLC était visible sur une biopsie, un infiltrat inflammatoire non spécifique sur 2 biopsies. Deux biopsies révélaient une nécrose tubulaire aiguë modérée. Les lésions de FIAT et d'artériosclérose semblaient plus marquées que dans le groupe GEM : sévères chez 2 patients, minimales à modérées chez 4 patients. En immunofluorescence, des traces d'IgM étaient visibles dans les zones scléreuses sur 4 biopsies, sans dépôts de C3 associés. En microscopie électronique (n=4), un effacement des pédicelles était décrit sur toutes les biopsies, associé à un détachement podocytaire sur une biopsie. (Figure 2.2) (Tableau 2)

Caractéristiques immuno-hématologiques :

La comparaison entre le groupe GEM et le groupe LGM/HSFi ne montre pas de différence significative pour le type d'hémopathie, le statut symptomatique ou indolent, la nature du clone et l'Ig monoclonale impliquée. Les principales caractéristiques immuno-hématologiques sont détaillées dans le [tableau 1.3](#).

L'hémopathie sous-jacente était plasmocytaire chez 8 patients (myélome multiple, n=7 ; IgA-MGUS, n=1), lymphoplasmocytaire chez 7 patients (maladie de Waldenström, n=6 ; IgM-MGUS, n=1) ou lymphocytaire chez une patiente (leucémie lymphoïde chronique, n=1). Chez 6 patients (GEM : n=3 ; LGM/HSFi : n=3), l'hémopathie était connue depuis au moins 2 ans. Parmi eux, 4 patients (GEM : n=1 ; LGM/HSFi : n=3) avaient déjà reçu un traitement de l'hémopathie. Au diagnostic de la néphropathie, l'hémopathie était considérée symptomatique chez 7 patients (GEM : n=3 ; LGM/HSFi : n=4). Il s'agissait d'une rechute hématologique dans 3 cas (GEM : n=1 ; LGM/HSFi : n=2). Les 9 autres patients (GEM : n=5 ; LGM/HSFi : n=4) avaient une hémopathie indolente ou en réponse après traitement. Parmi eux, 2 patients (LGM/HSFi : n=2) ont évolué vers un myélome multiple symptomatique au cours du suivi.

Sur 15 prélèvements médullaires, dix patients (66,6%) avaient une infiltration ostéo-médullaire quantifiable en cytologie, plasmocytaire (n=7, avec un infiltrat compris entre 1,1 et 60%), ou lymphocytaire (n=3 ; infiltrat entre 1 et 31%) Huit patients présentaient une ou plusieurs cytopénies : anémie (GEM : n=3 ; LGM/HSFi : n=3), thrombopénie (GEM : n=1), lymphopénie (GEM : n=3). Dans le groupe LGM/HSFi, un patient présentait une hyperlymphocytose dans un contexte de leucémie lymphoïde chronique. Le taux médian de LDH était de 238 UI/L (117-517), comparable entre les 2 groupes.

Tous les patients avaient une gammopathie monoclonale. Dans le groupe GEM, le composant monoclonal était une IgM (n=3), une IgG (n=2), une IgA (n=2) ou une « IgM+IgG » (gammopathie biclonale, n=1), principalement d'isotype kappa (κ : n=7 ; λ : n=1). L'un de ces patient avait une cryoglobulinémie de type 1 IgM kappa asymptomatique. Dans le groupe LGM/HSFi, le composant monoclonal était une IgM (n=5) ou une IgG (n=3), de monotypie kappa (n=4) ou lambda (n=4). Un pic monoclonal sérique était mesurable à l'électrophorèse chez 13 patients (81,3%) avec une valeur médiane de 14 g/L (0,2-53). Les chaînes légères sériques ont été dosées chez 13 patients, avec un ratio anormal chez 10 patients (76,9%). Une immunofixation urinaire a été réalisée chez 13 patients avec la détection d'un composant monoclonal urinaire (Bence Jones et/ou Ig complète) chez 8 d'entre eux (61,5%).

Huit patients (50%) avaient un antécédent de maladie dysimmunitaire, connue antérieurement ou diagnostiquée au cours du suivi : 5 patients (62,5%) dans le groupe GEM (2 purpuras thrombopéniques immunologiques, un lupus cutané-articulaire avec anticorps anti-Sm, une myasthénie et une néphropathie interstitielle immuno-allergique), 3 patients (37,5%) dans le groupe LGM/HSFi (une GVH hépatique et sclérodermiforme, une maladie de Crohn, une pseudo-polyarthrite rhizomélique). Les anticorps anti-nucléaires étaient positifs chez 2 patients, les anti-PLA2R étaient positifs dans un cas de GEM. Le CH50 et le C3 étaient consommés chez un patient du groupe GEM, suggérant une activation de la voie alterne du complément. Deux patients (GEM : n=1 ; LGM/HSFi : n=1) avaient une baisse isolée du C4.

Traitements reçus :

Treize patients (6 LGM/HSFi ; 7 GEM) ont reçu un traitement antiprotéinurique par inhibiteur du système rénine-angiotensine +/- gliflozine. Quinze patients ont reçu un traitement « spécifique » de 1^{ère} ligne, par traitement immunosuppresseur (IS) (n=8 ; 53,3%) ou par chimiothérapie ciblant le clone (CC) (n=7, 46,7%). Un traitement de 2^{ème} ligne a été administré pour une néphropathie réfractaire ou en rechute chez 7 patients (46,7%) (GEM :

n=3 ; LGM/HSFi : n=4). Trois patients (20%) ont reçu plus de 2 lignes de traitement (GEM : n=1 ; LGM/HSFi : n=2). (Tableau 3)

Réponses au traitement :

· **Traitement symptomatique seul (n=6) :**

Six patients du groupe GEM ont reçu un traitement antiprotéinurique seul pendant une durée médiane de 3 mois (1-12). Tous avaient la persistance d'une protéinurie de rang néphrotique, motivant l'introduction d'un traitement « spécifique ».

· **Première ligne de traitement (n=15) :**

En 1^{ère} ligne, 7 patients ont reçu une chimiothérapie ciblant le clone, anti-plasmocytaire (n=3) ou anti-lymphocytaire (n=4). Cinq patients ont obtenu une réponse rénale, complète (n=4) ou partielle (n=1), dont un patient qui avait pu être sevré de la dialyse. Les 4 patients en rémission rénale complète avaient une réponse contemporaine de la réponse hématologique (RC ou VGPR, n=3 ; RP, n=1). Le patient en réponse partielle rénale n'avait pas répondu sur le plan hématologique (myélome multiple en échappement). Un patient était réfractaire sur le plan rénal (LGM/HSFi) et hématologique (myélome multiple). Une patiente était en insuffisance rénale terminale dès le diagnostic et n'a pu être sevrée de la dialyse, malgré une réponse complète hématologique. Parmi les 5 patients en rémission rénale, un seul patient avec une GEM a rechuté, à 55 mois de suivi, sans rechute hématologique associée (maintien de la VGPR).

Huit patients, chez qui l'hémopathie était indolente, ont reçu un traitement immunosuppresseur classique en 1^{ère} ligne, par rituximab pour les GEM (n=4) ou par corticoïde +/- ciclosporine pour les LGM/HSFi (n=4). Une réponse rénale était observée chez 5 patients, complète (n=2) ou partielle (n=3). Parmi les 2 réponses rénales complètes, un patient traité par rituximab à « dose GEM » a obtenu une très bonne réponse partielle concomitante de sa maladie de Waldenström. Parmi les 3 cas réfractaires sur le plan rénal, un patient a évolué vers l'insuffisance rénale terminale à 4 mois, puis a progressé vers un myélome symptomatique. Chez les autres patients (n=6), l'hémopathie est restée en maladie stable, indolente. Parmi les 5 patients ayant atteint une réponse rénale, 3 ont rechuté avec un délai médian de 19 mois (4-41), sans progression hématologique associée (hémopathie indolente). (Tableau 3.1)

Deuxième ligne de traitement et lignes ultérieures (n=7) :

Sept patients ont reçu au moins 2 lignes de traitement dans le cadre d'une néphropathie en rechute ou réfractaire (GEM : n=3 ; LGM/HSFi : n=4). Trois patients ont reçu une chimiothérapie ciblant le clone en 2^{ème} ligne et ont obtenu une réponse rénale (complète, n=1 ; partielle, n=2) et hématologique (VGPR, n=2 ; partielle, n=1) concomitante, sans rechute. Un patient, traité par traitement immunosuppresseur les 2 premières lignes pour une LGM/HSFi, a présenté une rechute concomitante rénale et hématologique (progression biologique et symptomatique d'un myélome jusqu'ici considéré en réponse complète). Un traitement de 3^{ème} et 4^{ème} ligne anti-plasmocytaire a permis l'obtention d'une réponse rénale complète et hématologique partielle. Un patient a reçu un traitement immunosuppresseur classique par rituximab en 2^{ème} ligne, permettant l'obtention d'une réponse rénale partielle avec le maintien de la VGPR hématologique. Un patient a été traité par 4 lignes d'immunosuppresseur par corticothérapie et ciclosporine pour une LGM/HSFi, permettant l'obtention d'une réponse rénale complète, dans un contexte de Waldenström indolent. Un patient était réfractaire sur le plan rénal (avec progression vers l'insuffisance rénale terminale) après 6 lignes de traitement immunosuppresseur (rituximab et cyclophosphamide), dans un contexte de myélome indolent. ([Tableau 3.2](#))

Dernier suivi (n=15) :

La durée de suivi médiane était de 41 mois (6-172). Au total, 10 patients (66,7%) ont reçu au moins une ligne de traitement ciblant le clone (GEM : n=4 ; LGM/HSFi : n=6). Parmi eux, 9 patients étaient en rémission rénale (complète, n=5 ou partielle, n=4) au dernier suivi disponible, dont 8 patients en réponse hématologique associée (RC/VGPR : n=5 ; RP : n=3). Cinq patients (33,3%) ont reçu uniquement un traitement immunosuppresseur classique. Parmi eux, 3 patients étaient en rémission rénale (complète, n=2 ou partielle, n=1) au dernier suivi, dont un patient en très bonne réponse partielle de sa maladie de Waldenström (dans les suites d'un traitement par rituximab).

Toutes lignes de traitement confondues, les patients présentaient significativement moins de rechute rénale après une chimiothérapie ciblant le clone ($p=0,047$) et en cas de réponse hématologique associée (partielle, VGPR, complète) ($p = 0,047$).

Trois patients (20%) étaient en insuffisance rénale chronique terminale dans le cadre d'une néphropathie réfractaire : 2 LGM/HSFi (début de l'EER chronique à J0 et à 4 mois de suivi), une GEM (EER à 165 mois de suivi). Chez les patients non dialysés (n=12), la créatininémie médiane était 106 $\mu\text{mol/L}$ (80-201), l'albuminémie médiane 36,4 g/L (28-44,9) et la protéinurie médiane 0,11 g/24h (0,1-3,45), sans différence significative en fonction du type

de néphropathie ou du type de traitement reçu. Quatre patients sont décédés (sepsis, AVC hémorragique, choc hémorragique et autolyse), dont 3 dans un contexte de myélome réfractaire. Aucun décès n'était directement imputable à la toxicité du traitement. (Tableaux 3.3, 3.4.1, 3.4.4, 3.5)

Tableau 1. Caractéristiques au diagnostic

	Tous les patients (n = 16)	GEM (n = 8)	LGM/HSFi (n = 8)
Age (années)	65 (44-84)	59 (44-71)	74 (54-84)
Hommes/femmes, n (%)	13 (81) / 3 (19)	6 (75) / 2 (25)	7 (87,5) / 1 (12,5)
Surpoids/obésité, n (%)	10 (62,5)	5 (62,5)	5 (62,5)
Antécédents/comorbidités			
Néoplasie, n (%)	4 (25)	1 (12,5)	3 (37,5)
HTA, n (%)	10 (62,5)	5 (62,5)	5 (62,5)
Diabète sucré, n (%)	2 (12,5)	0 (0)	2 (25)
Cardiopathie, n (%)	4 (25)	2 (25)	2 (25)
Présentation rénale			
Créatininémie (µmol/L)	114,5 (51-700)	94,5 (51-264)	175,5 (80-700)
DFGe (mL/min/1,73m ²)	54 (5-120)	64,5 (22-120)	37,5 (5-87)
IRC ≥ stade 3, n (%)	2 (12,5)	0 (0)	2 (25)
IRA, n (%)	7 (43,75)	3 (37,5)	4 (50)
EER au diagnostic, n (%)	2 (12,5)	0 (0)	2 (25)
Albuminémie (g/L)	23 (10,9-30)	22 (10,9-30)	23 (11-29)
Protéinurie (g/24h)	7,75 (2-15)	7 (2-13,3)	9,5 (3-15)
SN pur/impur, n (%)	6 (37,5) / 10 (62,5)	3 (37,5) / 5 (62,5)	3 (37,5) / 5 (62,5)
Hématurie, n (%)	5 (31,3)	3 (37,5)	2 (25)
HTA, n (%)	6 (37,5)	3 (37,5)	3 (37,5)
Syndrome œdémateux, n (%)	12 (75)	6 (75)	6 (75)
Présentation immuno-hématologique			
Diagnostic hématologique			
MGUS, n (%)	2 (12,5)	2 (25)	0 (0)
MM, n (%)	7 (43,8)	3 (37,5)	4 (50)
MW, n (%)	6 (37,5)	3 (37,5)	3 (37,5)
LLC, n (%)	1 (6,3)	0 (0)	1 (12,5)
Nature du clone			
Plasmocytaire, n (%)	8 (50)	4 (50)	4 (50)
Lymphocytaire, n (%)	1 (6,3)	0 (0)	1 (12,5)
Lymphoplasmocytaire, n (%)	7 (43,8)	4 (50)	3 (37,5)
Isotype Ig monoclonale			
IgG, n (%)	6 (37,5)	3 (37,5)	3 (37,5)
IgM, n (%)	8 (50)	3 (37,5)	5 (62,5)
IgA, n (%)	2 (12,5)	2 (25)	0 (0)
Biclonale IgG + IgM, n (%)	1 (6,3)	1 (12,5)	0 (0)
Kappa/Lambda, n (%)	11 (68,8) / 5 (31,3)	7 (87,5) / 1 (12,5)	4 (50) / 4 (50)
Pic quantifiable (EPP), n (%)	15 (93,8)	7 (87,5)	6 (75)
Valeur du pic (g/L)	14 (0,2-53)	4 (0,2-36,8)	20,2 (4,5-53)
Ratio CL anormal, n (%)	10/13 (76,9)	6/7 (85,7)	4/6 (66,7)
dFLC (mg/L)	69 (5-1291)	149 (12,1-1291)	44 (5-726)
Composant monoclonal urinaire, n (%)	8/13 (61,5)	6/7 (85,7)	2/6 (33,3)
BJ, n (%)	6/13 (46,2)	4/7 (57,1)	2/6 (33,3)
Ig monoclonale complète, n (%)	4/13 (30,8)	4/7 (57,1)	0/6 (0)
Hémoglobine (g/dL)	11,7 (8,2-16,9)	12,4 (8,2-16,9)	10,8 (9,7-15,8)
Plaquettes (G/L)	230 (103-412)	288,5 (103-410)	220 (151-412)
Lymphocytes (/mm ³)	1400 (310-16000)	1405 (310-2650)	1265 (880-16000)
CH50 bas, n (%)	1 (6,3)	1 (12,5)	0 (0)
C3 bas, n (%)	1 (6,3)	1 (12,5)	0 (0)
C4 bas, n (%)	3 (18,8)	2 (25)	1 (12,5)
Syndrome tumoral			
Atteinte ganglionnaire, n (%)	4 (25)	2 (25)	2 (25)
Atteinte osseuse, n (%)	3 (18,8)	1 (12,5)	2 (25)
Infiltrat ostéo-médullaire, n (%)	10/15 (66,6)	5 (62,5)	5/7 (71,4)
Hémopathie connue > 2 ans, n (%)	6 (37,5)	3 (37,5)	3 (37,5)
Traitements antérieurs, n (%)	4 (23,5)	1 (12,5)	3 (37,5)
Statut			
Symptomatique, n (%)	7 (43,8)	3 (37,5)	4 (50)
Rechute, n (%)	3 (18,8)	1 (12,5)	2 (25)
Indolent, n (%)	9 (56,3)	5 (62,5)	4 (50)
Manifestations dysimmunitaires, n (%)	8 (50)	5 (62,5)	3 (37,5)

Abréviations : BJ : Bence-Jones ; CL : chaîne légère ; dFLC : difference in involved and uninvolved free light chain ; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé ; EER : épuration extra-rénale ; GEM : glomérulonéphrite extra-membraneuse ; HTA : hypertension artérielle ; Ig : immunoglobuline ; IRA : insuffisance rénale aigue ; IRC : insuffisance rénale chronique ; LGM/HSFi : lésions glomérulaires minimales et/ou hyalinose segmentaire et focale ; LLC : leucémie lymphoïde chronique ; MGUS : monoclonal gammopathy of undetermined significance ; MM : myélome multiple ; MW : maladie de Waldenström ; SN : syndrome néphrotique

Tableau 1.2. Présentation rénale

Cas n°	Sexe/âge (années)	Créatinine (µmol/L)	DFGe (mL/min/1,73m ²)	IRC ≥ 3	IRA (AKIN)	EER	Albuminémie (g/L)	Protéinurie (g/24h)	Hématurie	HTA
GEM (n=8)										
G1	M/44	58	120	-	-	-	19	7	+	-
G2	M/56	93	80	-	-	-	20	9	-	-
G3	M/56	194	32	-	1	-	10,9	13,3	-	+
G4	F/57	51	106	-	-	-	27	2	-	-
G5	M/71	148	40	-	1	-	27,6	8,6	-	-
G6	F/65	97	53	-	-	-	30	4	+	+
G7	M/58	264	22	-	2	-	24,3	6	+	+
G8	M/65	91	76	-	-	-	19,8	7	-	-
LGM/HSFi (n = 8)										
LH1	M/77	54	54	-	-	-	24	3	-	-
LH2	M/69	80	87	-	-	-	29	8	-	-
LH3	M/54	116	61	+	-	-	28,6	15	+	-
LH4	M/64	424	12	-	3	-	22	12	-	-
LH5	M/84	235	21	-	1	-	11	11	+	+
LH6	M/83	85	73	-	-	-	22	7,5	-	-
LH7	M/75	700	5	-	3	+	25	4,6	-	+
LH8	F/72	611	5	+	3	+	20	14,4	-	+

Abréviations : AKIN : acute kidney injury network ; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé ; GEM : glomérulonéphrite extra-membraneuse ; HTA : hypertension artérielle ; IRA : insuffisance rénale aigue ; IRC : insuffisance rénale chronique ; LGM/HSFi : lésions glomérulaires minimales et/ou hyalinose segmentaire et focale

Tableau 1.3. Présentation immuno-hématologique

Cas n°	Hémopathie	Clone	Isotype Ig	Pic (g/L)	dFLC (mg/L)	IFU	Symptomatique / indolent	Infiltration interstitielle rénale	Hémopathie connue	Traitements antérieurs	Manifestations dysimmunitaires
GEM (n=8)											
G1	MM	P	IgG kappa	14	ND	IgG κ	Indolent		2 ans	-	Lupus cutané-articulaire (suivi)
G2	MM	P	IgG kappa	36,8	1291	BJ κ	Symptomatique (os, anémie)		-	-	-
G3	MM	P	IgA kappa	15,6	12,1	IgA κ	Indolent		-	-	-
G4	MGUS	P	IgA kappa	0,2	226,3	ND	Indolent		-	-	Myasthénie
G5	MW	LP	IgM kappa	3,2	149	IgM κ + BJ κ	Indolent	+	9 ans	-	-
G6	MW	LP	IgM kappa + IgG kappa	Micropics	61	IgG κ + IgM κ + BJ κ	Syndrome tumoral (adénopathies)		-	-	PTI (suivi)
G7	MGUS	LP	IgM lambda	4	245	BJ λ	Indolent	+	-	-	NIIA
G8	MW	LP	IgM kappa	3	57	-	Rechute avec syndrome tumoral (adénopathies, épanchement pleural)		6 ans	L1. RCd L2. R-benda, puis ASCT L3. VMO L4. Ibrutinib (en cours)	PTI
LGM/HSFi (n = 8)											
LH1	MM	P	IgG lambda	53	111	BJ λ	Symptomatique (os)		-	-	-
LH2	MM	P	IgG lambda	5	12,9	-	Rechute osseuse		14 ans	L1. Vd, ASCT puis HSCT L2. IxRd L3. DKd	GVH hépatique et sclérodermiforme
LH3	MM	P	IgM lambda	RH	5	-	Réponse complète		4 ans	Vd, puis ASCT	-
LH4	MM	P	IgG kappa	15	726	BJ κ	Indolent		-	-	-
LH5	MW	LP	IgM kappa	28	69	-	Indolent		-	-	Maladie de Crohn
LH6	MW	LP	IgM kappa	25,4	ND	ND	Indolent		-	-	PPR
LH7	MW	LP	IgM kappa	4,5	19,1	-	Syndrome tumoral (adénopathies)		-	-	-
LH8	LLC	L	IgM lambda	RH	ND	ND	Rechute (hyperlymphocytose)	+	13 ans	Ob-benda	-

Abréviations : ASCT : autologous stem cell transplantation ; BJ : Bence Jones ; dFLC : difference in involved and uninvolved free light chain ; DKd : daratumumab, carfilzomib et dexaméthasone ; GEM : glomérulonéphrite extra-membraneuse ; GVH : maladie du greffon contre l'hôte ; HSCT : allogeneic hematopoietic stem cell transplantation ; IFU : immunofixation urinaire ; immunoglobuline ; IxRd : ixazomib, lénalidomide et dexaméthasone ; L : lymphocytaire ; LGM/HSFi : lésions glomérulaires minimes et/ou hyalinose segmentaire et focale ; LLC : leucémie lymphoïde chronique ; LP : lymphoplasmocytaire ; MGUS : monoclonal gammopathy of undetermined significance ; MM : myélome multiple ; MW : maladie de Waldenström ; ND : non disponible ; NIIA : néphrite interstitielle immuno-allergique ; Ob-benda : obinutuzumab et bendamustine ; P : plasmocytaire ; PPR : pseudo-polyarthrite rhizomélique ; PTI : purpura thrombopénique immunologique ; R-benda : rituximab et bendamustine ; RCd : rituximab, cyclophosphamide et dexaméthasone ; Vd : bortezomib et dexaméthasone ; VMO : vinblastine, méthotrexate et obinutuzumab

Tableau 2. Caractéristiques anatomopathologiques

	Tous les patients (n = 16)	GEM (n = 8)	LGM/HSFi (n = 8)
Microscopie optique			
Glomérulosclérose, n (%)	5 (31,3)	2 (25)	3 (37,5)
Podocytes hypertrophiés, n (%)	2 (12,5)	0 (0)	2 (25)
Lésions d'HSF, n (%)	5 (31,3)	1 (12,5)	4 (50)
Classification HSF (n = 5)			
NOS, n (%)	3/5 (60)	1/1 (100)	2/4 (50)
Tip lesion, n (%)	1/5 (20)	0 (0)	1/4 (25)
Cellulaire, n (%)	1/5 (20)	0 (0)	1/4 (25)
MBG rigide/épaissie, n (%)	7 (43,8)	7 (87,5)	0 (0)
Stade de la GEM (n=8)			
Stade 1, n (%)	-	4 (50)	-
Stade 2, n (%)	-	2 (25)	-
Stade 3, n (%)	-	2 (25)	-
Infiltrat interstitiel (n = 6)			
Inflammatoire, n (%)	3 (18,8)	1 (12,5)	2 (25)
Tumoral, n (%)	3 (18,8)	2 (25)	1 (12,5)
FIAT			
Minime/modérée, n (%)	10 (62,5)	6 (75)	4 (50)
Sévère, n (%)	2 (12,5)	0 (0)	2 (25)
NTA	4 (25)	2 (25)	2 (25)
Artériosclérose			
Minime/modérée, n (%)	8 (50)	4 (50)	4 (50)
Sévère, n (%)	2 (12,5)	0 (0)	2 (25)
Immunofluorescence			
IgG, n (%)	10 (64,7)	8 (100)	0 (0)
Sous-classe (n=4)			
IgG1, n (%)	-	2/4 (50)	-
IgG2, n (%)	-	1/4 (25)	-
IgG3, n (%)	-	2/4 (50)	-
IgG4, n (%)	-	3/4 (75)	-
IgM, n (%)	7 (43,8)	3 (37,5)	4 (50)
IgA, n (%)	6 (37,5)	6 (75)	0 (0)
C3, n (%)	5 (29,4)	4 (50)	0 (0)
PLA2R, n (%)	-	2/5 (40)	-
Microscopie électronique (n=9)			
Effacement des pédicelles, n (%)	5/9 (55,6)	2/5 (40)	4/4 (100)
Partiel, n (%)	2/9 (22,2)	1/5 (20)	2/4 (50)
Diffus, n (%)	3/9 (33,3)	1/5 (20)	2/4 (50)
Détachement podocytaire, n (%)	2/9 (22,2)	1/5 (20)	1/4 (25)
Dépôts denses extra-membraneux, n (%)	5/9 (55,6)	5/5 (100)	0/4 (0)

Abréviations : FIAT : fibrose interstitielle et atrophie tubulaire ; GEM : glomérulonéphrite extra-membraneuse ; LGM/HSFi : lésions glomérulaires minimes et/ou hyalinose segmentaire et focale ; MBG : membrane basale glomérulaire ; NTA : nécrose tubulaire aigue, PLA2R : phospholipase A2 receptor

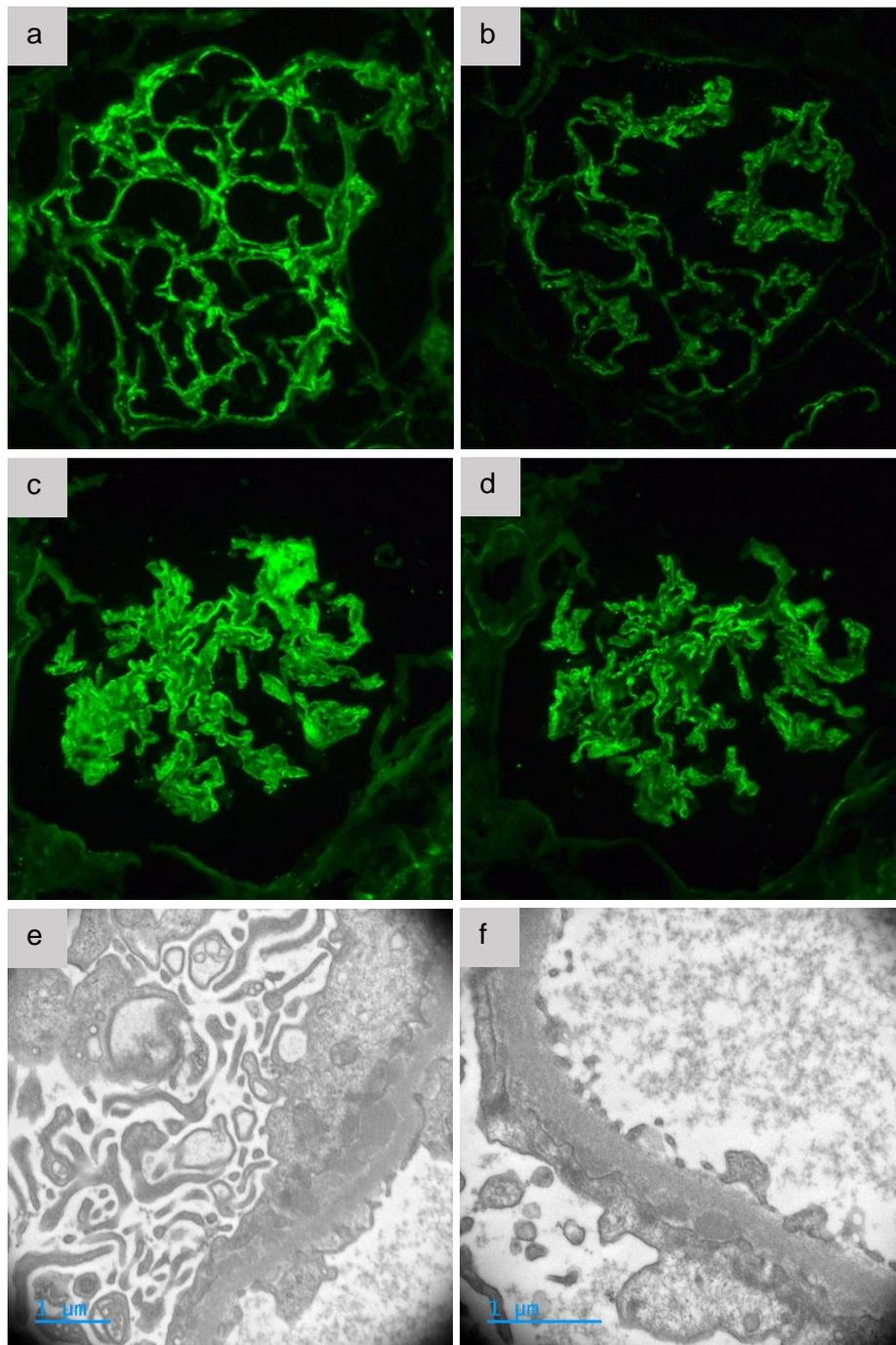


Figure 2.1. Glomérulonéphrite extra-membraneuse en anatomopathologie, satellite d'une maladie de Waldenström. (a-d) Immunofluorescence x 400. Dépôts extramembraneux d'IgG1 (a), d'IgG4 (b), de kappa (c) et de lambda (d). (e-f) Microscopie électronique, X12000. Dépôts denses aux électrons sous-épithéliaux

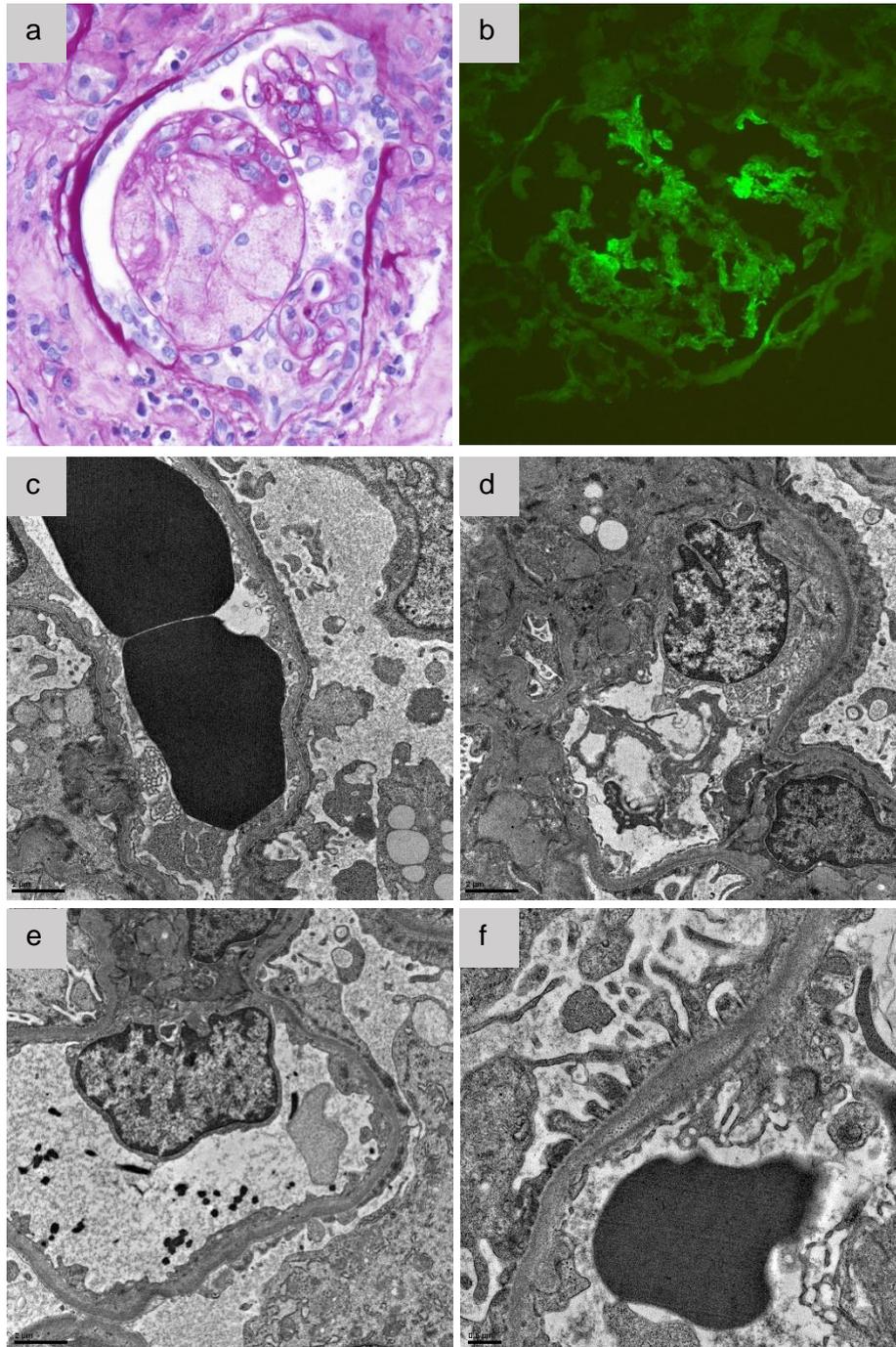


Figure 2.2. Lésions de LGM/HSFi en anatomopathologie. (a) Microscopie optique x 400, coloration à l'hématoxyline-éosine-safran. HSF cellulaire dans un contexte de maladie de Waldenström. **(b-f)** LGM avec lésions associées d'HSF de type NOS dans un contexte de myélome multiple. **(b)** Immunofluorescence x 400. Traces mésangiales d'IgM trappées dans la hyalino-sclérose. **(c-f)** Microscopie électronique : Fusion diffuse des pédicelles et détachement podocytaire (c-e : X6000 ; f : X12000)

Tableau 3. Traitements et réponses

	Tous les patients (n = 15)	GEM (n= 7)	LGM/HFSi (n = 8)
Durée de suivi (mois)	41 (6-172)	63 (12-172)	41 (6-64)
Traitements reçus			
1 ligne, n (%)	15 (100)	7 (100)	8 (100)
2 lignes, n (%)	7 (46,7)	3 (42,9)	4 (50)
≥ 3 lignes, n (%)	3 (20)	1 (14,3)	2 (25)
≥ 1 ligne de CC, n (%)	10 (66,7)	4 (57,1)	6 (75)
Traitement de 1^{ère} ligne (n=15)			
Traitement immunosuppresseur, n (%)	8 (53,3)	4 (57,1)	4 (50)
Chimiothérapie ciblant le clone, n (%)	7 (46,7)	3 (42,9)	4 (50)
Anti-plasmocytaire, n (%)	3 (20)	1 (14,3)	2 (25)
Anti-lymphocytaire B, n (%)	4 (26,7)	2 (28,6)	2 (25)
Traitement de 2^{ème} ligne (n=7)			
Traitement immunosuppresseur, n (%)	5/7 (71,4)	2/3 (66,7)	2/4 (50)
Chimiothérapie ciblant le clone, n (%)	3/7 (42,9)	1/3 (33,3)	2/4 (50)
Anti-plasmocytaire, n (%)	1/7 (14,3)	0	1/4 (25)
Anti-lymphocytaire B, n (%)	2/7 (28,6)	1/3 (33,3)	1/4 (25)
≥ 3^{ème} ligne de traitement (n=3)			
Traitement immunosuppresseur, n (%)	2 (66,7)	1 (100)	1 (50)
Chimiothérapie ciblant le clone (anti-plasmocytaire), n (%)	1 (33,3)	0 (0)	1 (50)
Réponse rénale en fin de suivi			
Réponse complète, n (%)	7 (46,7)	3 (42,9)	4 (50)
Réponse partielle, n (%)	5 (33,3)	3 (42,9)	2 (25)
IRC terminale, n (%)	3 (20)	1 (14,3)	2 (25)
Sevrage de l'EER, n (%)	1/2 (50)	-	1/2 (50)
Créatinine (µmol/L)	106 (80-201)	113,5 (101-201)	101 (80-121)
Albuminémie (g/L)	36,4 (28-44,9)	35,6 (31,3-40)	38,2 (28-44,9)
Protéinurie (g/24h)	0,11 (0,1-3,45)	0,41 (0,1-3,45)	0,1 (0,1-2,9)
Réponse hématologique en fin de suivi			
RC/VGPR, n (%)	7 (46,7)	3 (42,9)	4 (50)
Réponse partielle, n (%)	3 (20)	2 (28,6)	1 (12,5)
Maladie stable (indolent), n (%)	3 (20)	2 (28,6)	1 (12,5)
Réfractaire/progression, n (%)	2 (13,3)	0 (0)	2 (25)
Décès, n (%)	4 (26,7)	1 (14,3)	3 (37,5)

Abréviations : CC : chimiothérapie ciblant le clone ; EER : épuration extra-rénale ; GEM : glomérulonéphrite extra-membraneuse ; IRC : insuffisance rénale chronique ; LGM/HFSi : lésions glomérulaires minimes et/ou hyalinose segmentaire et focale ; RC : réponse complète ; VGPR : very good partial response

Tableau 3.1. Première ligne de traitement

Cas n°	Stratégie	Traitement	Meilleure réponse rénale	Délai (mois)	Meilleure réponse hématologique	Délai (mois)	Rechute/réfractaire rénale	Délai (mois)	Rechute/réfractaire hématologique	Délai (mois)
GEM (n=7)										
G1	IS	Rituximab	RP	33	MS (indolent)	-	Rechute	41	-	-
G2	CC	Vd+HDM-ASCT	RC	31	≥ VGPR	4	-	-	Progression biologique (pic)	31
G3	IS	Rituximab	RP	12	MS (indolent)	-	-	-	-	-
G5	IS	Rituximab	-	-	MS	-	Réfractaire	-	-	-
G6	CC	RCd	RC	6	VGPR	6	Rechute	55	-	-
G7	IS	Rituximab*	RC	30	VGPR	30	-	-	-	-
G8	CC	Obinutuzumab-ibrutinib	RC	15	RP	13	-	-	-	-
LGM/HSF (n = 8)										
LH1	CC	Rd	-	-	Réfractaire	-	Réfractaire	-	-	-
LH2	CC	IsPd	RP	3	Réfractaire	-	-	-	Rechute symptomatique (os)	5
LH3	IS	Corticoïdes	RP	2	RC**	-	Rechute	19	-	-
LH4	IS	Corticoïdes	-	-	Progression	6	Réfractaire IRT à 4 mois	-	Progression biologique (pic, dFLC) et symptomatique (anémie)	6
LH5	IS	Corticoïdes + CsA	-	-	MS (indolent)	-	Réfractaire	-	-	-
LH6	IS	Corticoïdes	RC	3	MS (indolent)	-	Rechute	4	-	-
LH7	CC	R-benda	RC	6	RC	6	-	-	-	-
LH8	CC	R-Vénéto	-	-	RC	15	Réfractaire IRT à J0	-	-	-

* Cible le clone lymphoplasmocytaire sous-jacent (MW)

** Myélome déjà en RC post traitement au diagnostic de LGM

Abréviations : CC : chimiothérapie ciblant le clone ; CsA : ciclosporine ; GEM : glomérulonéphrite extra-membraneuse ; HDM-ASCT : high dose melphalan and autologous stem-cell transplantation ; IRT : insuffisance rénale terminale ; IS : traitement immunosuppresseur ; IsPd : isatuximab, pomalidomide et dexaméthasone ; LGM/HSFi : lésions glomérulaires minimes et/ou hyalinose segmentaire et focale immunologique ; MS : maladie stable ; R-benda : rituximab et bendamustine ; R-vénéto : rituximab et vénétoclax ; RC : réponse complète ; RCd : rituximab, cyclophosphamide et dexaméthasone ; Rd : lénelinomide et dexaméthasone ; RP : réponse partielle ; Vd : Bortézomib et dexaméthasone ; VGPR : very good partial response

Tableau 3.2. Deuxième ligne de traitement et lignes ultérieures

Cas n°	Stratégie	Traitement	Meilleure réponse rénale	Délai (mois)	Meilleure réponse hématologique	Délai (mois)	Rechute/réfractaire rénal	Délai (mois)	Rechute/réfractaire hématologique	> L2
GEM (n=3)										
G1	IS	Rituximab	RP	2	MS (indolent)	-	Rechute	65	-	L3. Rituximab (IS) L4. Cyclophosphamide (IS) L5. Rituximab (IS) L6. Rituximab (IS)
G5	CC	RCd	RP	5	RP	5	-	-	-	
G6	IS	Rituximab*	RP	6	VGPR	0	-	-	-	
LGM/HSF (n = 4)										
LH1	CC	DRd	RC	24	VGPR	24	-	-	-	
LH3	IS	Rituximab	RP	3	Progression	16	Rechute	16	Progression biologique (pic, dFLC) et symptomatique (hypercalcémie)	L3. DRd (CC) L4 PCd (CC)
LH5	CC	Rituximab + corticoïdes	RP	3	VGPR	3	-	-	-	
LH6	IS	Corticoïdes	RC	1	MS (indolent)	-	Rechute	12	-	L3. Corticoïde + ciclosporine (IS) L4. Corticoïde + ciclosporine (IS)

* Cible le clone lymphoplasmocytaire sous-jacent (MW)

Abréviations : CC : chimiothérapie ciblant le clone ; DRd : daratumumab, lénalinomide et dexaméthasone ; GEM : glomérulonéphrite extra-membraneuse ; IS : traitement immunosuppresseur ; LGM/HSFi : lésions glomérulaires minimales et/ou hyalinose segmentaire et focale immunologique ; MS : maladie stable ; PCd : pomalidomide, cyclophosphamide et dexaméthasone ; RC : réponse complète ; RCd : rituximab, cyclophosphamide et dexaméthasone ; RP : réponse partielle ; VGPR : very good partial response

Tableau 3.3. Dernier suivi

Cas n°	Durée du suivi (mois)	Lignes de traitement reçues		≥ 1 ligne de CC	Réponse rénale	Créatinine (µmol/L)	Albumine (g/L)	Protéinurie (g/24h)	Réponse hématologique	Pic (g/L)	dFLC (mg/L)	Décès	Délai (mois)
GEM (n=7)													
G1	172	6	Rituximab x 5 Cyc x 1	-	RR/IRT (M165)	EER	EER	EER	MS (indolent)	19,4	ND	-	
G2	160	1	Vd + HDM-ASCT	+	RC	106	34	0,1	≥ VGPR (rechutes multiples et 10 lignes de traitement anti-plasmocytaire)	NQ	2	AVC hémorragique	160
G3	14	1	Rituximab	-	RP	163	31,3	3,37	MS (indolent)	17,9	11,3	-	
G5	12	2	L1. Rituximab* L2. RCd	+	RP	201	36,2	3,45	RP	1,8	22,7	-	
G6	70	2	L1. RCd L2. Rituximab*	+	RP	105	35	0,7	VGPR	Micro-pics IFS+	ND	-	
G7	63	1	Rituximab	-*	RC	121	40	0,12	VGPR	1,5	87	-	
G8	19	1	Obinutuzumab-ibrutinib	+	RC	101	36,5	0,1	RP	1,5	ND	-	
LGM/HSF (n=8)													
LH1	41	2	L1. Rd L2. DRd	+	RC	110	37,4	0,1	VGPR	IFS+	1,49	-	
LH2	14	1	IsPd	+	RP	80	28	2,9	Progression	20	49,2	Sepsis, échappement du myélome	14
LH3	64	4	L1. Corticoïdes L2. Rituximab L3. DRd L4. PCd	+	RC	95	44,9	0,06	RP	NQ	137	-	
LH4	9	1	Corticoïdes	-**	RR/IRT (M4)	EER	EER	EER	Réfractaire (après 1 ligne de traitement par VCd)	41	8330	Choc hémorragique	9
LH5	6	2	L1. Corticoïdes + CsA L2. Rituximab + CTC	+	RP	106	30	2	VGPR	2	ND	Autolyse	6
LH6	50	4	CTC +/- CsA x 4	-	RC	121	39	0,1	MS/indolent	14,1	ND	-	
LH7	41	1	R-benda	+	RC	96	40	0,1	RC	0	ND	-	
LH8	44	1	R-Veneto	+	RR/IRT (J0)	EER	EER	EER	RC	0	ND	-	

* Rituximab à dose rénale mais action sur le clone lymphoplasmocytaire sous-jacent

** Ce patient a reçu une ligne de CC car évolution vers un myélome symptomatique, non comptabilisée dans l'évaluation de la réponse rénale car il était déjà en IRT.

Abréviations : CC : chimiothérapie ciblant le clone ; CsA : ciclosporine ; CTC : corticoïdes ; Cyc : cyclophosphamide ; DRd : daratumumab, lénalinomide et dexaméthasone ; EER : épuration extra-rénale ; GEM : glomérulonéphrite extra-membraneuse ; HDM-ASCT : high dose melphalan and autologous stem-cell transplantation ; IFS+ : immunofixation sérique positive ; IRT : insuffisance rénale terminale ; IS : traitement immunosuppresseur ; IsPd : isatuximab, pomalidomide et dexaméthasone ; LGM/HSFi : lésions glomérulaires minimes et/ou hyalinose segmentaire et focale immunologique ; MS : maladie stable ; ND : non disponible ; NQ : non quantifiable ; R-benda : rituximab et bendamustine ; R-véneto : rituximab et vénétoclax ; RC : réponse complète ; RCd : rituximab, cyclophosphamide et dexaméthasone ; Rd : lénalinomide et dexaméthasone ; RP : réponse partielle ; RR : rechute/réfractaire ; VCd : bortézomib, cyclophosphamide et dexaméthasone ; Vd : Bortézomib et dexaméthasone ; VGPR : very good partial response

Tableau 3.4.1. Réponses rénales et hématologiques en fonction du type de traitement reçu

Traitement	Réponse rénale	Réponse hématologique	Rechute/réfractaire/ progression
Traitement de 1^{ère} ligne (n = 15)			
Chimiothérapie ciblant le clone (n = 7) <i>Anti-plasmocytaire (n = 3)</i> <i>Anti-lymphocytaire (n = 4)</i>	Complète : n = 4 Partielle : n = 1 Réfractaire : n = 2	RC/VGPR : n = 4 Partielle : n = 1 Réfractaire : n = 2	Rénale : n = 3 Hématologique : n = 2
Traitement immunosuppresseur (n = 8) <i>Rituximab (n = 4)</i> <i>Corticoïdes +/- ciclosporine (n = 4)</i>	Complète : n = 2 Partielle : n = 3 Réfractaire : n = 3	RC/VGPR : n = 1 Indolent : n = 6	Rénale : n = 6 Hématologique : n = 1
Traitement de 2^{ème} ligne (n=7)			
Chimiothérapie ciblant le clone (n = 3) <i>Anti-plasmocytaire (n = 1)</i> <i>Anti-lymphocytaire (n = 2)</i>	Complète : n = 1 Partielle : n = 2	RC/VGPR : n = 2 Partielle : n = 1	Rénale : n = 0 Hématologique : n = 0
Traitement immunosuppresseur (n = 4) <i>Rituximab (n = 3)</i> <i>Corticoïdes (n = 1)</i>	Complète : n = 1 Partielle : n = 3	Indolent : n = 3	Rénale : n = 3 Hématologique : n = 1
≥ Traitement de 3^{ème} ligne (n = 3)			
Chimiothérapie ciblant le clone (n = 1) <i>Anti-plasmocytaire (n = 1)</i>	Complète : n = 1	Partielle : n = 1	Rénale : n = 0 Hématologique : n = 0
Traitement immunosuppresseur (n = 2) <i>Corticoïdes + ciclosporine (n = 1)</i> <i>Rituximab +/- cyclophosphamide (n = 1)</i>	Complète : n = 1 Réfractaire : n=1	Indolent : n = 2	Rénale : n = 1 Hématologique : n = 0

Significativement moins de « rechute/réfractaire » rénale après une chimiothérapie ciblant le clone comparativement au traitement immunosuppresseur classique, p=0,047

Tableau 3.4.2. Réponses rénales et hématologiques en fonction du type de traitement reçu

	Au moins une ligne de chimiothérapie ciblant le clone (n = 10)	Traitement immunosuppresseur uniquement (n=5)
Néphropathie		
GEM, n (%)	4 (40)	3 (60)
LGM/HSFi, n (%)	6 (60)	2 (40)
Hémopathie		
Myélome multiple, n (%)	4 (40)	3 (60)
Maladie de Waldenström, n (%)	5 (50)	0 (0)
Leucémie lymphoïde chronique, n (%)	1 (10)	0 (0)
Réponse rénale		
Rémission, n (%)	9 (90)	3 (60)
Complète, n (%)	5 (50)	2 (40)
Partielle, n (%)	4 (40)	1 (20)
Insuffisance rénale terminale, n (%)	1 (10)	2 (40)
Créatinine (µmol/L)	105 (80-201)	121 (101-163)
Albuminémie (g/L)	36,2 (28-44,9)	39 (31,3-40)
Protéinurie (g/24h)	0,1 (0,06-3,45)	0,12 (0,1-3,37)
Réponse hématologique		
Rémission, n (%)	9 (90)	1 (20)
Complète/VGPR, n (%)	6 (60)	1 (20)
Partielle, n (%)	3 (30)	0 (0)
Maladie stable (indolent), n (%)	0 (0)	3 (60)
Progression/réfractaire, n (%)	1 (10)	1 (20)

Abréviations : GEM : glomérulonéphrite extra-membraneuse ; LGM/HSFi : lésions glomérulaires minimes et/ou hyalinose segmentaire et focale immunologique ; VGPR : very good partial response

Tableau 3.5. Caractéristiques en fonction de la réponse rénale

	Rémission rénale (n = 12)	Insuffisance rénale terminale (n=3)
Néphropathie		
GEM, n (%)	6 (50)	1 (33,3)
LGM/HSFi, n (%)	6 (50)	2 (66,7)
<i>Au diagnostic</i>		
IRC ≥ stade 3, n (%)	1 (8,3)	1 (33,3)
IRA AKIN 3, n (%)	1 (8,3)	2 (66,7)
EER au diagnostic, n (%)	1 (8,3)	1 (8,3)
Créatinine (µmol/L)	114,5 (80-700)	424 (58-611)
Albuminémie (g/L)	24,15 (10,9-30)	20 (19-22)
Protéinurie (g/24h)	7,75 (3-15)	12 (7-14,4)
Hémopathie		
Myélome multiple, n (%)	5 (41,7)	2 (66,7)
Maladie de Waldenström, n (%)	7 (58,3)	0 (0)
Leucémie lymphoïde chronique, n (%)	0 (0)	1 (33,3)
Symptomatique, n (%)	7 (75)	2 (66,7)
Au diagnostic, n (%)	6 (66,7)	1 (33,3)
Au cours du suivi, n (%)	1 (8,3)	1 (33,3)
Infiltration rénale, n (%)	2 (16,7)	1 (33,3)
Traitement		
Au moins 1 ligne de CC, n (%)	9 (75)	1 (33,3)
IS uniquement, n (%)	3 (25)	2 (66,7)
Réponse hématologique		
Rémission, n (%)	9 (75)	1 (33,3)
Complète/VGPR, n (%)	6 (50)	1 (33,3)
Partielle, n (%)	3 (25)	0 (0)
Maladie stable (indolent), n (%)	2 (16,7)	1 (33,3)
Progression/réfractaire, n (%)	1 (8,3)	1 (33,3)

Abréviations : CC : chimiothérapie ciblant le clone ; EER : épuration extra-rénale ; GEM : glomérulonéphrite extra-membraneuse ; IRA : insuffisance rénale aigue ; IRC : insuffisance rénale chronique ; IS : immunosuppresseur ; LGM/HSFi : lésions glomérulaires minimales et/ou hyalinose segmentaire et focale immunologique ; VGPR : very good partial response

Discussion

Cette étude décrit, à ce jour, l'une des plus grosses cohortes de GEM, LGM et HSF*i* survenant au cours d'hémopathies lymphoplasmocytaires (lymphome de Hodgkin exclu). L'un des enjeux majeurs est de déterminer si glomérulopathies et hémopathies sont liées, ou non, par un mécanisme paranéoplasique. Ceci permettrait de guider la prise en charge en déterminant s'il faut, ou non, traiter le clone sous-jacent, notamment dans les hémopathies indolentes ou en cas de projet de transplantation rénale.

Comme énoncé plus haut, ces glomérulopathies sont, dans la littérature, le plus souvent satellites de leucémies lymphoïdes chroniques, de maladies de Waldenström ou de lymphomes non hodgkiniens. La plus large cohorte de LGM a été décrite par *Kofman et al.* et compte 18 cas.¹² Les 2 plus grandes séries de GEM comportent chacune 4 cas.^{14,70} A notre connaissance, seulement une quinzaine de cas associés à des hémopathies plasmocytaires (myélome ou MGUS) ont été rapportés à ce jour (*Kofman et al.*, *Ma et al.* et *Dingli et al.*).^{12,17,25} Contrairement aux précédentes observations, cette étude comprenait une majorité d'hémopathies plasmocytaires (myélome multiple, n=7 ; IgA-MGUS, n=1), 7 hémopathies lymphoplasmocytaires (maladie de Waldenström, IgM-MGUS) et seulement une leucémie lymphoïde chronique.

La présentation clinico-biologique au diagnostic était globalement similaire entre les groupes « GEM » et « LGM/HSF*i* ». La seule différence significative, outre l'âge, était la créatininémie plus élevée dans le groupe LGM/HSF*i*. Cette différence s'explique en partie par des lésions parenchymateuses chroniques sous-jacentes plus sévères à l'analyse anatomopathologique (glomérulosclérose, FIAT et artériosclérose), suggérant, soit un diagnostic à un stade plus tardif de la glomérulopathie, soit l'existence d'une autre néphropathie chronique associée (néphroangiosclérose bénigne, possibles séquelles de syndrome de lyse tumorale ou de néphropathie à cylindres myélomateux notamment).

Contrairement aux glomérulopathies associées aux MGRS, les GEM et LGM/HSF*i* dans notre étude survenaient souvent au cours d'hémopathies symptomatiques (n=9 sur l'ensemble du suivi). Les hémopathies indolentes étaient également fréquentes, représentant 9 cas à l'inclusion (dont 2 myélomes ont progressé vers une forme symptomatique). Chez la majorité des patients, les évolutions rénales et hématologiques étaient corrélées (réponses et rechutes concomitantes). Les patients présentaient significativement ($p = 0,047$) moins de rechute rénale en cas de réponse hématologique associée (partielle, VGPR, complète) comparativement aux patients non répondeurs de leur hémopathie (maladie stable, réfractaire, progression). Ces résultats plaident pour un mécanisme paranéoplasique. Chez quelques patients, toutefois, les réponses étaient dissociées. En effet, 2 patients avaient un

myélome réfractaire ou avec rechutes multiples, alors que leurs néphropathies étaient en rémission. A l'inverse, 2 patients ont présenté une rechute rénale alors que l'hémopathie était toujours en réponse.

Un traitement immunosuppresseur permettait volontiers l'obtention d'une réponse rénale chez nos patients, mais la rechute était la règle. Aucune rémission n'a été observée dans les 6 cas de GEM où un traitement antiprotéinurique a été administré seul. Ainsi, les stratégies thérapeutiques « classiques » semblaient moins efficaces dans cette étude.

En revanche, le traitement du clone permettait dans la plupart des cas l'obtention d'une réponse rénale et hématologique conjointe. Les patients présentaient significativement moins de rechutes rénales après une ligne de chimiothérapie ciblant le clone comparativement à un traitement immunosuppresseur classique. Chez 3 patients, une chimiothérapie a été administrée sans indication « hématologique », soit d'emblée (n=1), soit après échec du traitement immunosuppresseur classique (n=2), permettant une réponse synchrone rénale et hématologique. Cette stratégie thérapeutique (chimiothérapie dans un contexte d'hémopathie indolente) est similaire à celle utilisée dans les glomérulopathies associées aux MGRS. Contrairement aux maladies de dépôts d'Ig comme l'amylose AL, une réponse « d'organe » rénale pouvait être observée sans que la réponse hématologique soit très profonde. En effet, parmi les patients en réponse rénale après traitement du clone, 3 étaient « seulement » en réponse partielle de leur hémopathie. Dans un cas de maladie de Waldenström indolente, le rituximab à « dose rénale » a permis, en parallèle d'une rémission complète de la GEM, une très bonne réponse partielle hématologique par action sur le clone lymphoplasmocytaire sous-jacent. La réponse rénale au traitement de l'hémopathie renforce l'hypothèse d'une néphropathie paranéoplasique.

Cependant, il est difficile de conclure si la réponse rénale observée est en lien avec la rémission de l'hémopathie ou avec une efficacité directe du traitement de la glomérulopathie. En effet, les chimiothérapies antilymphocytaires comprennent des molécules utilisées comme agents immunosuppresseurs pour le traitement des LGM/HSFi et GEM (corticoïdes, alkylants, anticorps monoclonaux anti-CD20). Des articles récents suggèrent également une efficacité des traitements anti-plasmocytaires, par anticorps monoclonaux anti-CD38 ou inhibiteurs du protéasome, dans les GEM et les syndromes néphrotiques idiopathiques réfractaires.^{71,80} L'efficacité de l'autogreffe dans certaines maladies auto-immunes/dysimmunitaires a été largement démontrée.⁸¹ Ainsi, il est possible que l'autogreffe (réalisée dans le cadre d'un myélome symptomatique) ait induit et/ou approfondi la réponse rénale dans l'un des cas de GEM. Par ailleurs, il est possible que la rémission de certaines

GEM soit survenue indépendamment du traitement administré, puisqu'une guérison spontanée est attendue dans 30% des cas.

Comme dans notre étude, les cas décrits dans la littérature étaient le plus souvent satellites d'hémopathies symptomatiques, avec une efficacité fréquente des chimiothérapies ciblant le clone.⁴⁻³⁷

Kowalewska et al. ont montré, sur une étude de 18 biopsies avec infiltration lymphomateuse rénale, que des lésions glomérulaires coexistaient dans 55% des cas (dont 2 cas de LGM/HSF et 1 cas de GEM).⁸² L'infiltration rénale par la tumeur était fréquente dans notre cohorte (19%), alors que cette atteinte est rarement diagnostiquée en pratique. Ces observations suggèrent que la présence d'un infiltrat tumoral pourrait être un facteur de risque de glomérulopathie par LGM/HSF/GEM. Le microenvironnement tumoral est riche en cellules du système immunitaire (lymphocytes T, B, NK, cellules dendritiques, macrophages et autres cellules myéloïdes).⁸³ On peut supposer que cet environnement, dont le but premier est de générer une réponse antitumorale, pourrait favoriser localement les lésions glomérulaires dysimmunitaires observées dans les LGM/HSFi/GEM. Cependant, un infiltrat rénal est souvent retrouvé sur les autopsies des patients atteints de lymphome non hodgkinien (63-90%) et cette atteinte est le plus souvent infraclinique.⁴¹ Chez nos patients, la biopsie rénale a été motivée par le tableau de syndrome néphrotique secondaire à la glomérulopathie, sans francs arguments clinico-biologiques ou radiologiques en faveur d'un infiltrat tumoral rénal. Ainsi, la découverte de cet infiltrat était incidente dans notre étude.

L'analyse des sous-classes d'IgG peut orienter vers le caractère paranéoplasique d'une GEM, en cas de dépôts prédominants d'IgG1 et d'IgG2 et/ou d'absence de dépôts IgG4 (un cas dans notre étude).^{62,63} Ces caractéristiques restent peu spécifiques. Un tableau de GEM classique avec dépôts prédominants d'IgG4 et positivité des anticorps anti-PLA2R peut s'observer et n'exclut pas le caractère paranéoplasique.

Dans cette étude, la moitié des patients avait une histoire de maladies auto-immunes extra-rénales, connues ou apparues au cours du suivi. Ce résultat permet d'émettre 2 hypothèses physiopathologiques :

(1) LGM/HSFi et GEM pourraient être des complications auto-immunes paranéoplasiques des hémopathies :

Les manifestations auto-immunes et dysimmunitaires dans les hémopathies lymphoplasmocytaires sont fréquentes, notamment dans la leucémie lymphoïde chronique et la maladie de Waldenström. De multiples mécanismes peuvent être impliqués : dépôts d'Ig monoclonale, activité auto-anticorps, activation du complément, dysrégulation lymphocytaire, production de cytokines. Dans la maladie de Waldenström, les complications auto-immunes

sont le plus souvent secondaires aux propriétés antigéniques de l'IgM monoclonale produite par le clone lymphoplasmocytaire. Les principales atteintes sont les neuropathies périphériques IgM-médiées, la cryoglobulinémie de type 2, la maladie des agglutinines froides, la maladie de Willebrand acquise et le syndrome de Schnitzler.⁸⁴ Les LLC se compliquent dans 5 à 10% des cas de manifestations auto-immunes (Figure B). Il s'agit le plus souvent de cytopénies (AHA1 et PTI principalement), rarement d'atteintes extra-hématologiques. Dans 10% des cas seulement, l'auto-anticorps est une IgM monoclonale produite directement par le clone LLC. Dans les autres cas, l'auto-immunité est liée à une dysrégulation lymphocytaire B et T polyclonale. Le clone LLC joue le rôle de cellule présentatrice d'antigène aux lymphocytes T, qui vont ensuite stimuler la production d'auto-anticorps polyclonaux par les cellules B normales. La production de cytokines (comme IL-6, IL-10, TNF, TGF-béta) par le clone LLC favorise la perte de la tolérance du soi et l'échappement des cellules auto-réactives. La réponse auto-immune est médiée par la liaison d'auto-antigènes sur le BCR polyréactif du clone LLC.^{85,86} L'association des lymphomes non hodgkiniens et des myélomes avec les maladies auto-immunes, bien que plus rare, est également largement décrite.⁸⁷⁻⁹⁰ Enfin, *Fernand et al.* ont défini le concept de gammopathie monoclonale de signification clinique (acronyme MGCS pour « monoclonal gammopathy of clinical signification » dans la littérature anglo-saxonne) pour décrire l'ensemble des gammopathies monoclonales indolentes compliquées de manifestations dysimmunitaires systémiques.⁹¹

(2) Un même terrain dysimmunitaire prédisposant pourrait favoriser la survenue concomitante de glomérulopathies auto-immunes et d'hémopathies :

Il est largement admis que certaines maladies auto-immunes augmentent le risque de survenue d'hémopathie lymphoïde, par dysrégulation immunitaire et stimulation antigénique chronique.⁹² L'exemple le plus typique est celui du syndrome de Gougerot-Sjögren, dont le risque d'évolution vers un lymphome B est bien décrit. Le syndrome ALPS et le déficit immunitaire commun variable sont 2 exemples de situation à risque conjoint d'auto-immunité et de lymphoprolifération. Le syndrome ALPS est une maladie héréditaire, résultant de mutations dans la voie d'apoptose Fas, caractérisé par la présence de lymphocytes T « doubles négatifs » n'exprimant ni CD4, ni CD8.⁹³ Dans le DICV, l'hypogammaglobulinémie est liée à une perte de fonction des lymphocytes B qui ne peuvent plus se différencier en plasmocytes, mais aussi à une dysfonction lymphocytaire T et à un défaut de coopération lymphocytaire B-T.⁹⁴ La dysfonction lymphocytaire est au centre de la physiopathologie des néphropathies par LGM/HSFi/GEM et des hémopathies lymphoplasmocytaires. Ainsi, une altération de l'homéostasie lymphocytaire pourrait être un *primum movens* commun aux 2 maladies.

Notre étude suggère fortement un lien physiopathologique entre les LGM/HSFi/GEM et les hémopathies lymphoplasmocytaires. Les mécanismes des formes paranéoplasiques restent mal décrits, complexes et multifactoriels. *Audard et al.* émettaient l'hypothèse d'une dysfonction lymphocytaire T, d'une sécrétion de cytokines, d'une surexpression de NF- κ B (voie de signalisation inflammatoire) dans la genèse des LGM associées aux lymphomes de Hodgkin.⁹⁵ Cette équipe a également montré une surexpression concomitante de la protéine c-mip au niveau des cellules de Reed-Sternberg et des podocytes, entraînant *in fine* la désorganisation architecturale du cytosquelette d'actine à l'origine des lésions glomérulaires (Figure C).⁹⁶ Un autre mécanisme à l'origine des LGM paranéoplasiques pourrait être la sécrétion par la tumeur de cytokines altérant la perméabilité glomérulaire.⁹⁷ Dans les syndromes myéloprolifératifs, des taux élevés de facteurs de croissance comme PDGF et TGF β 1 favorisent la production de matrice extra-cellulaire par les cellules mésangiales et l'apoptose podocytaire, faisant le lit des lésions de hyalinose segmentaire et focale.⁹⁸ *Beck et al.* ont proposé 4 mécanismes possibles à l'origine des dépôts sous-épithéliaux de complexes immuns dans la GEM paranéoplasique : (1) production d'anticorps dirigés contre un antigène tumoral, porteur du même épitope qu'un antigène podocytaire ; (2) sécrétion d'antigènes par la tumeur, puis formation de complexes immuns dans la circulation, secondairement trappés au niveau de la barrière de filtration glomérulaire ; (3) dépôts sous épithéliaux d'antigènes tumoraux dans un premier temps, puis interaction avec des anticorps circulants ; (4) processus extrinsèque comme un virus oncogène ou une dysrégulation immunitaire à l'origine commune de la néoplasie et de la GEM (Figure D).⁹⁹ *Debiec et al.* ont décrit un cas de GEM secondaire à une immunoglobuline monoclonale IgG3 kappa avec activité anti-PLA2R.⁴⁴ Ainsi, les glomérulopathies pourraient être liées à une activité auto-anticorps de l'Ig monoclonale contre une protéine glomérulaire. L'absence de dépôts d'Ig monoclonale observables en IF sur les biopsies des patients de l'étude semble aller contre cette hypothèse. Il est toutefois possible que les Ig induisent un détachement podocytaire dans la chambre urinaire, pouvant expliquer l'absence de dépôt visible dans certains cas. Ce mécanisme a été décrit *in vitro* par *Jamin et al.* dans le syndrome néphrotique idiopathique associé aux anticorps anti-UHCL1.¹⁰⁰

Cette étude souligne l'importance de rechercher une cause de glomérulopathie secondaire. En plus du bilan infectieux, immunologique, médicamenteux/toxique et oncologique classique, il nous semble indispensable de rechercher une hémopathie lymphoplasmocytaire sous-jacente avec un bilan de gammopathie monoclonale comprenant électrophorèse et immunofixation sérique et urinaire, dosage des chaînes légères, immunophénotypage lymphocytaire sanguin, +/- exploration médullaire et imageries.

Actuellement, il n'existe pas de consensus pour le traitement de ces glomérulopathies survenant dans un contexte d'hémopathie lymphoplasmocytaire (lymphome de Hodgkin exclu). En cas d'hémopathie symptomatique, l'indication d'une chimiothérapie ciblant le clone est indiscutable. Dans les situations d'hémopathie indolente, il nous semble légitime, au vu des résultats de l'étude, de proposer un traitement du clone en cas de rechute ou d'échec du traitement immunosuppresseur classique, voire en 1^{ère} intention. Ceci est d'autant plus vrai pour les patients chez qui une transplantation rénale est envisagée à terme. Dans ces situations, le pic monoclonal et/ou le taux de chaînes légères sériques pourrait être un marqueur de suivi de la réponse rénale. A l'inverse, la réapparition d'un syndrome néphrotique pourrait être un facteur prédictif de progression hématologique.

Cette étude présente plusieurs limites. Il s'agit d'une étude rétrospective avec un effectif limité et une durée de suivi hétérogène. Plusieurs facteurs confondants, décrits plus haut, nous obligent à nuancer les résultats observés. Enfin, il existe un biais de sélection puisque les dossiers ont été adressés pour avis au centre de référence de l'amylose et autres maladies liées aux dépôts d'Ig, dans un contexte de néphropathie réfractaire le plus souvent. De fait, il existe une possible surestimation du taux d'échec du traitement immunosuppresseur classique.

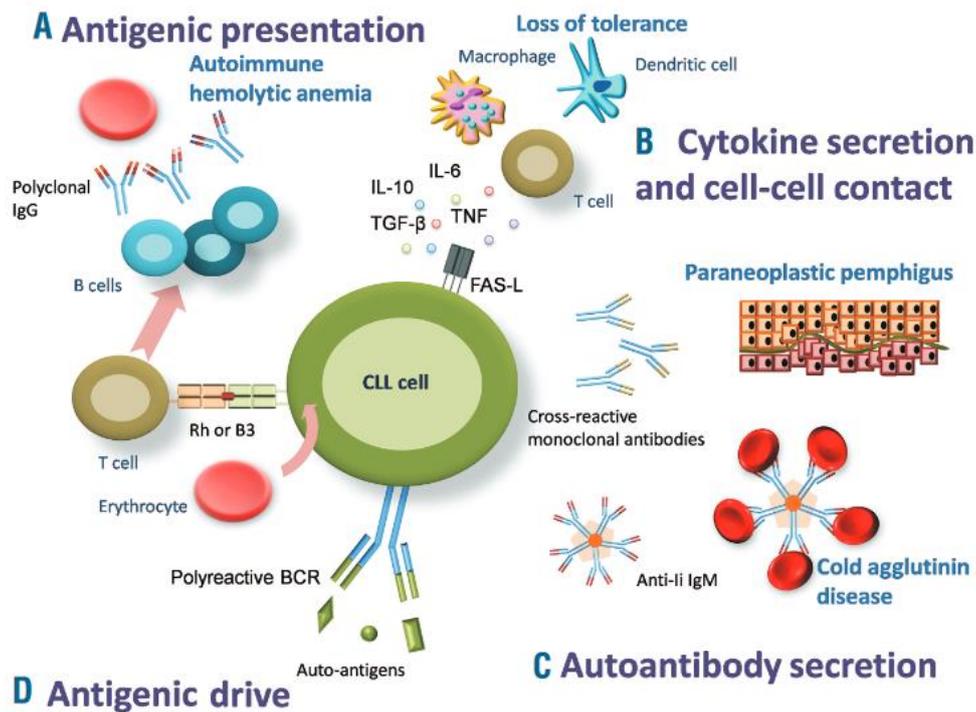


Figure B. Mécanismes de l'auto-immunité dans la leucémie lymphoïde chronique. (A) Le clone LLC joue le rôle de cellule présentatrice d'antigène aux lymphocytes T, stimulant la sécrétion d'auto-anticorps par les lymphocytes B normaux. (B) Sécrétion de cytokines et communication cellulaire par contact direct favorisant l'échappement immunitaire. (C) Sécrétion d'IgM monoclonale exprimant directement une activité auto-anticorps. (D) Réponse auto-immune médiée par la fixation d'antigènes sur le BCR polyréactif du clone LLC. (D'après *Hodgson et al. 2011*)

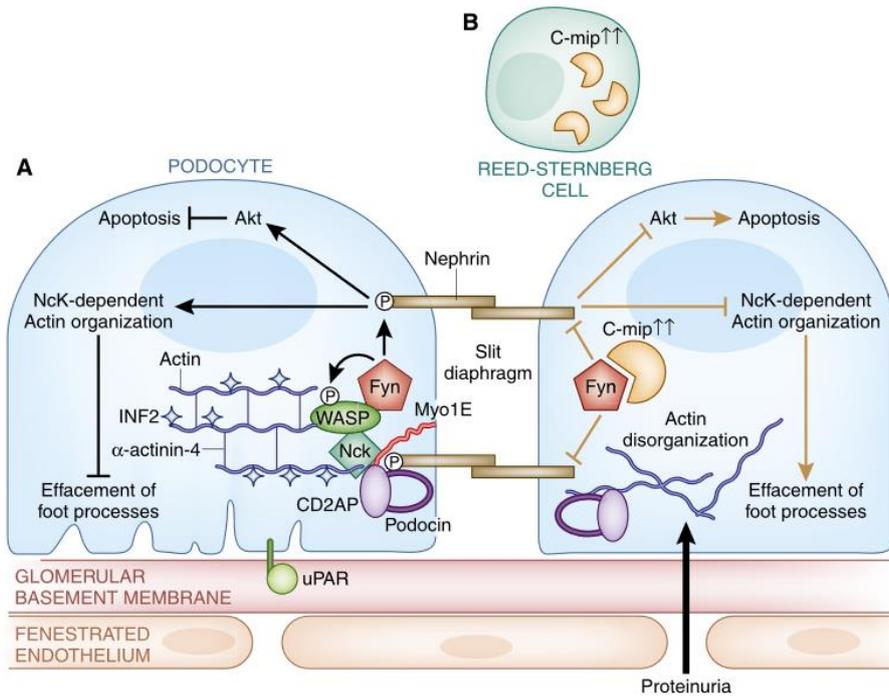


Figure C. Physiopathologie des lésions glomérulaires minimales au cours des lymphomes de hodgkin. Surexpression de c-mip dans la cellule de Reed-Sternberg et dans le podocyte, à l'origine d'une désorganisation de l'architecture du cytosquelette d'actine, entraînant la fusion des pédicelles. (D'après Audard et al. 2010 et Cambier and Ronco. 2012)

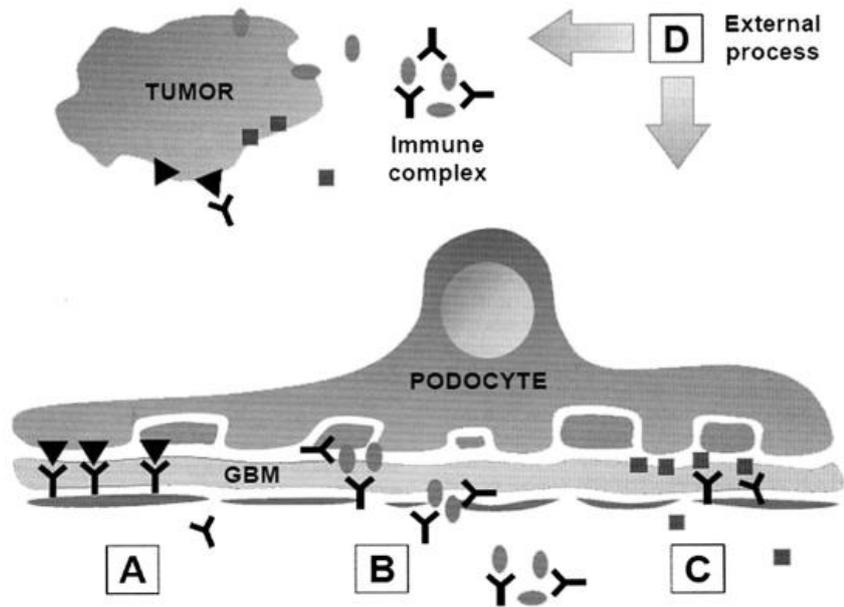


Figure D. Hypothèses physiopathologiques des glomérulonéphrites extra-membraneuses paranéoplasiques. (A) Anticorps dirigé contre un antigène tumoral et un antigène podocytaire identique ou exprimant le même épitope. (B) Sécrétion d'un antigène par la tumeur et formation de complexes immuns circulants, qui se déposent sous les pédicelles. (C) Sécrétion d'un antigène tumoral qui se dépose seul sous les pédicelles dans un premier temps, puis formation de complexe immun in situ par liaison avec un anticorps. (D) Processus externe à l'origine commune de la tumeur et de la glomérulonéphrite extra-membraneuse. (D'après *Beck et al. 2010*)

Conclusion

Notre étude confirme le lien entre hémopathies lymphoplasmocytaires et glomérulopathies par GEM, LGM ou HSF_i. Nos résultats suggèrent qu'une chimiothérapie ciblant le clone constitue la meilleure option thérapeutique, associée à un taux élevé de réponses rénales et une fréquence moindre des rechutes. Les mécanismes physiopathologiques restent mal compris et pourraient faire l'objet d'études ultérieures.

Références bibliographiques

1. Javaugue V, Bouteau I, Sirac C, et al. Classification et prise en charge thérapeutique des gammopathies monoclonales de signification rénale. *La Revue de Médecine Interne*. 2018;39(3):161-170.
2. Leung N, Bridoux F, Nasr SH. Monoclonal Gammopathy of Renal Significance. Ingelfinger JR, ed. *N Engl J Med*. 2021;384(20):1931-1941.
3. Leung N, Rajkumar SV. Multiple myeloma with acute light chain cast nephropathy. *Blood Cancer J*. 2023;13(1):46.
4. Cronin C, Carmody E, Ryan F, Carmody M. Acute renal failure and non-Hodgkins lymphoma in a patient with minimal change glomerulonephritis. *J Intern Med*. 1990;228(1):65-68.
5. Hajjaji N, Lesire V, Leturgie P, Lafon B, Renard JP. Dermatopolymyosite paranéoplasique avec néphropathie à lésions glomérulaires minimales associée à un lymphome malin non hodgkinien. *La Revue de Médecine Interne*. 2002;23(7):642-650.
6. Da'as N, Polliack A, Cohen Y, et al. Kidney involvement and renal manifestations in non-Hodgkin's lymphoma and lymphocytic leukemia: a retrospective study in 700 patients. *European J of Haematology*. 2001;67(3):158-164.
7. Kasmani R, Marina VP, Abidi S, Johar B, Malhotra D. Minimal change disease associated with MALT lymphoma. *Int Urol Nephrol*. 2012;44(6):1911-1913.
8. Khaw KSF, Yong ASM, Yong TY, Kuss BJ, Barbara JAJ, Li JYZ. Minimal change disease associated with newly diagnosed mantle cell lymphoma. *Renal Failure*. 2014;36(4):634-637.
9. Edrees F, Black RM, Leb L, Rennke H. Minimal change disease: A case report of an unusual relationship. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2016;27(4):816-820.
10. Inayat F, Law JK, Myers-Gurevitch PM, Seshan SV, Perlman AS. Minimal change disease: an unusual presentation of marginal zone MALT lymphoma. *Clin Nephrol*. 2016;85(3):184-188.
11. Alzamora MG, Schmidli M, Hess U, Cathomas R, Moos RV. Minimal Change Glomerulonephritis in Chronic Lymphocytic Leukemia: Pathophysiological and Therapeutic Aspects. *Oncol Res Treat*. 2006;29(4):153-156.
12. Kofman T, Zhang SY, Copie-Bergman C, et al. Minimal Change Nephrotic Syndrome Associated With Non-Hodgkin Lymphoid Disorders: A Retrospective Study of 18 Cases. *Medicine*. 2014;93(24):350-358.
13. Spalding EM, Watkins S, Warwicker P. Minimal-change glomerulonephritis and chronic lymphocytic leukaemia. *Nephron*. 2001;88(3):283-284.
14. Vial R, Daniel L, Devos M, et al. Néphropathies au cours de la leucémie lymphoïde chronique : à propos d'une étude monocentrique de 10 cas. *La Revue de Médecine Interne*. 2018;39(8):612-617.
15. Aslam N, Nseir NI, Viverett JF, Bastacky SI, Johnson JP. Nephrotic syndrome in chronic lymphocytic leukemia: a paraneoplastic syndrome? *Clin Nephrol*. 2000;54(6):492-497.
16. Ghosh L, Muehrcke RC. Nephrotic syndrome: a prodrome to lymphoma. *Ann Intern Med*. 1970;72(3):379-382.
17. Ma MKM, Chan GSW, Chan KW, Lam MF. Paraneoplastic minimal change nephropathy: a diagnostic challenge. *J Nephrol*. 2013;26(6):1192-1194.

18. Terrier B, Buzyn A, Hummel A, et al. Serum monoclonal component and nephrotic syndrome—it is not always amyloidosis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2006;21(11):3327-3329.
19. Javier Ocaña LG. Síndrome nefrótico por cambios mínimos previo al desarrollo de una leucemia linfática crónica. *Nefrología*. 2007;27(6):761-762.
20. Sayegh J, Boisliveau V, Boyer F, Savary C, Beloncle F, Augusto JF. Steroid-resistant minimal change nephrotic syndrome in Waldenström macroglobulinemia. *Ann Hematol*. 2013;92(3):425-426.
21. Hory B, Saunier F, Wolff R, Saint-Hillier Y, Coulon G, Perol C. Waldenström macroglobulinemia and nephrotic syndrome with minimal change lesion. *Nephron*. 1987;45(1):68-70.
22. Swaneveld FH. Waldenström's macroglobulinaemia presenting with nephrotic syndrome. 2012;70(9).
23. Rosado MF, Morgensztern D, Abdullah S, Ruiz P, Lossos IS. Chronic lymphocytic leukemia-associated nephrotic syndrome caused by focal segmental glomerulosclerosis. *American J Hematol*. 2004;77(2):205-206.
24. Calvo Villas JM, Morales Umpierrez A, Ramirez Sánchez MJ, Cuesta Tovar J. Focal and segmental glomerulosclerosis and non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Nephrol*. 2002;57(2):173-174.
25. Dingli D, Larson DR, Plevak MF, Grande JP, Kyle RA. Focal and Segmental Glomerulosclerosis and Plasma Cell Proliferative Disorders. *American Journal of Kidney Diseases*. 2005;46(2):278-282.
26. González García E, Olea T, Hevia C, et al. Focal segmental glomerulosclerosis due to a relapsing non-Hodgkin's lymphoma diagnosed by positron emission tomography. *J Nephrol*. 2007;20(5):626-628.
27. Hindocha S, Gopaluni S, Collins GP, Shenbagaraman P. Focal segmental glomerulosclerosis in a patient with mantle cell lymphoma. *BMJ Case Rep*. 2015;2015:bcr2015211765.
28. Arampatzis S, Giannakoulas N, Liakopoulos V, et al. Simultaneous clinical resolution of focal segmental glomerulosclerosis associated with chronic lymphocytic leukaemia treated with fludarabine, cyclophosphamide and rituximab. *BMC Nephrol*. 2011;12:33.
29. Wong CF, Mohteshamzadeh M, Arsalanizadeh B, et al. Successful Treatment of Focal Segmental Glomerulosclerosis in Association with Mantle Cell Lymphoma. *Renal Failure*. 2007;29(3):363-366.
30. Butty H, Asfoura J, Cortese F, Doyle M, Rutecki G. Chronic lymphocytic leukemia—associated membranous glomerulopathy: Remission with fludarabine. *American Journal of Kidney Diseases*. 1999;33(2):e8.1-e8.4.
31. Qin B, Li Y, Kuang D, et al. Diagnosis and treatment of secondary nephrotic syndrome with rash as the first symptom: a case report. *BMC Nephrol*. 2024;25(1):225.
32. Rocca AR, Giannakakis C, Serriello I, Guido G, Mosillo G, Salviani C. Fludarabine in chronic lymphocytic leukemia with membranous nephropathy. *Ren Fail*. 2013;35(2):282-285.
33. Evans DJ, Macanovic M, Dunn MJ, Pusey CD. Membranous glomerulonephritis associated with follicular B-cell lymphoma and subepithelial deposition of IgG1-kappa paraprotein. *Nephron Clin Pract*. 2003;93(3):c112-118.
34. Silva GEB, Costa RS, Chahud F, et al. Membranous glomerulonephritis associated with splenic marginal zone lymphoma mimicking multiple myeloma. *Clin Nephrol*. 2013;79(6):488-493.

35. Ziakas PD, Giannouli S, Psimenou E, Nakopoulou L, Voulgarelis M. Membranous glomerulonephritis in chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol.* 2004;76(3):271-274.
36. Yahata N, Kawanishi Y, Okabe S, et al. Membranous Glomerulonephritis with Nephrotic Syndrome Associated with Chronic Lymphocytic Leukemia. *Am J Nephrol.* 2000;20(5):402-407.
37. Lee B, Smith RS, Tanphaichitr N, Novak R, Robertson S, Haller NA. Waldenström's macroglobulinemia and nephrotic syndrome with membranous nephropathy. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology.* 2011;45(6):473-477.
38. Bridoux F, Cockwell P, Glezerman I, et al. Kidney injury and disease in patients with haematological malignancies. *Nat Rev Nephrol.* 2021;17(6):386-401.
39. Huang ZQ, Sanders PW. Localization of a single binding site for immunoglobulin light chains on human Tamm-Horsfall glycoprotein. *J Clin Invest.* 1997;99(4):732-736.
40. Menè P, Stoppacciaro A, Lai S, Festuccia F. Light Chain Cast Nephropathy in Multiple Myeloma: Prevalence, Impact and Management Challenges. *IJNRD.* 2022;Volume 15:173-183.
41. Sanders PW, Booker BB. Pathobiology of cast nephropathy from human Bence Jones proteins. *J Clin Invest.* 1992;89(2):630-639.
42. Bridoux F, Carron PL, Pegourie B, et al. Effect of High-Cutoff Hemodialysis vs Conventional Hemodialysis on Hemodialysis Independence Among Patients With Myeloma Cast Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;318(21):2099-2110.
43. Gertz MA. Acute hyperviscosity: syndromes and management. *Blood.* 2018;132(13):1379.
44. Debiec H, Hanoy M, Francois A, et al. Recurrent Membranous Nephropathy in an Allograft Caused by IgG3κ Targeting the PLA2 Receptor. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2012;23(12):1949-1954.
45. Sethi S, Beck LH, Glassock RJ, et al. Mayo Clinic consensus report on membranous nephropathy: proposal for a novel classification. *Kidney International.* 2023;104(6):1092-1102.
46. Ronco P, Beck L, Debiec H, et al. Membranous nephropathy. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7(1):69.
47. Seitz-Polski B, Lambeau G, Esnault V. Glomérulonéphrite extramembraneuse : mécanismes et histoire naturelle. *Néphrologie & Thérapeutique.* 2017;13:S75-S81.
48. Glassock RJ. Human Idiopathic Membranous Nephropathy — A Mystery Solved? *N Engl J Med.* 2009;361(1):81-83.
49. Schmitt F. La glomérulonéphrite extramembraneuse primitive : nouveaux marqueurs antigéniques et auto-anticorps associés. *Médecine humaine et pathologie.* 2022. dumas-03715630.
50. Couser WG. Primary Membranous Nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2017;12(6):983.
51. Caravaca-Fontán F, Fernández-Juárez GM, Floege J, et al. The management of membranous nephropathy—an update. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2022;37(6):1033-1042.
52. Kopp JB, Anders HJ, Susztak K, et al. Podocytopathies. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):68.
53. Rosenberg AZ, Kopp JB. Focal Segmental Glomerulosclerosis. *CJASN.* 2017;12(3):502-517.
54. Campbell RE, Thurman JM. The Immune System and Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Clinjasn.* 2022.

55. Shirai Y, Miura K, Ishizuka K, et al. A multi-institutional study found a possible role of anti-nephrin antibodies in post-transplant focal segmental glomerulosclerosis recurrence. *Kidney International*. 2024;105(3):608-617.
56. Chebotareva N, Vinogradov A, Birukova Y, et al. A pilot study of anti-nephrin antibodies in podocytopathies among adults. *Nephrology*. 2024;29(2):86-92.
57. Vivarelli M, Colucci M. Anti-nephrin antibodies in recurrence of focal segmental glomerulosclerosis: closer to discovering the Holy Grail? *Kidney International*. 2024;105(3):440-442.
58. Hengel FE, Dehde S, Lassé M, et al. Autoantibodies Targeting Nephrin in Podocytopathies. *N Engl J Med*. 2024;391(5):422-433.
59. Watts AJB, Keller KH, Lerner G, et al. Discovery of Autoantibodies Targeting Nephrin in Minimal Change Disease Supports a Novel Autoimmune Etiology. *JASN*. 2022;33(1):238-252.
60. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney International*. 2021;100(4):S1-S276.
61. Ronco PM. Paraneoplastic glomerulopathies: New insights into an old entity. *Kidney International*. 1999;56(1):355-377.
62. Lefaucheur C, Stengel B, Nochy D, et al. Membranous nephropathy and cancer: Epidemiologic evidence and determinants of high-risk cancer association. *Kidney International*. 2006;70(8):1510-1517.
63. Cambier JF, Ronco P. Onco-Nephrology: Glomerular Diseases with Cancer. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2012;7(10):1701-1712.
64. Leeaphorn N, Kue-A-Pai P, Thamcharoen N, Ungprasert P, Stokes MB, Knight EL. Prevalence of cancer in membranous nephropathy: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Nephrol*. 2014;40(1):29-35.
65. Lien YHH, Lai LW. Pathogenesis, diagnosis and management of paraneoplastic glomerulonephritis. *Nat Rev Nephrol*. 2011;7(2):85-95.
66. Bacchetta J, Juillard L, Cochat P, Droz JP. Paraneoplastic glomerular diseases and malignancies. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2009;70(1):39-58.
67. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology*. 2014;15(12):e538-e548.
68. Treon SP, Tedeschi A, San-Miguel J, et al. Report of consensus Panel 4 from the 11th International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia on diagnostic and response criteria. *Seminars in Hematology*. 2023;60(2):97-106.
69. Hallek M, Al-Sawaf O. Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures. *American J Hematol*. 2021;96(12):1679-1705.
70. Nie G, Sun L, Zhang C, et al. Clinicopathological features and individualized treatment of kidney involvement in B-cell lymphoproliferative disorder. *Front Immunol*. 2022;13:903315.
71. Stehlé T, Grimbert P, Remy P, Moktefi A, Audard V, El Karoui K. Anti-CD38 therapy for PLA2R-positive membranous nephropathy resistant to conventional immunosuppression. *Kidney Int*. 2022;101(2):416-418.
72. Chen Z, Xu Q, Shou Z. Application of CD38 monoclonal antibody in kidney disease. *Front Immunol*. 2024;15.

73. Salhi S, Ribes D, Colombat M, Fortenfant F, Faguer S. Bortezomib plus dexamethasone for rituximab-resistant PLA2R+ membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2021;100(3):708-709.
74. Geara AS, Bhoj V, Hogan JJ. Bortezomib Treatment for Refractory PLA2R-Positive Membranous Nephropathy. *Glomerular Dis.* 2021;1(1):40-43.
75. Vink CH, van Cranenbroek B, van der Heijden JW, Koenen HPJM, Wetzels JFM. Daratumumab for multidrug-resistant phospholipase-A2 receptor-related membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2022;101(3):646-647.
76. Hiepe F, Radbruch A. Plasma cells as an innovative target in autoimmune disease with renal manifestations. *Nat Rev Nephrol.* 2016;12(4):232-240.
77. Angeletti A, Bin S, Kajana X, et al. Combined Rituximab and Daratumumab Treatment in Difficult-to-Treat Nephrotic Syndrome Cases. *Kidney International Reports.* 2024;9(6):1892-1896.
78. Weber LT, Habbig S, Hackl A. Difficult-to-Treat Nephrotic Syndrome in Childhood—Global Depletion of B-Cells. *Kidney International Reports.* 2024;9(7):1969-1971.
79. Angeletti A, Bin S, Magnasco A, Bruschi M, Cravedi P, Ghiggeri GM. Efficacy of combined rituximab and daratumumab treatment in posttransplant recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *American Journal of Transplantation.* 2024;24(4):688-692.
80. Randone P, Sanna E, Dolla C, et al. Rescue with obinutuzumab and daratumumab as combined B cell/plasma cell targeting approach in severe posttransplant focal segmental glomerulosclerosis recurrence. *American Journal of Transplantation.* Published online July 2024:S1600613524003836.
81. Alexander T, Greco R, Snowden JA. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Autoimmune Disease. *Annu Rev Med.* 2021;72(1):215-228.
82. Kowalewska J, Nicosia RF, Smith KD, Kats A, Alpers CE. Patterns of glomerular injury in kidneys infiltrated by lymphoplasmacytic neoplasms. *Human Pathology.* 2011;42(6):896-903.
83. Fridman WH, Sautès-Fridman C. Le microenvironnement tumoral - Matrice nourricière, champ de bataille et cible thérapeutique des cancers. *Med Sci (Paris).* 2014;30(4):359-365.
84. Tomowiak C, Poulain S, Debiais C, Guidez S, Leleu X. Maladie de Waldenström. *La Presse Médicale.* 2019;48(7-8):832-841.
85. Visco C, Barcellini W, Maura F, Neri A, Cortelezzi A, Rodeghiero F. Autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia. *American J Hematol.* 2014;89(11):1055-1062.
86. Hodgson K, Ferrer G, Montserrat E, Moreno C. Chronic lymphocytic leukemia and autoimmunity: a systematic review. *Haematologica.* 2011;96(5):752-761.
87. Jin P, Jin X, He L, Liu W, Zhan Z. The casual relationship between autoimmune diseases and multiple myeloma: a Mendelian randomization study. *Clin Exp Med.* 2024;24(1):65.
88. Shimanovsky A, Alvarez AJ, Murali S, Dasanu CA. Autoimmune manifestations in patients with multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance. *BBA Clinical.* 2016;6:12-18.
89. Fallah M, Liu X, Ji J, Försti A, Sundquist K, Hemminki K. Autoimmune diseases associated with non-Hodgkin lymphoma: a nationwide cohort study. *Annals of Oncology.* 2014;25(10):2025-2030.
90. Teixeira Mendes LS, Wotherspoon A. Marginal zone lymphoma: Associated autoimmunity and auto-immune disorders. *Best Practice & Research Clinical Haematology.* 2017;30(1-2):65-76.

91. Femand JP, Bridoux F, Dispenzieri A, et al. Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications. *Blood*. 2018;132(14):1478-1485.
92. Chennapragada SS, Goyal S, Agrawal U, et al. Risk factors for Non-Hodgkin's lymphoma in autoimmune disease: a large database analysis. *Ann Hematol*. 2024;103(8):3029-3031.
93. Rieux-Laucat F, Magérus-Chatinet A, Neven B. The Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome with Defective FAS or FAS-Ligand Functions. *J Clin Immunol*. 2018;38(5):558-568.
94. Chambery E, Kolopp-Sarda MN, Malcus C. Les déficits immunitaires communs variables : définition, physiopathologie et diagnostic biologique. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2023;2023(549):38-46.
95. Audard V, Larousserie F, Grimbert P, et al. Minimal change nephrotic syndrome and classical Hodgkin's lymphoma: Report of 21 cases and review of the literature. *Kidney International*. 2006;69(12):2251-2260.
96. Audard V, Zhang S yu, Copie-Bergman C, et al. Occurrence of minimal change nephrotic syndrome in classical Hodgkin lymphoma is closely related to the induction of c-mip in Hodgkin-Reed Sternberg cells and podocytes. *Blood*. 2010;115(18):3756-3762.
97. Taniguchi K, Fujioka H, Torashima Y, Yamaguchi J, Izawa K, Kanematsu T. Rectal cancer with paraneoplastic nephropathy: association of vascular endothelial growth factor. *Dig Surg*. 2004;21(5-6):455-457.
98. Paule R, Ponsoye M, Gueutin V, Deray G, Izzedine H. Glomérulopathies associées aux syndromes myéloprolifératifs. *La Revue de Médecine Interne*. 2013;34(6):369-372.
99. Beck LH. Membranous Nephropathy and Malignancy. *Seminars in Nephrology*. 2010;30(6):635-644.
100. Jamin A, Berthelot L, Couderc A, et al. Autoantibodies against podocytic UCHL1 are associated with idiopathic nephrotic syndrome relapses and induce proteinuria in mice. *Journal of Autoimmunity*. 2018;89:149-161.

Résumé

Introduction : Les complications rénales des hémopathies plasmocytaires et lymphocytaires B sont fréquentes. Elles sont liées à 2 mécanismes principaux : masse tumorale ou toxicité rénale de l'immunoglobuline monoclonale sécrétée. D'autres néphropathies peuvent être observées, comme les lésions glomérulaires minimes, la hyalinose segmentaire et focale ou la glomérulonéphrite extra-membraneuse, dont le mécanisme paranéoplasique est suspecté. L'objectif de l'étude est de décrire chez ces patients les caractéristiques cliniques, immuno-hématologiques, anatomopathologiques, ainsi que la stratégie thérapeutique et l'évolution après traitement.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective, multicentrique, ayant inclus 8 patients dans le groupe « GEM » et 8 patients dans le groupe « LGM/HSFi ». Les critères d'inclusion étaient le diagnostic d'un syndrome néphrotique par GEM, LGM ou HSFi et le diagnostic d'une hémopathie lymphoplasmocytaire par mise en évidence d'un composant monoclonal sérique ou urinaire, par analyse du myélogramme ou par analyse anatomopathologique.

Résultats : Les données clinico-biologiques au diagnostic étaient comparables entre les 2 groupes, hormis la créatininémie, qui était significativement plus élevée ($p=0,05$) dans le groupe LGM/HSFi. 50% des patients avaient une histoire de maladie dysimmunitaire, connues ou apparues au cours du suivi. Trois patients (20%) ont évolué vers l'insuffisance rénale terminale. Toutes lignes de traitement confondues, les patients présentaient significativement moins de rechute rénale après une chimiothérapie ciblant le clone ($p=0,047$) et en cas de réponse hématologique associée (partielle, VGPR ou complète) ($p = 0,047$).

Discussion : Cette étude suggère fortement un lien paranéoplasique entre glomérulopathie par GEM/LGM/HSFi et hémopathies lymphoplasmocytaires. La présence d'un infiltrat interstitiel tumoral pourrait être un facteur prédisposant, tout comme l'existence d'un terrain auto-immun/dysimmunitaire. Les mécanismes de ces néphropathies paranéoplasiques restent indéterminés, complexes et multifactoriels. La stratégie thérapeutique la plus efficace semble être l'administration d'une chimiothérapie ciblant le clone.

Conclusion : Notre étude confirme le lien entre hémopathies lymphoplasmocytaires et glomérulopathie par GEM, LGM ou HSFi et suggère fortement l'intérêt d'un traitement du clone dans ces situations. Les mécanismes restent en grande partie incompris et pourraient faire l'objet d'études ultérieures.

Mots-clés : glomérulonéphrite extra-membraneuse, lésions glomérulaires minimes, hyalinose segmentaire et focale, lymphome non hodgkinien, leucémie lymphoïde chronique, maladie de Waldenström, myélome multiple, gammopathie monoclonale, syndrome néphrotique, syndrome paranéoplasique.



UNIVERSITE DE POITIERS



Faculté de Médecine et de
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 !



Résumé

Introduction : Les complications rénales des hémopathies plasmocytaires et lymphocytaires B sont fréquentes. Elles sont liées à 2 mécanismes principaux : masse tumorale ou toxicité rénale de l'immunoglobuline monoclonale sécrétée. D'autres néphropathies peuvent être observées, comme les lésions glomérulaires minimes, la hyalinose segmentaire et focale ou la glomérulonéphrite extra-membraneuse, dont le mécanisme paranéoplasique est suspecté. L'objectif de l'étude est de décrire chez ces patients les caractéristiques cliniques, immuno-hématologiques, anatomopathologiques, ainsi que la stratégie thérapeutique et l'évolution après traitement.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective, multicentrique, ayant inclus 8 patients dans le groupe « GEM » et 8 patients dans le groupe « LGM/HSFi ». Les critères d'inclusion étaient le diagnostic d'un syndrome néphrotique par GEM, LGM ou HSFi et le diagnostic d'une hémopathie lymphoplasmocytaire par mise en évidence d'un composant monoclonal sérique ou urinaire, par analyse du myélogramme ou par analyse anatomopathologique.

Résultats : Les données clinico-biologiques au diagnostic étaient comparables entre les 2 groupes, hormis la créatininémie, qui était significativement plus élevée ($p=0,05$) dans le groupe LGM/HSFi. 50% des patients avaient une histoire de maladie dysimmunitaire, connues ou apparues au cours du suivi. Trois patients (20%) ont évolué vers l'insuffisance rénale terminale. Toutes lignes de traitement confondues, les patients présentaient significativement moins de rechute rénale après une chimiothérapie ciblant le clone ($p=0,047$) et en cas de réponse hématologique associée (partielle, VGPR ou complète) ($p = 0,047$).

Discussion : Cette étude suggère fortement un lien paranéoplasique entre glomérulopathie par GEM/LGM/HSFi et hémopathies lymphoplasmocytaires. La présence d'un infiltrat interstitiel tumoral pourrait être un facteur prédisposant, tout comme l'existence d'un terrain auto-immun/dysimmunitaire. Les mécanismes de ces néphropathies paranéoplasiques restent indéterminés, complexes et multifactoriels. La stratégie thérapeutique la plus efficace semble être l'administration d'une chimiothérapie ciblant le clone.

Conclusion : Notre étude confirme le lien entre hémopathies lymphoplasmocytaires et glomérulopathie par GEM, LGM ou HSFi et suggère fortement l'intérêt d'un traitement du clone dans ces situations. Les mécanismes restent en grande partie incompris et pourraient faire l'objet d'études ultérieures.

Mots-clés : glomérulonéphrite extra-membraneuse, lésions glomérulaires minimes, hyalinose segmentaire et focale, lymphome non hodgkinien, leucémie lymphoïde chronique, maladie de Waldenström, myélome multiple, gammopathie monoclonale, syndrome néphrotique, syndrome paranéoplasique.