



HAL
open science

Gammopathie monoclonale en néphrologie : prévalence de l'atteinte rénale et facteurs prédictifs du résultat histologique

Arthur Roux

► **To cite this version:**

Arthur Roux. Gammopathie monoclonale en néphrologie : prévalence de l'atteinte rénale et facteurs prédictifs du résultat histologique. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-03187932

HAL Id: dumas-03187932

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03187932>

Submitted on 1 Apr 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2019

N°119

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Gammopathie monoclonale en néphrologie :
prévalence de l'atteinte rénale et facteurs prédictifs du résultat histologique

Présentée et soutenue publiquement
le 11 septembre 2019

Par

Arthur Roux

Né le 25 décembre 1987 à Paris

Dirigée par Mr Le Professeur Alexandre Karras, PU-PH

Jury :

Mr Le Professeur Éric Thervet, PU-PH Président

Mr Le Professeur Vincent Audard, PU-PH

Mme Le Docteur Marguerite Vignon

Mr Le Docteur Mohamad Zaidan

REMERCIEMENTS

Merci au Professeur Éric Thervet de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse et pour son écoute, sa disponibilité et ses précieux conseils depuis notre rencontre.

Un immense merci au Professeur Alexandre Karras pour m'avoir confié ce travail et guidé tout au long de sa réalisation. C'est une opportunité de plus pour profiter de son enseignement et c'est une chance dont j'ai bien conscience !

Merci au Dr Mohamad Zaidan de me faire le plaisir d'être à ma thèse mais aussi et surtout pour sa bienveillance envers moi depuis plusieurs années maintenant.

Un merci particulier au Docteur Marguerite Vignon de faire partie de mon jury et de nous donner son avis éclairé sur ce sujet qui regroupe une fois encore nos deux spécialités.

Un grand merci au Professeur Vincent Audard d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et de nous apporter son expérience sur ce sujet.

Merci à Anne-Sophie Jannot et à Camille Nevoret pour leur disponibilité et leur aide précieuse dans le recueil des données, indispensable pour mener à bien ce travail.

Mes pensées vont bien sûr aussi à toutes les personnes qui m'ont accompagné et supporté tout au long de ces années d'étude:

- Mes grands copains de médecine et tout particulièrement Diane pour avoir veillé sur moi comme une mère durant tout l'externat et mes sous colleurs (Julien et Thomas) sans qui je ne serais certainement pas là aujourd'hui.

- Mes co-internes pour ces nombreux moments inoubliables de l'internat et pour m'avoir fait évoluer tout au long de ces stages.

- Marianne et Georges pour m'avoir accueilli aussi chaleureusement et m'avoir ouvert les portes de la recherche scientifique sur un sujet si passionnant. Merci de m'avoir fait confiance et de m'associer à votre travail.

- Ma famille et tout particulièrement ma mère pour son écoute attentive, ses conseils et son aide au quotidien qui me permettent d'avancer dans la vie plus sereinement.

- Enfin bien sûr à Aurélie pour son soutien inconditionnel depuis la première année de médecine et pour m'avoir apporté l'immense joie d'être le papa de deux filles aujourd'hui.

SOMMAIRE

TABLE DES FIGURES.....	5 -
TABLE DES TABLEAUX.....	6 -
ABREVIATIONS.....	7 -
INTRODUCTION.....	8 -
I LA GAMMAPATHIE MONOCLONALE.....	8 -
1. <i>Rappel sur la définition d'une immunoglobuline</i>	<i>8 -</i>
2. <i>Autres circonstances de découverte.....</i>	<i>9 -</i>
3. <i>Conduite à tenir devant la découverte d'une immunoglobuline monoclonale.....</i>	<i>9 -</i>
II GAMMAPATHIE MONOCLONALE DE SIGNIFICATION INDÉTERMINÉE.....	10 -
1. <i>MGUS : définition</i>	<i>10 -</i>
2. <i>MGUS : prévalence</i>	<i>11 -</i>
3. <i>MGUS : un potentiel évolutif néoplasique</i>	<i>11 -</i>
4. <i>MGUS : les limites de la définition.....</i>	<i>13 -</i>
III NÉPHROPATHIES SECONDAIRES AUX GAMMAPATHIES MONOCLONALES : GÉNÉRALITÉS	13 -
1. <i>Définition</i>	<i>14 -</i>
2. <i>Physiopathologie.....</i>	<i>14 -</i>
3. <i>Diversité des pathologies et classification</i>	<i>15 -</i>
IV NÉPHROPATHIES SECONDAIRES AUX GAMMAPATHIES MONOCLONALES : DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE ..	17 -
1. <i>Quelles situations en pratique clinique ?.....</i>	<i>17 -</i>
2. <i>Place de la biopsie rénale</i>	<i>18 -</i>
3. <i>Outils diagnostics pour la détection d'une gammopathie monoclonale circulante.....</i>	<i>19 -</i>
4. <i>Attitude préconisée : recommandations d'expert.....</i>	<i>22 -</i>
V NÉPHROPATHIES SECONDAIRES AUX GAMMAPATHIES MONOCLONALES : QUELLE ATTITUDE	
THÉRAPEUTIQUE ?.....	23 -
1. <i>Qui traite-t-on ?.....</i>	<i>23 -</i>
2. <i>Quel traitement?.....</i>	<i>24 -</i>
VI CONTEXTE DE L'ÉTUDE	24 -
MATERIEL ET METHODES.....	26 -
I OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	26 -
II TYPE D'ÉTUDE.....	26 -
III PATIENTS DE L'ÉTUDE	26 -
IV RECUEIL DES DONNÉES.....	27 -
V ANALYSE STATISTIQUE	29 -
RESULTATS	30 -
I GAMMAPATHIE MONOCLONALE EN NÉPHROLOGIE : ASPECT DESCRIPTIF DE CETTE POPULATION ...	30 -
II NÉPHROPATHIES SECONDAIRES AUX GAMMAPATHIES MONOCLONALES	37 -
III GAMMAPATHIE MONOCLONALE EN NÉPHROLOGIE : EXISTE-T-IL DES MARQUEURS PRÉDICTIONNELS D'UNE	
ATTEINTE HISTOLOGIQUE RÉNALE SPÉCIFIQUE?.....	48 -

DISCUSSION	- 50 -
CONCLUSION	- 61 -
BIBLIOGRAPHIE	- 62 -
ANNEXES	- 68 -
ANNEXE 1 : CRITÈRES CRAB	- 68 -
ANNEXE 2 : PATHOLOGIES NON MALIGNES ASSOCIÉES AUX MGUS	- 68 -
ANNEXE 3 : DESIGN DE L'ÉTUDE	- 69 -
ANNEXE 4 : ANALYSE COMPARATIVE DE L'ASSOCIATION DE DIFFÉRENTS MARQUEURS DANS LA SURVENUE D'UNE NSGM.....	- 69 -
ANNEXE 5 : EXEMPLE DES DIFFÉRENTES ATTEINTES DE L'AMYLOSE AL	- 70 -
ANNEXE 6 : DIFFÉRENTES PRÉSENTATIONS CLINIQUES ASSOCIÉES AUX NSGM.....	- 70 -
ANNEXE 7 : COURBE ROC DE LA QUANTIFICATION DU PIC DANS LA SURVENUE D'UNE NSGM.....	- 71 -

TABLE DES FIGURES

FIGURE 1 : REPRESENTATION SCHEMATIQUE SIMPLIFIEE D'UNE IMMUNOGLOBULINE	- 8 -
FIGURE 2 : CARACTÉRISTIQUES DES CLONES ET DESORDRES LYMPHO-PROLIFÉRATIFS B.	- 12 -
FIGURE 3 : CLASSIFICATION DES DIFFERENTES ATTEINTES NEPHROLOGIQUES EN LIEN AVEC UNE GAMMAPATHIE MONOCLONALE	- 16 -
FIGURE 4 : ALGORITHME DECISIONNEL POUR LA REALISATION D'UNE BIOPSIE RENALE EN CAS DE SUSPICION DE MGRS	- 22 -
FIGURE 5 : REPARTITION DES ATTEINTES HISTOLOGIQUES DANS LA POPULATION ETUDIEE ..	- 36 -

TABLE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : PRESENTATION NEPHROLOGIQUE	- 32 -
TABLEAU 2 : PRESENTATION IMMUNO-HEMATOLOGIQUE.....	- 34 -
TABLEAU 3 : PRESENTATION HISTOLOGIQUE	- 35 -
TABLEAU 4 : CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET COMORBIDITES.....	- 37 -
TABLEAU 5 : MARQUEURS NEPHROLOGIQUES	- 39 -
TABLEAU 6 : MARQUEURS IMMUNO-HEMATOLOGIQUES	- 40 -
TABLEAU 7 : CARACTERISTIQUES CHEZ LES PATIENTS DIABETIQUES.....	- 41 -
TABLEAU 8 : CARACTERISTIQUES CHEZ LES PATIENTS HYPERTENDUS	- 42 -
TABLEAU 9 : CARACTERISTIQUES CHEZ LES PATIENTS PRESENTANT UNE HEMOPATHIE	- 43 -
TABLEAU 10 : PRESENTATION DE TYPE SYNDROME NEPHROTIQUE.....	- 45 -
TABLEAU 11 : PRESENTATION DE TYPE TUBULO-INTERSTITIELLE.....	- 46 -
TABLEAU 12 : PRESENTATION DE TYPE GLOMERULONEPHRITE.....	- 47 -
TABLEAU 13 : ANALYSE COMPARATIVE DES DIFFERENTS MARQUEURS LES PLUS PREDICTIFS D'UNE NSGM	- 49 -
TABLEAU 14 : COMPARAISON DES ETUDES CONNUES SUR LA PREVALENCE ET LA REPARTITION GLOBALE DES DIFFERENTES NSGM.....	- 56 -

ABBREVIATIONS

AL : Associated light chain
ACR : Albuminurie/créatininurie
BGSA : Biopsie des glandes salivaires accessoires
CLL : Chaines légères libres
ECBU : Examen cyto-bactériologique des urines
EPS : Électrophorèse des protéines sériques
GEM : Glomérulonéphrite extra membraneuse
GM : Gammopathie monoclonale
GN : Glomérulonéphrite
GNMP : Glomérulonéphrite membrano-proliférative
GOMMID : glomérulopathie à dépôts organisés microtubulaires d'immunoglobulines monoclonales
HEGP : Hôpital Européen Georges Pompidou
HSF : Hyalinose segmentaire et focale
IF : Immunofixation
Ig : Immunoglobuline
IKMG : International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group
IMWG : International Myeloma Working Group
LDH : Lactates deshydrogénases
LGM : Lésions glomérulaires minimales
LLC : Leucémie lymphoïde chronique
MGCS : Gammopathie monoclonale de signification clinique
MGUS : Gammopathie monoclonale de signification indéterminée
MGRS : Gammopathie monoclonale de signification rénale
MIDD : Maladie de dépôts d'immunoglobulines monoclonales
MM : Myélome multiple
MRC : Maladie rénale chronique
MW : Maladie de Waldenstrom
NSGM : Néphropathies secondaires à une gammopathie monoclonale
PBJ : Protéinurie de Bence Jones
PCR : Protéinurie/créatininurie

INTRODUCTION

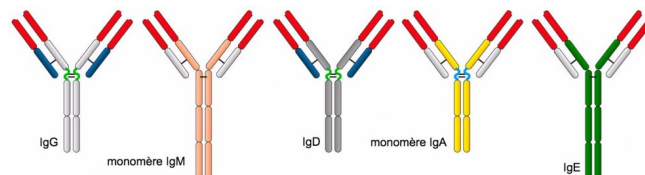
I La gammopathie monoclonale

1. Rappel sur la définition d'une immunoglobuline

Une immunoglobuline (Ig) est une protéine sécrétée par des cellules lympho-plasmocytaires, en réponse à un antigène. En jouant le rôle d'anticorps, elle participe à la mise en place de la réponse immunitaire.

Cette protéine est constituée de deux chaînes lourdes et de deux chaînes légères identiques deux à deux. Les différents types sont désignés par des lettres majuscules qui correspondent aux classes de leurs chaînes lourdes, représentées par des lettres grecques : γ (gamma) pour IgG, α (alpha) pour IgA, μ (mu) pour IgM, δ (delta) pour IgD and ϵ (epsilon) pour IgE. Les chaînes légères qui y sont associées sont désignées par les lettres κ (Kappa) ou λ (Lambda).

Figure 1 : Représentation schématique simplifiée d'une immunoglobuline



Il arrive qu'une de ces cellules plasmocytaires devienne maligne et se multiplie à l'identique en très grand nombre ; on dit alors qu'elle forme un clone de plasmocytes malins, tous identiques. Toutes ces cellules produisent alors la même immunoglobuline ou fragment d'immunoglobuline (chaîne lourde ou chaîne légère isolée), désigné sous le terme de protéine ou Ig monoclonale.

De nombreuses affections hématologiques peuvent être à l'origine de la production d'une protéine monoclonale : le myélome multiple (MM), le plasmocytome, la maladie de Waldenström (MW), la leucémie lymphoïde chronique (LLC) ou encore certains lymphomes de bas grade (LBG).

2. Autres circonstances de découverte

La présence d'une immunoglobuline monoclonale n'est pas synonyme de malignité. Toute réponse immune spécifique B est physiologiquement monoclonale (après une infection par exemple). Ce qui est pathologique, c'est l'absence de régulation à l'origine d'une prolifération clonale B. La présence d'une Ig monoclonale peut donc aussi relever des situations suivantes :

- Une immunoglobuline monoclonale « dite réactionnelle » associée à des infections aiguës ou chroniques (virus de l'hépatite B ou C par exemple), maladies auto-immunes, maladies hépatiques chroniques, un déficit immunitaire, etc.
- Une immunoglobuline monoclonale dont la quantification reste stable sans critère de malignité lympho-plasmocytaire définissant la gammopathie monoclonale à signification indéterminée (cf paragraphe 2a).

En revanche, une immunoglobuline monoclonale quelle que soit sa concentration, isolée ou non, peut être cliniquement pathogène et révélée par des situations liées à ses propriétés physicochimiques (cryoprécipitation, propriété amyloïdogène), ou son activité auto-anticorps (anti-érythrocytaire Ii, anti myéline, etc.).

3. Conduite à tenir devant la découverte d'une immunoglobuline monoclonale

La découverte d'une protéine monoclonale, qu'elle soit faite en ville ou en milieu hospitalier, conduit le plus souvent à la réalisation d'explorations complémentaires. En janvier 2017, la Haute Autorité de Santé (HAS) a établi certaines recommandations à ce sujet (1):

- Réalisation systématique d'un hémogramme et d'une créatininémie, associée à une calcémie (corrigée en fonction de l'albuminémie/protidémie) si IgG ou IgA, et/ou à un dosage des lactates deshydrogénases (LDH) si IgM.
- La prescription du dosage des chaînes légères libres est du domaine du spécialiste de deuxième ligne.
- La protéinurie de Bence-Jones n'a pas à être demandée.
- En cas d'IgG et d'IgA monoclonales, les radiographies osseuses sont systématiques.

- En cas d'IgM monoclonale, il n'y a pas d'indication de radiographies osseuses mais à une échographie abdomino-pelvienne à la recherche d'adénopathies profondes ou d'un syndrome tumoral.
- La surveillance est semestrielle initialement puis annuelle. Elle est clinique (état général, douleurs osseuses, syndrome tumoral) et biologique (hémogramme, calcémie (si IgG ou IgA), LDH (si IgM), créatininémie, électrophorèse des protéines plasmatiques).

II Gammopathie monoclonale de signification indéterminée

1. MGUS : définition

La gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) est ainsi définie comme une expansion clonale asymptomatique de cellules de la lignée B (lymphocytes ou plasmocytes) sécrétant une immunoglobuline monoclonale. Il s'agit le plus souvent d'une prolifération cellulaire limitée (faible masse tumorale), associée à une gammopathie monoclonale (GM) produite en petites quantités.

Historiquement, Waldenstrom a introduit en 1952 le terme d' «hypergammaglobulinémie essentielle» pour caractériser les patients présentant une gammopathie monoclonale sans aucun signe clinique ou biologique de MM, MW ou d'autre hémopathie lympho-plasmocytaire (2).

Cette entité décrite comme bénigne à l'origine ne permet pas de rendre compte du risque de progression non négligeable vers une néoplasie.

Aussi, en 1978, Kyle utilise la dénomination «gammopathie monoclonale de signification indéterminée» et son acronyme «MGUS» pour décrire cette pathologie (3).

Dès lors, les critères diagnostiques reposent sur des caractéristiques biologiques et cliniques bien définies : taux de protéine monoclonale inférieure à 30 g/L, moins de 10 % de cellules clonales dans la moelle osseuse et plus important encore l'absence de lésion d'organes cibles pouvant être attribuée à l'évolution du trouble prolifératif lympho-plasmocytaire.

2. MGUS : prévalence

Par la suite de nombreuses études rétrospectives ont permis d'estimer la prévalence de cette anomalie biologique. Ainsi, dans une étude américaine menée sur plus de 21463 personnes (soit 77% de la population référencée), 3,2% des sujets âgés de plus de 50 ans et 5,3% des personnes âgées de plus de 70 ans présentaient une MGUS (4).

Les hommes étaient plus fréquemment touchés, l'isotype IgG était le plus souvent représenté (près de 70%) tout comme la chaîne légère kappa (65%) avec un pic plasmatique majoritairement inférieur à 1g/l (médiane à 0,5g/l avec 13% des sujets pour lequel le pic n'était pas quantifiable).

Des facteurs associés à un sur risque de développer une MGUS ont aussi été mis en évidence : l'ethnie noire (5)(6), l'obésité (7) ou encore une prédisposition familiale (8).

Dans la majorité des cas, une MGUS ne justifie pas de traitement hématologique ciblant le clone plasmocytaire, mais simplement d'une surveillance.

3. MGUS : un potentiel évolutif néoplasique

L'évolution vers une néoplasie lympho-plasmocytaire est estimée à 1% par an (3)(9) et peut s'observer d'emblée ou progressivement.

Afin de caractériser cet état intermédiaire, situé entre la MGUS et le myélome symptomatique, Kyle et Greipp introduisent la notion de « Smoldering Myeloma » en 1980 (10) ; le myélome multiple « indolent » ou « latent » est ainsi défini par une quantité de protéine sérique monoclonale $\geq 30\text{g/L}$ et/ou par un taux de plasmocytes clonaux $> 10\%$ dans la moelle osseuse, en l'absence de lésion organique associée.

Cet état intermédiaire expose à un sur risque d'évolution vers la malignité (MM ou amylose dans cette étude) évalué à 51% à 5 ans, 66% à 10 ans et 73% à 15 ans (11).

Cependant, certains patients peuvent rester asymptomatiques pendant des années, raison pour laquelle le traitement n'est pas recommandé dans l'immédiat. Il se justifie lorsque apparaissent les symptômes cliniques, biologiques ou radiologiques caractéristiques et propres à chaque pathologie (**Figure 2**).

Dans l'exemple du MM, ces lésions organiques sont ainsi résumées par l'acronyme CRAB : hypercalcémie (C), insuffisance rénale (R), anémie (A), lésions osseuses (B) (**Annexe 1**).

La présence d'une seule de ces manifestations signe la maladie.

Dans la MW, l'évolution vers une cytopénie, l'apparition de volumineuses adénopathies ou la survenue de manifestations en rapport avec une activité cryoglobuline rendent compte de la progression vers la néoplasie (12).

On retrouve les mêmes critères classant en ce qui concerne la progression vers la LLC (13).

En revanche, certains facteurs prédictifs d'une évolution rapide vers une hémopathie maligne ont été identifiés. Citons en exemple un taux plasmatique de protéine monoclonale > à 15 g/l, un isotype d'immunoglobuline autre que IgG ou encore un taux anormal du rapport kappa/lambda sérique (14). Aussi, ces patients justifient d'une surveillance accrue et il existe pour certains d'entre eux (ratio kappa/lambda > 100, Taux de clones médullaires > 60% ou encore \geq à 1 lésion osseuse à l'IRM) une indication à un traitement spécifique précoce selon les dernières recommandations d'experts (15).

Figure 2 : Caractéristiques des clones et désordres lympho-prolifératifs B,
adapté de Leung et al.(16)

Maladie	Clone	Myélogramme	Immunoglobuline	Pic M	Lésions d'organes/ évolution
MGUS	Tous	<10%	Tous types	<30g/l	Aucunes
« Smouldering » Myélome*	plasmocytes	10-60%	Tous types	\geq 30g/l	Aucunes
Myelome multiple	plasmocytes	\geq 10%	Tous types	\geq 30g/l	-Critères CRAB, - Plasmocytes médullaires > 60%, -Evolutivité : ratio K/L >100 ou > 1 lésion osseuse à l'IRM
« Smouldering » Waldenstrom*	Lympho-plasmocyte	\geq 10%	IgM	\geq 30g/l	Aucunes
Maladie Waldenstrom	Lympho-plasmocyte	\geq 10%	IgM	\geq 30g/l	Anémie, hyperviscosité, « Bulky » lymphadénopathies, hépatosplénomégalie, neuropathie
Lymphome B	Cellule B clonale	Cellules B périphériques < 5×10^9	Tous types	-	Aucunes ou ganglion lymphatique
Leucémie Lymphoïde Chronique	Cellule B clonale	Cellules B périphériques > 5×10^9	Tous types	-	Adénopathie, anémie, thrombopénie
Autres pathologies lympho- prolifératives	Marqueurs cellules B (CD19+CD20+CD79+CD22+PAX5+)	Présence ou Absence	Tous types	-	Adénopathie et splénomégalie

M : Monoclonal ; MGUS : Gammopathie Monoclonale à signification indéterminée* : Un critère suffit à porter le diagnostic : plasmocytose médullaire > 60% ou élévation du pic M > à 30g/l.

4. MGUS : les limites de la définition

Au cours du suivi de ces patients avec MGUS, on a pu voir se développer d'autres pathologies sans lien avec la masse tumorale, mais néanmoins en rapport avec la présence d'un pic monoclonal et pourtant non pris en compte dans la définition de MGUS ou de myélome dit « latent ». C'est le cas de certaines manifestations cutanées et neurologiques (17) ou encore d'atteintes néphrologiques en rapport avec la déposition d'une protéine monoclonale au sein du tissu.

Fort de cette constatation est né le terme de gammopathie monoclonale à signification rénale (MGRS) ou plus récemment de gammopathie monoclonale de signification clinique (MGCS) (18). Un tableau récapitulatif des différentes atteintes connues en rapport avec les MGCS est disponible (**annexe 2**).

III Néphropathies secondaires aux gammopathies monoclonales : généralités

De nombreuses pathologies rénales ont été décrites initialement comme la conséquence d'hémopathie maligne : citons la néphropathie à cylindre myélomateux et l'amylose rénale secondaire dans le MM, ou encore la glomerulonéphrite membrano-proliférative (GNMP) en rapport avec l'activité cryoglobuline dans la MW. Cependant, certaines de ces manifestations ont été observées chez des patients au stade de MGUS isolé (*ne remplissant pas les critères définissant une hémopathie telle une MW, un MM ou une lympho-prolifération maligne*) (19). Pozzi introduit en 2003 le terme « idiopathic light-chain disposition disease » (20) pour mettre en avant cette différence mais cela ne rend pas compte des nombreuses autres pathologies observées, en lien avec des immunoglobulines entières notamment.

Ce n'est qu'en 2012, que le terme de MGRS est validé par le groupe international de recherche sur les gammopathies monoclonales. L'objectif principal étant de séparer clairement le désordre hématologique bénin dit MGUS (qui ne peut être associé à aucune atteinte des organes cibles) de la MGRS, prolifération clonale lympho-plasmocytaire de faible masse tumorale, mais associée à des conséquences graves liées à la protéine monoclonale (21)(22). En effet, au-delà de l'intérêt nosologique se pose le problème de la prise en charge de ces patients car l'indication à une chimiothérapie n'était auparavant retenue qu'en présence d'une néoplasie associée. Pourtant, de nombreuses observations mettent en avant l'intérêt d'une prise en charge

thérapeutique précoce et ciblée sur le clone plasmocytaire lorsque la gammopathie est associée à des lésions rénales (23)(24)(25).

1. Définition

Initialement décrite comme n'importe quelle condition hématologique qui produit une immunoglobuline monoclonale à l'origine de lésions rénales ; le terme MGRS a évolué au cours du temps et s'applique désormais à **toute prolifération lympho-plasmocytaire B clonale** qui présente les deux caractéristiques suivantes :

- **Une ou plusieurs lésions rénales sont attribuées à la production d'une immunoglobuline monoclonale.**
- **Le clone lympho-plasmocytaire B ne cause pas de complications tumorales ou ne présente aucun critère hématologique qui justifierait à lui seul une chimiothérapie ciblée.**

Cette définition prend donc en compte les LLC et les lymphomes non hodgkinien de bas grade lorsque la protéine monoclonale produite est associée à des lésions rénales.

A noter que lorsque les patients évoluent vers une pathologie maligne caractérisée (MM, MW, LLC et lymphome de haut grade), ils sont considérés comme tels et relèvent d'une prise en charge spécifique, en accord avec les recommandations propres à chaque pathologie.

2. Physiopathologie

Les pathologies lympho-prolifératives de type B peuvent être à l'origine de lésions rénales de deux types :

- Celles en lien avec la tumeur ou ses traitements : infiltration du tissu par des cellules tumorales, utilisation de traitements néphrotoxiques, syndrome de lyse, obstacle sur les voies urinaires ou encore syndromes paranéoplasiques sans lien avec la gammopathie (syndrome d'activation macrophagique, hyalinose segmentaire et focale ou néphropathie à lésions glomérulaires minime).
- **Celles en lien avec la production d'une protéine monoclonale :**

- par un mécanisme direct : dépôt/précipitation
- par un mécanisme indirect : activité auto-anticorps

Cette définition met ainsi l'accent sur la protéine monoclonale et sa pathogénicité, déjà bien mise en évidence chez l'animal par Solomon en 1991 (26).

En effet, il apparaît plus clair aujourd'hui que le type de lésion rénale observée est régi par les caractéristiques structurelles et les propriétés physicochimiques de l'immunoglobuline monoclonale plutôt que par les caractéristiques cellulaires du clone qui l'a produite (27).

En ce sens, à l'exception de la glomérulonéphrite (GN) à dépôts de C3 et de la microangiopathie thrombotique, qui ne sont pas directement associées au dépôt rénal d'immunoglobuline monoclonale; la plupart des lésions associées aux GM sont causées par le dépôt de tout ou d'une partie des immunoglobulines monoclonales. Cela inclut donc un large spectre de néphropathies pouvant compromettre toute structure néphronique : glomérules, tubes et vaisseaux.

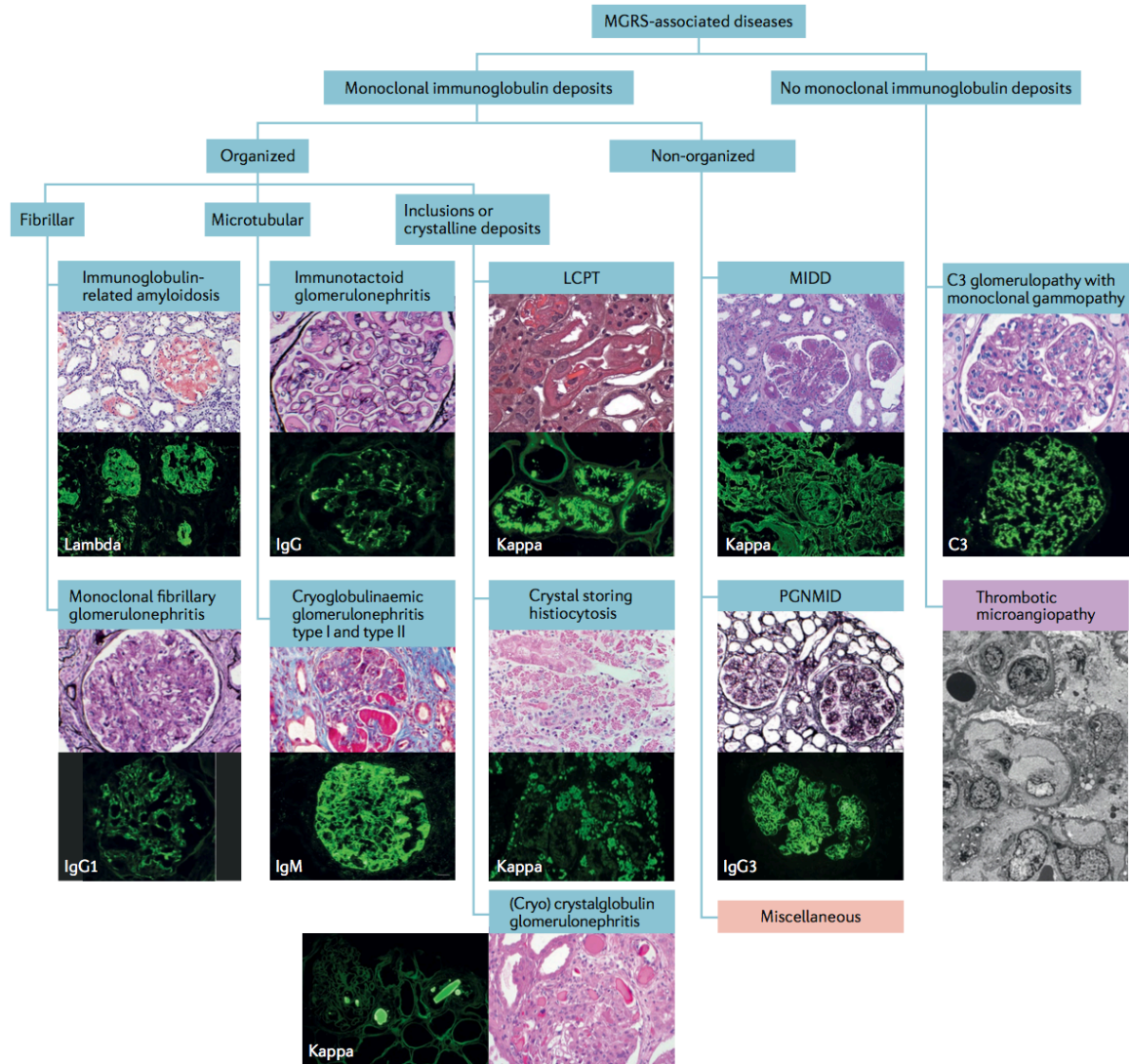
En revanche, les néphropathies liées à des troubles lympho-prolifératifs de haut grade ont été exclues de la classification « MGRS », de même que celles dont la lésion est indépendante de la protéine monoclonale, telles que la toxicité des médicaments ou les troubles métaboliques (28)(29).

Aussi, les patients présentant à la fois une lésion histologique rénale en rapport avec une gammopathie monoclonale et une atteinte hématologique caractérisée ne peuvent être désignés sous le terme de « MGRS » stricto sensu ; on parlera donc par la suite de néphropathies secondaires à une gammopathie monoclonale (NSGM) pour désigner toutes les atteintes rénales en rapport avec le dépôt (ou la précipitation) d'une protéine monoclonale objectivée à la biopsie rénale, qu'il existe de façon associée une MGUS ou une hémopathie caractérisée.

3. Diversité des pathologies et classification

Il existe de nombreuses manières de présenter les différentes atteintes rénales en rapport avec une gammopathie monoclonale ; la plus couramment utilisée est celle qui prend en compte l'organisation des dépôts. En 2017, le groupe de recherche internationale sur rein et gammopathie monoclonale (IKMG *pour International Kidney and Monoclonal Gammopathy research group*) a récapitulé les différentes atteintes au sein d'un arbre diagnostique mettant en avant les pathologies et leurs présentations immuno-histologiques.

Figure 3 : Classification des différentes atteintes néphrologiques en lien avec une gammopathie monoclonale, adapté de Leung et al.(16)



Ainsi, on peut répartir les MGRS en **trois grandes catégories** :

- Celles non associées à la présence de dépôts de protéine monoclonale :

Glomérulopathie à dépôts de C3 isolés et micro-angiopathie thrombotique.

- Celles associées à des dépôts non organisés :

Maladie à dépôts d'immunoglobulines monoclonales (MIDD : *LCDD, HCDD, LHCDD*), GN proliférative à dépôts non-organisés d'Ig monoclonale, autres (thrombi glomérulaires d'IgM dans la MW).

- Celles associées à des dépôts organisés :

- fibrillaires : Amylose AL (« Associated Light Chain »)
- microtubulaires : Cryoglobulinémies de type I, Glomérulonéphrite « immunotactoïde »
- inclusions ou cristaux : Syndrome de Fanconi, rares néphropathies micro cristallines en rapport (Histiocytose cristalline, glomérulonéphrites à dépôts de cristaux d'Ig),

Cette classification repose ainsi sur les lésions observées à la biopsie rénale et nécessitent le plus souvent une étude en immunofluorescence ou en immunohistochimie, avec si possible l'utilisation de la microscopie électronique pour bien définir les différentes atteintes.

A noter que la **néphropathie à cylindres myéломateux (prise en compte dans les NSGM) est exclue de cette classification** en raison du mécanisme lésionnel (précipitation) et de l'association fréquente avec une forte masse tumorale.

IV Néphropathies secondaires aux gammopathies monoclonales : démarche diagnostique

1. Quelles situations en pratique clinique ?

Il se présente le plus souvent trois cas de figures :

- Découverte d'un composant monoclonal lors de l'exploration d'anomalies néphrologiques (insuffisance rénale, protéinurie)

Le patient présente un composant monoclonal plasmatique et/ou urinaire **et** une atteinte rénale sans que l'on puisse établir un lien de causalité entre ces deux anomalies. Réalisation dans un premier temps d'examens paracliniques (cf paragraphe « outils diagnostics ») permettant de caractériser l'hémopathie et/ou la néphropathie. Dans un second temps, réalisation le plus souvent d'une biopsie rénale afin d'infirmer ou de confirmer le diagnostic de NSGM.

- Découverte fortuite d'une atteinte histologique compatible à la biopsie rénale

Le patient présente une atteinte rénale (insuffisance rénale, protéinurie, hématurie, ...) pour lequel le diagnostic formel ne peut être retenu en absence d'une analyse histologique.

Réalisation d'une biopsie rénale dans ce contexte qui permet le diagnostic de NSGM (lésions histologiques compatibles).

La deuxième étape est de rechercher dans le sang et/ou les urines une protéine monoclonale afin de caractériser le clone B qui la produit et de guider la prise en charge hématologique.

- Découverte d'une atteinte néphrologique lors de l'exploration d'une gammopathie ou d'une hémopathie

Les explorations paracliniques réalisées ne mettent pas en évidence de maladie hématologique symptomatique pour lequel il existe une indication formelle à un traitement ciblé. En revanche, découverte ou existence au préalable d'une atteinte rénale nécessitant la poursuite des explorations. Le patient est adressé le plus souvent en néphrologie afin d'infirmier ou de confirmer le diagnostic de NSGM, le plus souvent via la réalisation d'une biopsie rénale.

2. Place de la biopsie rénale

- Indication(s) :

En néphrologie, et de surcroît devant une atteinte glomérulaire, la biopsie rénale est un outil diagnostique de référence. Le terme NSGM implique une lésion rénale dont le diagnostic de certitude ne peut être porté que par l'étude du parenchyme rénal ou à défaut, l'élimination des autres causes de néphropathies imputables. Il existe un cas à part, l'amylose AL (Associated Light Chain), qui de par son atteinte systémique peut être diagnostiquée et traitée sur la base d'une autre analyse histologique (glandes salivaires accessoires (BGSA), cutanée, hépatique, graisse mésentérique, etc..). La biopsie rénale est un geste invasif et doit donc être envisagée après évaluation du rapport bénéfice/risque. Des données anciennes laissaient penser que la biopsie rénale avait un risque hémorragique plus important lorsqu'il existait une amylose AL. Une étude récente portant spécifiquement sur la survenue de complications hémorragiques chez des patients présentant une MGRS a estimé ce risque autour de 4%, soit comparable à celui de la population générale (30).

En 2017, l'IKMG recommande son indication dans les 3 circonstances suivantes :

- Patients ayant une gammapathie monoclonale et une insuffisance rénale inexplicée.
- Patients (avec gammopathie monoclonale) ayant des facteurs de risque à l'origine d'une insuffisance rénale chronique mais une évolution atypique (exemple : aggravation brutale d'une néphropathie diabétique présumée).
- Patients de moins de 50 ans ayant une maladie rénale et une gammapathie monoclonale.

- Techniques utilisées :

L'examen histologique rénal nécessite une analyse rigoureuse par un anatomopathologiste expérimenté et un laboratoire disposant de l'ensemble des marquages immunologiques en immunofluorescence (chaînes lourdes, chaînes légères, complément). De nombreuses techniques viennent aujourd'hui s'ajouter à la microscopie optique et à l'immunofluorescence standard avec pour certaines comme seul objectif de mieux caractériser ces atteintes rénales en rapport avec une gammapathie monoclonale ; on peut ainsi citer :

- l'Immunohistochimie avec marquage des sous classes d'IgG
- la Microscopie Électronique en Transmission (MET)
- d'autres techniques utilisées dans les centres de référence mais plus rarement en pratique quotidienne : le marquage immunogold en MET, la microdissection laser couplée à la spectrométrie de masse ou à la chromatographie liquide.

3. Outils diagnostics pour la détection d'une gammapathie monoclonale circulante

- Électrophorèse des protéines sériques

L'Électrophorèse des protéines sériques (EPS) est un examen biologique simple qui permet une appréciation quantitative mais également qualitative (sur l'aspect du tracé) des principales composantes protéiques du plasma. Les protéines sont analysées par migration dans un champ électrique et dépôt en fonction de leur poids et de leur charge électrique.

L'électrophorèse met ainsi en évidence cinq ou six fractions protéiques : l'albumine, l' α_1 globuline, l' α_2 globuline, les β -globulines (1 et 2) et les γ -globulines, ces dernières regroupant

majoritairement les différents types d'immunoglobulines. Certains résultats peuvent faire suspecter la présence d'une gammopathie monoclonale :

- La présence d'un pic pointu à base étroite, migrant dans la zone γ le plus souvent, parfois dans la zone β .
- Une hypogammaglobulinémie, pouvant être la conséquence d'une production dérégulée de chaînes légères libres, non détectées par l'EPS.

Par ailleurs, l'EPS permet de quantifier le pic (en g/l), donnant une estimation de la masse tumorale et permettant d'avoir un marqueur de son évolution ou de l'efficacité thérapeutique au cours du suivi de la maladie hématologique.

- Immunofixation

L'immunofixation plasmatique (IF) des protéines sériques est un examen prescrit en complément ou de façon conjointe à l'EPS. Elle permet de confirmer le caractère monotypique d'un pic visualisé à l'EPS, confirmant qu'il contient un seul type de chaîne lourde et de chaîne légère, lorsqu'il s'agit d'une immunoglobuline entière. Elle peut également détecter des immunoglobulines monoclonales non dépistées sur l'EPS soit en raison d'une trop faible quantité (moins d'1g/l), soit en raison d'une migration électrophorétique particulière. Elle permet, de manière plus rare, de mettre en évidence des chaînes légères libres sériques isolées, bien que dans certains cas ces petites protéines sont aussi difficilement visualisées sur l'IF.

- Électrophorèse des protéines urinaires

Cette électrophorèse est réalisée sans concentration des urines. Cette technique permet d'individualiser l'albumine, les microprotéines, la transferrine et les globulines, et de définir des anomalies de type glomérulaire (protéinurie constituée préférentiellement d'albumine, tubulaire (caractérisées par la présence de bêta-2 microglobuline et d'autres protéines de faible poids moléculaire) ou mixte, sélectives ou non sélectives. La présence d'une fraction monoclonale est mentionnée, mais doit être confirmée par l'immunofixation urinaire.

- Recherche d'une protéinurie de Bence Jones

La protéinurie de Bence Jones (PBJ) correspond au passage dans les urines des chaînes légères libres des immunoglobulines. Sa recherche par immunofixation des protéides urinaires est réalisée lorsque l'on suspecte une gammopathie monoclonale ou qu'il existe des signes en faveur d'une prolifération lympho-plasmocytaire.

La détection de chaînes légères libres urinaires est parfois plus sensible que dans le sérum par immunofixation, car l'urine est pauvre en protéines et toute anomalie ainsi plus facile à identifier, mais le recueil des urines (classiquement sur les urines des 24h) rend la technique plus difficile à mettre en place.

- Dosages des chaînes légères libres plasmatiques

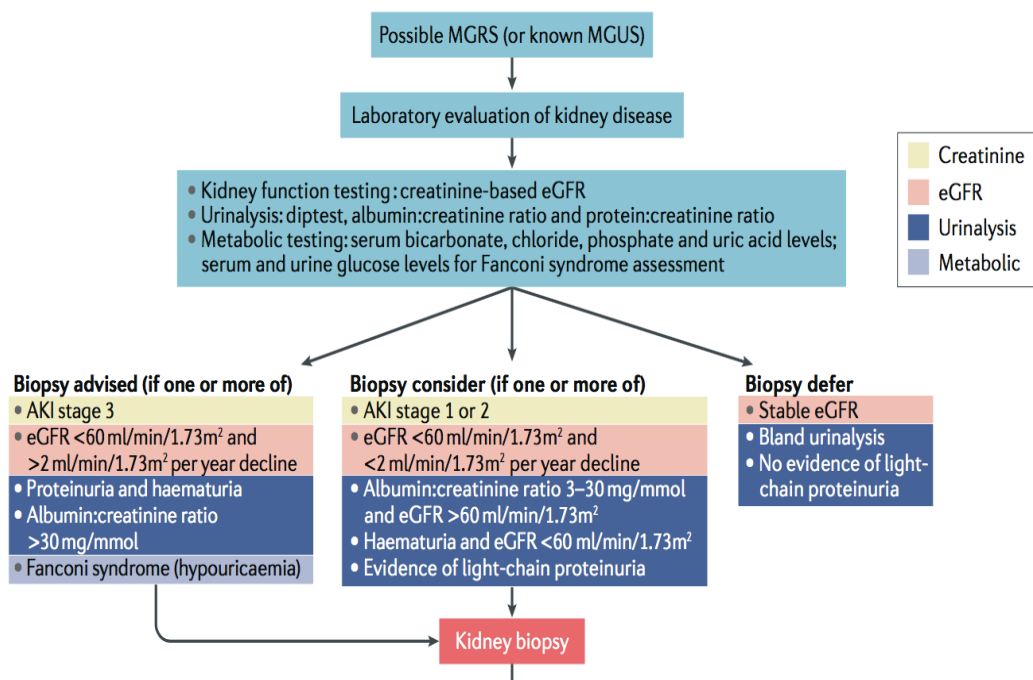
Le dosage direct des chaînes légères libres (CLL) plasmatiques par néphélométrie est l'analyse la plus sensible actuellement pour la mise en évidence d'une CLL monoclonale. Son interprétation est sujette à caution compte tenu du fait que physiologiquement, les CLL sont présentes dans le sang, bien qu'en faible quantité. Néanmoins, chez le sujet sain, la production de chaînes légères kappa et lambda est habituellement comparable avec un rapport kappa/lambda qui peut varier entre 0.26 et 1.65. En effet, les plasmocytes synthétisent environ 40% de chaînes légères libres en excès par rapport aux chaînes lourdes ; ces petites molécules passent facilement le glomérule rénal puis sont réabsorbées en totalité et détruites au niveau du tubule proximal. En situation pathologique, lorsque ces CLL sont produites en excès, ou plus simplement en quantités plus importantes que chez le sujet sain, leur taux plasmatique augmente ; le clone ne produisant qu'un seul type de chaînes légères (kappa ou lambda), on constate une anomalie du rapport kappa/lambda. D'autre part la barrière glomérulaire ne retient pas les protéines de faible poids moléculaire comme les CLL et ces protéines sont donc filtrées en totalité. Lorsque la quantité de CLL filtrée augmente, la capacité de réabsorption tubulaire rénale est dépassée et les CLL excrétées dans les urines. Pour autant, bien que la sensibilité du dosage des chaînes légères libres urinaires soit plus importante, cette technique est non recommandée et de nombreuses observations sont en faveur d'une mauvaise corrélation entre progression tumorale et dosage obtenu (31). Au total, c'est donc le rapport Kappa/Lambda sérique qui est le plus souvent utilisé pour mettre en évidence le caractère monoclonal. Ce rapport doit être compris en situation

physiologique entre 0.26 et 1.65 mais peut s'élever entre 0.37 et 3.17 en cas d'insuffisance rénale, y compris modérée (32). La différence de concentration plasmatique entre les deux chaînes légères (Delta FLC) est également utilisée comme facteur d'évaluation de la masse tumorale et comme marqueur de suivi thérapeutique en association avec la quantification du pic et le dosage des CLL plasmatiques.

4. Attitude préconisée : recommandations d'expert

La biopsie rénale conserve une place essentielle dans la démarche diagnostique devant une suspicion de MGRS (cf. algorithme décisionnel).

Figure 4 : Algorithme décisionnel pour la réalisation d'une biopsie rénale en cas de suspicion de MGRS, adapté de Leung et al.(16)



Néanmoins l'IKMG souligne l'importance de caractériser précisément la gammopathie monoclonale à l'origine de la pathologie rénale afin de guider la prise en charge des patients : suivi, pronostic et traitement ciblé. Aussi, compte tenu du fait que certaines MGRS sont associées à de très faibles taux d'Ig monoclonale circulantes, il est recommandé de compléter l'EPS par une IF sanguine et urinaire et un dosage des chaînes légères libres sériques afin

d'augmenter la sensibilité. Ils insistent aussi sur l'importance de la caractérisation du clone qui conditionne la prise en charge thérapeutique et notamment l'utilisation de chimiothérapies ciblées, qui diffère selon qu'on a pu identifier un clone plasmocytaire, lympho-plasmocytaire ou lymphocytaire. Un myélogramme et une biopsie ostéo médullaire sont ainsi recommandés pour chaque patient. Malgré la réalisation de ces explorations, il n'est pas rare que le clone ne soit pas mis en évidence, notamment lorsque la protéine monoclonale n'est pas détectable (ce qui concerne près de 70% des cas dans la PGNMID par exemple) (33). Dans ces situations, l'utilisation de techniques ancillaires (immunophénotypage par cytométrie de flux, recherche génétique et cytogénétique) est souvent nécessaire (34). Lorsque ces examens ne mettent pas en évidence la pathologie clonale, la réalisation d'examens complémentaires radiologiques (TDM/IRM corps entier et/ou TEP scanner), pouvant notamment guider des biopsies tissulaires (ganglionnaires, osseuses, digestives...), a son importance dans le diagnostic de plasmocytome ou de pathologies lymphoïdes de bas grade (28)(35).

V Néphropathies secondaires aux gammopathies monoclonales : quelle attitude thérapeutique ?

1. Qui traite-t-on ?

La majorité des patients devraient bénéficier d'un traitement ciblé car les MGRS sont associées à une morbi-mortalité importante liée d'une part au pronostic rénal (22) et d'autre part à l'évolution plus importante de la gammopathie vers une néoplasie hématologique (36). C'est l'objectif même de réunir ces pathologies sous le terme de MGRS afin d'établir un cadre nosologique et de valider l'indication d'une chimiothérapie ciblée, autrefois réservée uniquement aux patients présentant une hémopathie caractérisée.

Plusieurs études ont montré qu'une suppression rapide de la sécrétion de protéine monoclonale était associée favorablement à la fonction rénale et à la survie des patients dans la plupart des MGRS (37)(38)(24).

Une autre justification à la mise en route d'un traitement hématologique, même dans les cas où la pathologie rénale est très évoluée, est le taux important de récurrence de la néphropathie après la greffe rénale (allant jusqu'à plus de 80%) en comparaison aux néphropathies non associées

à une protéine monoclonale (39)(40)(41). Ce sur risque est souvent un frein à l'inscription de ces patients sur liste de transplantation rénale.

A contrario, une surveillance seule peut se justifier dans certaines situations lorsque la NSGM est découverte à un stade tardif, chez des patients âgés et comorbides dont l'absence d'atteinte extra rénale ou d'indication hématologique ne justifie un traitement ciblé.

2. Quel traitement?

En dehors de la néphroprotection habituelle (évitement des néphrotoxiques et traitement anti protéinurique notamment), la stratégie de traitement des MGRS est basée sur une chimiothérapie qui doit être adaptée à la nature du clone sous-jacent (lymphocytaire ou plasmocytaire), à la fonction rénale et à la présence ou non d'une atteinte extrarénale (42)(43). Cependant, il n'est pas rare que le clone ne soit pas identifié. Le choix se porte alors vers des traitements anti lymphocytaires reconnus, en prenant en compte leur balance bénéfique/risque, le patient et ses comorbidités. Le Rituximab (anticorps anti CD20), le cyclophosphamide (alkylant) ou encore le Bortozemib (inhibiteur du protéasome), seuls ou combinés et le plus souvent associés à une corticothérapie systémique, sont les plus couramment utilisés (44).

Lorsque le clone est identifié et de surcroît lorsque l'atteinte rénale est associée à une atteinte hématologique caractérisée (MM, MW, LLC, Lymphome), la prise en charge est spécifique, en accord avec les recommandations propres à chaque pathologie.

VI Contexte de l'étude

La mise en évidence tardive de ces pathologies (terme MGRS reconnue en 2012 notamment) et l'absence de larges études prospectives (en dehors du contexte de l'amylose AL) laisse des questions importantes non résolues. On sait d'autre part que la reconnaissance et la caractérisation précoce des NSGM sont déterminantes dans leur prise en charge, définissant la stratégie thérapeutique et impactant grandement le pronostic (28).

Une interrogation importante porte notamment sur la réalisation d'une biopsie rénale systématique chez les patients présentant conjointement une néphropathie et une gammopathie monoclonale. En effet, le même patient peut avoir à la fois une MGUS et une pathologie rénale sans que ces deux observations soient reliées l'une à l'autre ; la biopsie rénale est certes un

élément discriminant mais reste un geste invasif qui nécessite l'évaluation personnalisée du rapport bénéfice/risque. Les patients âgés notamment sont particulièrement concernés puisque la prévalence de la maladie rénale chronique (MRC) et de la MGUS augmente avec l'âge. Il n'existe à ce jour aucune étude mettant en évidence un test diagnostique non invasif, tel un marqueur sanguin ou urinaire, permettant de confirmer ou d'infirmer une NSGM sans réaliser de biopsie rénale.

L'intérêt de cette étude est de donner une vision globale des pathologies rénales en lien avec un composant monoclonal : répartition et prévalence des différentes atteintes rénales, caractéristiques cliniques et biologiques au diagnostic selon la pathologie sous-jacente, corrélation anatomo-clinique, mais également d'évaluer l'intérêt diagnostique et pronostic des différents marqueurs biologiques utilisés en pratique clinique.

MATERIEL ET METHODES

I Objectifs de l'étude

L'objectif de cette étude est de décrire les atteintes rénales chez les patients présentant une néphropathie et une gammapathie monoclonale. Aussi, nous nous sommes intéressés aux patients ayant eu au sein du service une biopsie rénale en raison d'une néphropathie et pour lesquels un composant monoclonal plasmatique et/ou urinaire était connu au moment de la biopsie. Le but principal était d'étudier la prévalence de la NSGM au sein de cette population, de décrire les différents types de néphropathies associés aux gammapathies et d'identifier des facteurs prédictifs de NSGM parmi les caractéristiques néphrologiques (phénotype rénal) ou hématologiques (caractéristiques de la gammapathie ou de l'hémopathie sous-jacente) des patients.

II Type d'étude

Étude de type rétrospective observationnelle monocentrique menée à l'Hôpital Européen Georges Pompidou (HEGP) à Paris sur les patients hospitalisés dans le service de néphrologie au cours de la période allant de juillet 2007 à juillet 2018.

L'identification des patients a été rendue possible grâce à l'interrogation de l'entrepôt de données informatisées de l'hôpital, avec la collaboration du DIM (département d'informatique médical).

III Patients de l'étude

Tous les patients admis à l'HEGP sur la période juillet 2007 à juillet 2018 ayant eu une biopsie rénale (par voie percutanée au sein de l'HEGP ou par voie transjugulaire à l'Hôpital Pitié-Salpêtrière) et présentant une gammapathie monoclonale.

Critères d'inclusion :

- Présence d'une gammopathie monoclonale définie par une immunofixation sanguine positive et/ou une recherche de protéinurie de Bence Jones positive, mise en évidence au laboratoire de l'HEGP dans un intervalle de +/- 21 jours autour de la réalisation de la biopsie rénale.

Et

- Analyse histologique rénale réalisée dans le service d'anatomopathologie de l'HEGP.

Critères d'exclusion :

- Patients de moins de 18 ans.
- Analyse histologique ne permettant pas d'établir un diagnostic précis de la néphropathie (biopsie non informative).

IV Recueil des données

Extraction de données à partir de l'entrepôt de données informatisées du PARCC (Paris-Centre de Recherche Cardiovasculaire)

- 1ere étape : sélectionner les patients ayant possiblement eu une biopsie rénale par le biais d'une recherche automatisée avec les mots clés « biopsie » ET « rénale » ou « ponction biopsie rénale » ou autres synonymes, au sein des comptes rendus anatomopathologiques de l'HEGP.
- 2 ème étape : sélectionner au sein de ces patients ceux présentant une gammopathie monoclonale définie par une PBJ « positive » ou une IF « positive » ou différente de « absence », à +/- 21 jours de la biopsie rénale.
- 3^{ème} étape : extraction des données cliniques et biologiques d'intérêt et du compte rendu anatomopathologique de la biopsie rénale.

Vérification des critères d'inclusion après étude de chaque dossier identifié

- Gammopathie monoclonale définie selon les critères en vigueur
- Prélèvement histologique rénal et contributif

Données extraites

- Caractéristiques cliniques (âge, sexe) et antécédents notables des patients (Diabète sucré, Hypertension artérielle),
- Résultat de l'immunofixation (IgG, IgM, IgA, IgD ou CLL isolée),
- Compte rendu de l'électrophorèse des protéines sériques et dosage des Ig,
- Dosage pondéral des immunoglobulines (IgG, IgA, IgM),
- Dosage de la protéinurie, du rapport protéinurie/créatininurie, de l'albuminurie et du rapport albuminurie/créatininurie, de la Protéinurie de Bence Jones et de l'électrophorèse des protéines urinaires,
- Taux d'hématies à l'examen cytobactériologique des urines,
- Dosage des chaînes légères libres sériques et résultat du rapport Kappa/ Lambda,
- Autres paramètres biologiques d'intérêt : hémoglobinémie, albuminémie, protidémie, calcémie, phosphorémie, bicarbonatémie, uricémie, dosage des lactates deshydrogénase (LDH) sanguins et de la C-reactiv protéin (CRP),
- Compte rendu anatomopathologique de la biopsie rénale,
- Compte rendu du myélogramme si disponible.

Informations complémentaires

- Les informations démographiques et cliniques ont été recueillies à partir du codage CIM10 ou du compte rendu d'hospitalisation du patient.
- Le dosage des CLL était réalisé par une technique néphélométrique (Freelite®, The Binding Site, Birmingham, UK), disponible à partir de septembre 2012 sur l'HEGP.
- La première biopsie répondant aux critères d'inclusion était le point de référence pour la collecte des données.
- L'analyse histologique rénale était réalisée par le même anatomopathologiste senior et comportait une analyse en microscopie optique, en immunofluorescence et en immunohistochimie avec le marquage des chaînes lourdes, des chaînes légères Kappa/Lambda et l'étude des sous classes d'IgG si nécessaire.

V Analyse statistique

L'analyse descriptive comportait la médiane et l'intervalle interquartile (QR_{25%}-QR_{75%}) pour les variables quantitatives, ainsi que l'effectif et le pourcentage pour les variables qualitatives.

Les variables quantitatives ont été comparées par le test de Student.

Les pourcentages ont été comparés par le test du Chi² (χ^2) selon les conditions d'application du test du χ^2 .

Les conditions de validité du test χ^2 à remplir étaient :

- Effectif total du tableau de contingence n=20
- Effectifs marginaux du tableau de contingence supérieurs à 5
- Effectif théorique des cases du tableau de contingence supérieur à 5 dans 80% des cases du tableau de contingence.

Pour les plus petits échantillons, le test χ^2 avec correction de continuité était utilisé.

Les résultats sont considérés comme significatifs pour un risque α de 5% soit $p < 0,05$, à 1 degré de liberté. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel Prism 6.0®

RESULTATS

I Gammopathie monoclonale en néphrologie : aspect descriptif de cette population

L'interrogation de l'entrepôt de données a identifié dans un premier temps 3186 patients ayant bénéficié d'une biopsie (dont le compte rendu contenait le mot « rénal ») au cours de la période de l'étude. Une suspicion de gammopathie monoclonale était présente chez 430 de ces patients (dossier informatisé contenant le terme « IF sanguine positive » et/ou « présence d'une PBJ positive »). L'analyse détaillée de tous ces 430 dossiers a néanmoins conduit à l'exclusion de 100 patients : 54 n'avaient finalement pas de gammopathie selon nos critères d'inclusion, 27 n'avaient pas eu de biopsie rénale (biopsie cutanée le plus souvent réalisée dans un contexte d'insuffisance rénale), 18 patients n'avaient pas de biopsie rénale interprétable et 1 patient était âgé de moins de 18 ans.

Au total, **330 patients ont été inclus dans l'étude** après vérification manuelle des critères d'inclusion au décours de l'extraction de données (**Annexe 3**).

Caractéristiques démographiques et comorbidités

Pour cette étude, nous nous sommes intéressés à l'âge et au sexe des patients ainsi qu'à la présence d'une hypertension artérielle et/ou d'un diabète sucré (type 1 ou 2).

L'âge de la population variait de 18 à 92 ans avec une médiane à 67 ans (QR 57-75).

Parmi ces patients, 51 (15,4%) étaient âgés de moins de 50 ans et 8 d'entre eux avaient moins de 25 ans. La population était majoritairement masculine (60,6%).

Concernant les comorbidités, 71 patients étaient diabétiques (21,5%) et 176 hypertendus (53,3%) ; 55 patients (16,6%) présentaient à la fois un diabète sucré et une hypertension artérielle.

Présentation néphrologique

Tous les paramètres étudiés sont représentés dans le **tableau 1**.

La fonction rénale de la population était définie par un DFGe médian à 37ml/min/1,73m² (QR 21,8-55,7) avec une créatininémie médiane à 155 µmol/l (QR 111-234).

Selon la classification KDIGO (« Kidney Disease Improving Global Outcomes »), près d'un quart de la population (74 patients) avait une fonction rénale définie par un stade II (DFGe > 60ml/min/1,73m²). Concernant les 256 autres patients (77,6%) qui présentaient au moment de la biopsie une **insuffisance rénale** plus sévère (définie par un DFGe <60ml/min/1,73m²), 13,6% avaient un stade IIIa (DFGe entre 45 et 60ml/min/1,73m²), 28,2% un stade IIIb (DFGe entre 30 et 45ml/min/1,73m²), 21,5% un stade IV (DFGe entre 15 et 30ml/min/1,73m²) et 14,2% un stade V (DFGe <15ml/min/1,73m²).

La protéinurie médiane était définie par un rapport protéinurie/créatininurie (PCR) à 2,7g/g (QR 1,2-5,9). Parmi tous les patients, 21,8% avaient une protéinurie <1g/g, 33,6% entre 1 et 3 g/g et 44,6% avaient une protéinurie de rang néphrotique (>3 g/g).

L'albuminémie médiane était de 29,5g/l (QR 24-35), ce qui signifie que près de la moitié des patients avaient une hypoalbuminémie (<30 g/l).

Environ 1/3 des patients (30,8%) présentaient une hématurie à l'admission, définie par un taux d'hématies >10⁴/ml à l'examen cyto bactériologique des urines (ECBU). Le résultat de l'ECBU n'était pas connu pour 5 d'entre eux.

Par ailleurs, **82,7% de la population était anémiée** (hémoglobine sérique <13g/l pour les hommes et <12g/l pour les femmes), 10% en hypocalcémie (<2,2mmol/l) contre 14,5% en hypercalcémie (>2,6mmol/l), 12,7% était en acidose métabolique (bicarbonates <22mmol/l), 16,1% présentait une hyperphosphorémie (phosphore >1,5mmol/l), 43,3% une hyperuricémie (uricémie >420µmol/l), 46,4% des patients présentaient une élévation significative des LDH (> 220U/L) et 54,2% un syndrome inflammatoire à l'admission (CRP >5mg/l).

Tableau 1 : présentation néphrologique

<u>Paramètres néphrologiques</u>	n=330	<u>Autres paramètres (sang)</u>	n=330
Créatininémie, $\mu\text{mol/l}$, med (QR)	155 (111-234)	Hémoglobine, g/dl, med (QR)	10,6 (9,4-12)
DFG _e , ml/min/1,73m ² , med (QR)	37,5 (21,8-55,7)	Bicarbonates, mmol/l, med (QR)	25 (23-27)
- DFG _e < 60ml/min, n (%)	256 (77,6)	Protides, g/l, med (QR)	62 (54-69,7)
- DFG _e < 30ml/min, n (%)	118 (35,8)	Calcémie _c , mmol/l, med (QR)	2,43 (2,3-2,54)
- DFG _e < 15ml/min, n (%)	47 (14,2)	Phosphatémie, mmol/l, med (QR)	1,22 (1,0-1,4)
PCR, g/g, med (QR)	2,7 (1,2-5,9)	Uricémie, $\mu\text{mol/l}$, med (QR)	409 (324-429)
- PCR > 0,5g/g, n (%)	282 (87,3)	Albuminémie, g/l, med (QR)	29,5 (24-35)
- PCR > 3g/g, n (%)	144 (44,6)	CRP, mg/l, med (QR)	6,3 (2-20)
Hématurie, n (%)	100 (30,7)	LDH, Ui, med (QR)	214 (176-256)

Tous les paramètres quantitatifs sont exprimés en médiane avec leur interquartile (QR_{25%}-QR_{75%}). Les paramètres qualitatifs sont exprimés en nombre et en pourcentage par rapport à l'ensemble de la population étudiée. Hématurie définie par un taux d'hématies > 10⁴/ml à l'examen cytologique des urines. Calcémie_c : Calcémie corrigée ; CRP : C reactiv protein ; Med : médiane ; PCR : rapport protéinurie/créatininurie ; DFG_e : Débit de filtration glomérulaire estimé (formule MDRD) ; LDH : Lactate déshydrogénase.

Présentation immuno-hématologique

Tous les paramètres étudiés sont représentés dans le **tableau 2**.

Concernant les critères d'inclusion

- Électrophorèse des protéines sériques :

172 patients (52,1%) présentaient un pic d'allure monoclonal visualisé à l'électrophorèse des protéines sériques.

Parmi ces patients, 32,6% avaient un pic quantifiable avec une médiane à 8,5 g/l (QR 3,9-16).

Les autres patients présentaient un pic décrit « à la limite du seuil de détection » et donc non évalué par la méthode semi quantitative usuelle.

- Immunofixation/Typage de la protéine monoclonale :

L'immunofixation se révélait positive chez 328 patients (99,4%) :

- 276 (84,2%) patients présentaient une protéine monoclonale entière, faite de chaînes lourdes et de chaînes légères.

- 54 (16,5%) patients présentaient uniquement des chaînes légères libres plasmatiques isolées.

La chaîne lourde d'Ig monoclonale était représentée majoritairement par l'isotype IgG (174 patients soit 63%), puis par les isotypes IgM (63 patients, soit 22,8%), IgA (33 patients, soit 11,9%) et IgD (1 patient, soit 0,3%). Parmi eux, 3 patients avaient une double (mono)clonalité IgG et IgM à l'immunofixation.

Concernant le typage de la chaîne légère, on notait une discrète prédominance de chaînes légères Kappa (55,5%) dont 13 patients avec une double positivité kappa et lambda.

- Recherche d'une protéinurie de Bence Jones :

La recherche de PBJ a été réalisée chez 260 patients soit près de 80% de la population étudiée. Parmi eux, 119 (45,7%) avaient une PBJ positive. **Pour seulement 2 d'entre eux, cette protéinurie était isolée** (absence de positivité de l'immunofixation plasmatique ou de détection d'un pic à l'EPS).

Concernant les autres marqueurs immunologiques

En ce qui concerne le **dosage pondéral des immunoglobulines**, 71 patients (21,5%) présentaient une hypogammaglobulinémie (définie par un taux d'Ig totales (IgG + IgA+ IgM) < à 8g/l). Le déficit touchait préférentiellement les IgG avec près d'un tiers des patients dont le taux d'IgG était < à 6g/l).

Le **taux de chaînes légères libres plasmatiques** a été dosé pour 161 patients (48,7%) ; près de la moitié (77/161 soit 47,8%) d'entre eux présentait un rapport kappa/lambda anormal (défini par un rapport K/L < à 0,37 ou > à 3,17). Parmi les 115 patients présentant un pic non quantifiable (« à la limite du seuil de détection »), 12 d'entre eux seulement (10,4%) avaient un rapport kappa/lambda anormal (*à noter que le dosage des chaînes légères libres plasmatiques n'a été disponible à l'HEGP qu'à partir du mois de septembre 2012, expliquant le manque de données pour ce marqueur chez une importante proportion de notre population*).

Un **myélogramme** a été réalisé chez 104 patients soit 31,5% de la population. Les patients ayant bénéficié d'un myélogramme avaient un pic détectable dans 52,9% des cas, un rapport kappa/lambda anormal dans 70,9% des cas. La protéinurie de Bence Jones était positive dans 70,4% des cas. Moins d'un tiers d'entre eux (30/104 soit 28,8%) avait un résultat compatible avec le diagnostic de myélome multiple (taux de plasmocytes médullaires > à 10% notamment).

Concernant la présentation hématologique

Au décours de ces explorations, 84 patients (25,4%) présentaient une pathologie lymphoplasmo-cytaire avérée. Cette pathologie était soit connue au préalable (60,7%), soit découverte lors des explorations entreprises. Il s'agissait d'un **myélome multiple** pour 63 patients, d'un **lymphome non hodgkinien** pour 6 patients, d'une **leucémie lymphoïde chronique** pour 6 patients, d'une **maladie de Waldenström** pour 6 patients et enfin 3 autres présentaient un antécédent de **plasmocytome**.

Tableau 2 : présentation immuno-hématologique

<u>Paramètres hématologiques</u>		<u>Autres paramètres</u>	
Pic à l'électrophorèse, n (%)	172 (52,1)	Immunofixation, n (%)	328 (99,4)
Pic, g/l, med (QR)	8,5 (3,9-16)	- IgG, n (%)*	174 (63,0)
Gammaglobulines, g/l, med (QR)	8,9 (5,9-12,9)	- IgA, n (%)*	33 (11,9)
Hémopathie, n (%)	84 (25,4)	- IgM, n (%)*	63 (22,8)
- Myélome, n (%)	63 (18,8)	- IgD, n (%)*	1 (0,36)
- Lymphome, n (%)	6 (1,8)	- Double clonalité, n (%)	5 (1,52)
- LLC, n (%)	6 (1,8)	- CL isolées, n (%)	54 (16,5)
- Waldenström, n (%)	6 (1,8)	PBJ, n+/n _{total}	119/260 (45,7)
- Plasmocytome, n (%)	3 (0,9)	K/L anormal, n+/n _{total}	77/161 (47,8)

Tous les paramètres quantitatifs sont exprimés en médiane avec leur interquartile (QR_{25%}-QR_{75%}). Les paramètres qualitatifs sont exprimés en nombre et en pourcentage par rapport à l'ensemble de la population étudiée. *% exprimés par rapport aux 276 patients présentant une chaîne lourde positive à l'IF. CL : chaînes légères ; Ig : immunoglobuline ; LLC : leucémie lymphoïde chronique ; Med : médiane ; PBJ : protéinurie de Bence Jones. K/L : rapport Kappa/Lambda, anormal si > 3,17 ou < 0,37.

Présentation histologique

Tous les paramètres étudiés sont représentés dans le **tableau 3**.

Parmi les 330 biopsies rénales réalisées, 267 (80,9%) ont été réalisées par voie percutanée dans le service de néphrologie de l'HEGP. Les autres biopsies ont été réalisées par voie transjugulaire au sein du service de radiologie interventionnelle de l'Hôpital Pitié Salpêtrière. Toutes les biopsies ont été analysées par un anatomopathologiste senior du service d'anatomopathologie rénale de l'HEGP (Dr Dominique Nochy).

En microscopie optique, le nombre médian de glomérules par biopsie était de 20 (QR 14-25), dont 17% (QR 0-35) étaient fibreux. Les lésions chroniques constatées étaient dans l'ensemble modérées avec une médiane de fibrose interstitielle évaluée à 15% (QR 0-30).

Une étude en immunofluorescence était disponible pour la quasi-totalité (88,5%) des biopsies analysées et systématiquement étudiée en cas de suspicion de MGRS.

Tableau 3 : présentation histologique

Type biopsie	n=330	Sévérité de l'atteinte	n=328
Percutanée, n (%)	267 (80,9)	Sclérose glomérulaire, % (QR)	17 (0-35)
Transjugulaire, n (%)	63 (19,1)	Fibrose interstitielle, % (QR)	15 (0-30)
Type néphropathie n=330			
NSGM, n (%)	93 (28,2)	Néphropathie interstitielle, n (%)	53 (16,1)
Néphropathie diabétique, n (%)	27 (8,2)	Autres glomérulopathies, n (%)	106 (32,1)
Néphropathie vasculaire, n (%)	44 (13,3)	Normal, n (%)	7 (2,1)

Les paramètres quantitatifs sont exprimés en médiane avec leur interquartile (QR_{25%}-QR_{75%}). Les paramètres qualitatifs sont exprimés en nombre et en pourcentage par rapport à l'ensemble de la population étudiée. NSGM : néphropathies secondaires aux gammopathies monoclonales.

Parmi les atteintes histologiques identifiées, **93 patients (28,2%)** **présentaient des lésions en lien avec la présence d'un composant monoclonal** (NSGM). La lésion la plus fréquemment retrouvée dans ce groupe de patients était la néphropathie à cylindres myélomateux (34 patients soit 36.6%), suivis de l'amylose AL (32 patients soit 34.4%), puis des MIDD (16 patients soit 17.2%), des cryoglobulinémies monoclonales (7 patients soit 7%), des GOMMID (2 patients soit 2,1%) et des GNC3 (2 patients soit 2,1%) (**Figure 5b**).

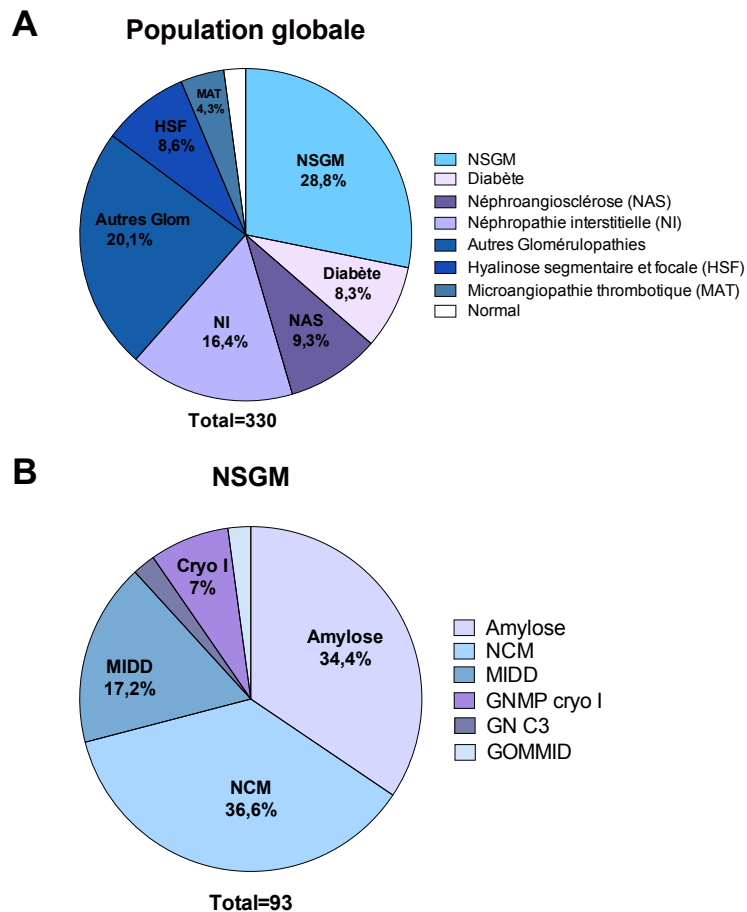
Une autre majeure partie des néphropathies était représentée par des glomérulopathies non diabétiques (106 biopsies soit 32,1%), comprenant des glomérulonéphrites membrano-prolifératives (26 patients dont 13 en rapport avec une activité cryoglobuline non monoclonale), des vascularites (12 ANCA positives, 8 IgA, 1 GoodPasture), 11 glomérulonéphrites extra membraneuse (GEM), 14 néphropathies à lésions glomérulaires minimales (LGM), 28 hyalinose segmentaire et focale (HSF) et 6 patients avec une néphropathie en rapport avec un lupus systémique.

27 patients (8,2%) présentaient des caractéristiques histologiques en faveur d'une néphropathie diabétique, 44 autres (13,3%) avaient des lésions essentiellement vasculaires (néphroangiosclérose ou microangiopathie thrombotique d'allure chronique) tandis que 53

patients (16,1%) présentaient uniquement des lésions interstitielles. A noter qu'il existait pour 7 de ces patients (soit 2,1% de la population incluse) une atteinte histologique en rapport avec une infiltration lympho plasmocytaire (Lymphome, Sjogren, Waldenstrom).

Enfin, la biopsie rénale s'est révélée normale pour 7 patients (2,1%) (**Figure 5a**).

Figure 5 : répartition des atteintes histologiques dans la population étudiée



GNC3 : glomérulonéphrite à dépôts de C3 ; GNMP cryo I : glomérulonéphrite membrano proliférative associée à une activité cryoglobuline ; GOMMID : glomérulopathie à dépôts organisés microtubulaires d'immunoglobulines monoclonales ; HSF : hyalinose segmentaire et focale ; MAT : microangiopathie thrombotique ; MIDD : maladie de dépôts d'immunoglobulines monoclonales ; NAS : néphroangiosclérose ; NI : néphropathie interstitielle ; NCM : néphropathie à cylindres myélomateux ; NSGM : néphropathies secondaires aux gammopathies monoclonales

II Néphropathies secondaires aux gammopathies monoclonales

Caractéristiques cliniques et comorbidités

Tous les résultats étudiés sont représentés dans le **tableau 4**.

L'âge médian des patients présentant une NSGM (groupe NSGM+) était de 69 ans (QR 60-76) contre 67 ans (QR 56-75) pour les patients sans NSGM (groupe NSGM-). En revanche, seul 9 patients (9,6%) étaient âgés de moins de 50 ans dans la cohorte NSGM+ contre 43 (18,1%) dans la cohorte NSGM- ($p=0,057$). Aucun patient n'était âgé de moins de 35 ans dans le groupe NSGM+ contre 17 patients (7,2%) dans le groupe NSGM- ($p=0,017$).

Les deux populations étaient comparables en ce qui concerne l'hypertension artérielle : 45 patients (48,4%) dans le groupe NSGM+ contre 131 patients (55,3%) dans le groupe NSGM- ($p=0,56$) ; et le diabète sucré : 15 patients NSGM+ (16,1%) contre 56 patients NSGM- (23,6%) ($p=0,18$).

Tableau 4 : caractéristiques cliniques et comorbidités

	<u>NSGM+</u> n=93	<u>NSGM-</u> n=237	p value
Age, med (QR)	69 (60-76)	67 (56-75)	0,036
- Age < 50 ans, n (%)	9 (9,6)	43 (18,1)	0,057
- Age < 35ans, n (%)	0	17 (7,2)	0,017
Sexe (hommes), n (%)	57 (61,3)	143 (60,3)	0,87
HTA, n (%)	45 (48,4)	131 (55,3)	0,15
Diabète, n (%)	15 (16,1)	56 (23,6)	0,18

Tous les paramètres quantitatifs sont exprimés en médiane avec leur interquartile (QR_{25%}-QR_{75%}).

Les paramètres qualitatifs sont exprimés en nombre et en pourcentage par rapport à l'ensemble de la population étudiée. HTA : hypertension artérielle ; Med : médiane ; NSGM : néphropathies secondaires aux gammopathies monoclonales.

Aspect néphrologique

Tous les résultats étudiés sont représentés dans le **tableau 5**.

Les patients avec une NSGM+ avaient une fonction rénale plus altérée à l'admission. Même si les différences de DFGe n'étaient pas significativement différentes, un pourcentage plus important de patients avait une insuffisance rénale dans le groupe NSGM+. Ainsi, dans ce groupe on notait une créatininémie médiane à 176 micromoles/l (QR 119-312) et un DFG MDRD médian estimé à 32ml/min/1,73m² (QR 16-50) comparativement à la population NSGM- : créatininémie à 149 micromoles/l (QR 108-216) et DFG à 39ml/min/1,73m² (respectivement p=0,003 et p=0,064). En revanche, 44 patients (47,3%) étaient en insuffisance rénale sévère (stade 3b ou plus) dans le groupe NSGM+ contre 74 patients (31,6%) dans le groupe NSGM- (p=0,006).

La protéinurie était aussi significativement plus importante chez les patients NSGM+ avec une PCR médiane à 3,7g/g (QR 2,2-8,2) contre 2,0 g/g (QR 0,9-5,2) dans le groupe NSGM- (p<0,0001). La différence était également significative si on regardait le nombre de patients protéinuriques (définie par une protéinurie/créatininurie (PCR)>0,5g/g) dans le groupe NSGM+ : 92,5% contre 82,7% (p=0,0235) et le nombre de patients présentant une protéinurie néphrotique (définie par une PCR >3g/g) : 58,1% contre 38% (p=0,0009).

L'albuminémie médiane était de 30g/l (QR 22-34) chez les patients NSGM+ contre 29g/l (QR25-35) chez les patients NSGM- (p=0,32) ; 48,9% des patients avaient une albuminémie <30g/l dans le groupe NSGM+ contre 53,0% dans le groupe NSGM- (p=0,56).

Les deux populations étaient comparables en termes de prévalence de l'hématurie : 25,8% (NSGM+) contre 25,9% (NSGM-) (p=0,26).

Tableau 5 : marqueurs néphrologiques

	NSGM+ n=93	NSGM+ n=237	p value
Créatininémie, µmol/l, med (QR)	176 (119-312)	149 (108-216)	0,003
DFG_e, ml/min/1,73m², med (QR)	32 (16-50)	39 (25 -59)	0,064
- DFG _e < 60ml/min, n (%)	77 (82,8)	179 (75,5)	0,15
- DFG _e < 30ml/min, n (%)	44 (47,3)	74 (31,6)	0,006
PCR, g/g, med (QR)	3,7 (2,2-8,2)	2,0 (0,9-5,2)	<0,0001
- PCR > 0,5g/g, n (%)	86 (92,5)	196 (82,7)	0,023
- PCR > 3g/g n (%)	54 (58,1)	90 (38,0)	0,0009
ACR, g/g, med (QR)	1,1 (0,2-3,7)	0,8 (0,2-3,1)	0,35
Albuminémie, g/l, med (QR)	30 (22-34)	29 (25-35)	0,32
- Albuminémie < 30g/l, n (%)	45 (48,9)	123 (53,0)	0,56
Hématurie, n (%)	24 (25,8)	76 (25,9)	0,26

Tous les paramètres quantitatifs sont exprimés en médiane avec leur interquartile (QR_{25%}-QR_{75%}). Les paramètres qualitatifs sont exprimés en nombre et en pourcentage par rapport à l'ensemble de la population étudiée. Hématurie définie par un taux d'hématies > 10⁴/ml à l'examen cytologique des urines. Med : médiane ; NSGM : néphropathies secondaires aux gammopathies monoclonales ; PCR : rapport protéinurie/créatininurie ; DFG_e : débit de filtration glomérulaire estimé (formule MDRD).

Aspect immuno-hématologique

Tous les résultats étudiés sont représentés dans le **tableau 6**.

La proportion de patients présentant une hémopathie lympho-proliférative avérée était de 49,5% dans le groupe NSGM+ contre 17,3% dans le groupe NSGM- (p<0,0001).

La présence d'un pic à l'EPS était détectée chez 44,1% des patients NSGM+ contre 55,3% des patients NSGM- (p=0,067) ; la médiane du pic était de 9,4g/l (NSGM+) contre 6,8g/l (NSGM-) (p=0,62). En revanche, parmi les patients présentant un pic, seul 20,6% des patients NSGM- avaient un pic >1,5g/l contre 70,7% des patients NSGM+ (p<0,0001). Cette différence était retrouvée pour les pics > à 5g/l ou les pics > à 10g/l, retrouvés respectivement chez 13% contre 48,8% et 6,9% contre 36,6% des patients (p<0,0001 dans les deux cas). Le taux de gammaglobulines totales à l'EPS était de 6g/l (QR 4,1-9,6) pour le groupe NSGM+ contre 9,7g/l (QR 7,0-13,6) pour les patients NSGM- (p=0,013). Cette différence était moins marquée si on prenait en compte le dosage pondéral total des immunoglobulines (IgG+ IgA+ IgM), avec

une médiane à 10g/l (QR 6-19) pour le groupe NSGM+ versus 15g/l (QR 11-19) dans le groupe NSGM- (p=0,28).

A l'immunofixation sérique, 66,7% des patients NSGM+ présentaient une Ig complète (chaîne lourde et chaîne légère) contre 88,9% dans le groupe NSGM- (p<0,0001). De ce fait, 33,3% des patients dans le groupe NSGM+ avaient une chaîne légère libre isolée à l'IF contre 9,7% pour les patients NSGM- (p<0,0001). Seul 3 patients du groupe NSGM- avaient une double clonalité à l'immunofixation. Aucun patient n'avait d'oligoclonalité dans le groupe NSGM+ ; en revanche, 15 patients présentaient une double clonalité dans le groupe NSGM- (p= 0,027). Le nombre de patients présentant une protéinurie de Bence Jones positive était significativement plus important dans le groupe NSGM+ : 78,7% contre 31,6% dans le groupe NSGM- (p<0,0001). Cette différence était aussi présente en ce qui concerne le ratio K/L, anormal dans 78% des cas (NSGM+) contre 30,4% des cas (NSGM-) (p<0,0001).

Tableau 6 : marqueurs immuno-hématologiques

	NSGM+ n=93	NSGM- n=237	p value	OR (IC 95%)
Pic à l'électrophorèse, n (%)	41 (44,1)	131 (55,3)	0,067	-
- Pic, g/l, med (QR)	9,4 (3,8-19,7)	6,8 (4-14)	0,62	-
- Pic > 1,5g/l, n (%)*	29 (70,7)	27 (20,6)	<0,0001	9,3 (4,2-20,6)
- Pic > 5g/l, n (%)*	20 (48,8)	17 (13,0)	<0,0001	6,4 (2,9-14,2)
- Pic > 10g/l, n (%)*	15 (36,6)	9 (6,9)	<0,0001	7,8 (3,1-19,8)
- Ig, g/l, med (QR)	6,0 (4,1-9,6)	9,7 (7,0-13,6)	0,013	
Dosage Ig totales, g/l, med (QR)	10 (6-19)	15 (11-19)	0,28	
Immunofixation, n (%)	93 (100)	235 (99,2)	ns	-
- Ig entière, n (%)	62 (66,7)	209 (88,9)	<0,0001	0,2 (0,1-0,5)
- Double clonalité, n (%)	0 (0)	3 (1,3)	-	-
- CL isolées, n (%)	31 (33,3)	23 (9,7)	<0,0001	4,5 (2,5-8,5)
Protéinurie BJ, n+/n_{total} (%)**	63/83 (75,9)	56/177 (31,6)	<0,0001	6,8 (3,7-12,3)
Chaînes légères libres, n (%)	93 (100)	235 (99,2)	ns	-
- CL Kappa, n (%)	44 (45)	131 (55,7)	0,056	-
- CL Lambda, n (%)	49 (55)	91 (38,7)	0,056	-
- Double clonalité, n (%)	0 (0)	15 (6,4)	0,027	-
Ratio K/L anormal, n+/n_{total} (%)	46/59 (78,0)	31/102 (30,4)	<0,0001	8,1 (3,8-17,1)
Hémopathie	46 (49,5)	41 (17,3)	<0,0001	4,7 (2,8-7,9)

Tous les paramètres quantitatifs sont exprimés en médiane avec leur interquartile (QR_{25%}-QR_{75%}). Les paramètres qualitatifs sont exprimés en nombre et en pourcentage par rapport à l'ensemble de la population étudiée. *% exprimés par rapport aux patients présentant un pic à l'électrophorèse. ***% exprimés par rapport au nombre total de recherche de protéinurie de Bence Jones connue. BJ : Bence Jones ; CL : chaînes légères ; Ig : Immunoglobuline ; K/L : rapport kappa/lambda, anormal si > 3,17 ou < 0,37 ; Med : médiane ; NSGM : néphropathies secondaires aux gammopathies monoclonales ; OR : Odds Ratio.

Analyse en sous population

Selon les comorbidités associées

- Parmi les patients diabétiques (tableau 7) :

L'âge médian chez les patients présentant une NSGM était de 71 ans (QR 63-79) contre 65 ans (QR 59-73) (p=0,10) dans le groupe NSGM- ; La fonction rénale était plus altérée mais de manière non significative avec une créatininémie médiane à 246micromoles/l (QR 156-324) contre 178 micromoles/l (QR 142-221) (p=0,33) ainsi que la protéinurie, définie par une PCR médiane à 3,0g/g (QR 2,0-7,0) contre 2,1g/g (QR 0,9-5,2) (p=0,34). La présence d'une hypertension artérielle et d'une hématurie étaient comparables dans les deux groupes, respectivement 80% vs 78,6% (p=0,81) et 26,6% versus 28,6% (p=0,86). L'albuminémie médiane était de 33g/l (QR 30-35) dans le groupe NSGM+ contre 32g/l (QR 28-37) dans le groupe NSGM- (p=0,94).

Les seules différences significatives concernaient la quantification du pic et le rapport kappa/lambda. Dans le groupe NSGM+, les patients avaient majoritairement un pic à l'EPS > à 1,5g/l (p=0,038) et un rapport kappa/lambda anormal (p=0,015). La proportion de patients avec une PBJ positive était plus importante dans le groupe NSGM+ mais de manière non significative (p=0,12).

Tableau 7 : caractéristiques chez les patients diabétiques

<u>Diabétiques</u>	<u>NSGM+</u>	<u>NSGM-</u>	<u>p</u>
n=71	n=15	n=56	<u>value</u>
Age, n (QR)	71 (63-79)	66 (59-73)	0,10
HTA, n (%)	12 (80,0)	44 (78,6)	0,81
Créatininémie, µmol/l, med (QR)	246 (156-324)	178 (142-221)	0,33
PCR, g/g, med (QR)	3,0 (2,0-7,0)	2,1 (0,9-5,2)	0,34
Albuminémie, g/l, med (QR)	33 (30-35)	32 (28-37)	0,94
Hématurie, n (%)	4 (26,6)	16 (28,6)	0,86
Pic > 1,5g/l, n+ / n_{pics}	4/6	5/30	0,038
PBJ, n+ / n_{total}	7/10	15/41	0,12
Rapport K/L anormal n+ / n_{total}	11/15	6/22	0,015

Tous les paramètres quantitatifs sont exprimés en médiane avec leur interquartile (QR_{25%}-QR_{75%}). Les paramètres qualitatifs sont exprimés en nombre et en pourcentage par rapport à l'ensemble de la population étudiée. Hématurie définie par un taux d'hématies > 10⁴/ml à l'examen cytologique des urines. Med : médiane ; NSGM : néphropathies secondaires aux gammopathies monoclonales ; PBJ : protéinurie de Bence Jones ; K/L : rapport Kappa/Lambda, anormal si > 3,17 ou < 0,37.

- Parmi les patients hypertendus (tableau 8) :

L'âge et la présence d'un diabète sucré était comparable dans les deux groupes. La créatininémie médiane semblait plus élevée dans le groupe NSGM+ : 186micromoles/l (QR 119-336) contre 164 micromoles/l (QR 117-223) (p=0,10), tout comme la protéinurie, définie par une PCR médiane à 3,7g/g (QR 2,1-7,4) contre 1,9g/g (QR 1,0-5,2) (p=0,0122) mais ces différences n'étaient pas significatives. L'albuminémie était de 30,5g/l dans les deux groupes, l'hématurie était présente dans 24,4% dans le groupe NSGM+ contre 28,7% dans le groupe NSGM- (p=0,76).

A nouveau, les différences significatives observées étaient la présence d'un pic quantifiable (soit >1,5g/l dans notre étude) (p<0,0001), d'un rapport kappa/lambda anormal (p= 0,004) et d'une PBJ positive (p=0,0008).

Tableau 8 : caractéristiques chez les patients hypertendus

<u>Hypertendus</u> n=176	<u>NSGM+</u> n=45	<u>NSGM-</u> n=131	<u>p</u> <u>value</u>
Age, n (QR)	69 (65-76)	68 (58-77)	0,08
Diabète, n (%)	12 (26,6)	44 (33,6)	0,50
Créatininémie, µmol/l, med (QR)	186 (119-336)	164 (117-223)	0,10
PCR, g/g, med (QR)	3,7 (2,1-7,4)	1,9 (1,0-5,2)	0,012
Albuminémie, g/l, med (QR)	30 (26-35)	30 (27-35)	0,68
Hématurie, n (%)	11 (24,4)	37 (28,7)	0,76
Pic >1,5g/l, n+/ n_{pics}	15/19	17/70	<0,0001
PBJ, n+/ n_{total}	27/39	36/100	0,0008
Rapport K/L anormal n+/ n_{total}	18/28	17/58	0,004

Tous les paramètres quantitatifs sont exprimés en médiane avec leur interquartile (QR_{25%}-QR_{75%}). Les paramètres qualitatifs sont exprimés en nombre et en pourcentage par rapport à l'ensemble de la population étudiée. Hématurie définie par un taux d'hématies > 10⁴/ml à l'examen cytologique des urines. Med : médiane ; NSGM : néphropathies secondaires aux gammopathies monoclonales ; PBJ : protéinurie de Bence Jones. K/L : rapport Kappa/Lambda, anormal si > 3,17 ou < 0,37.

- Parmi les patients présentant une hémopathie associée (**tableau 9**) :

Les deux populations (NSGM+ et NSGM-) étaient comparables sur l'ensemble des critères cliniques et des marqueurs biologiques.

La fonction rénale était notamment comparable (p=0,09) en ce qui concerne la créatininémie et en ce qui concerne le DFG (p=0,81) ; la protéinurie était en revanche plus importante avec une PCR médiane à 3,7g/g (QR 2,2-7,9) versus 2,1g/g (QR 1,0-4,3) (p=0,037)

A nouveau, la PBJ était plus souvent positive chez les patients NSGM+ en comparaison aux patients NSGM- (p= 0,66) et le rapport Kappa/Lambda majoritairement anormal (p=0,15) mais ces différences n'étaient pas significatives.

La comparaison entre les patients présentant une hémopathie et une NSGM et ceux présentant une NSGM sans hémopathie associée, qualifiée de « MGRS », ne montrait pas de différences significatives en dehors du rapport kappa/lambda, majoritairement anormal pour les patients « NSGM+ » : 31 patients sur 33 contre 14 patients sur 26 (p=0,01).

Tableau 9 : caractéristiques chez les patients présentant une hémopathie

<u>Hémopathies</u> n=84	<u>NSGM+</u> n=52	<u>NSGM-</u> n=32	<u>MGRS+</u> <u>(absence</u> <u>hémopathie)</u> n=41	<u>P</u> <u>value</u> <u>*</u>	<u>P</u> <u>value</u> <u>**</u>
Age , n (QR)	69 (62-76)	70 (64-76)	66 (59-74)	0,81	0,13
Diabète , n (%)	9 (17,3)	7 (21,9)	6 (14,6)	0,81	0,94
HTA , n (%)	22 (42,3)	20 (62,5)	23 (56,1)	0,11	0,26
Créatininémie , $\mu\text{mol/l}$, med (QR)	200 (125-319)	178 (123-214)	155 (119-246)	0,09	0,17
DFG_e , ml/min/1,73m ² , med (QR)	28 (15-48)	34 (26-44)	38 (22-56)	0,81	0,20
PCR , g/g, med (QR)	3,7 (2,2-7,9)	2,1 (1,0-4,3)	3,7 (2,1-8,7)	0,03	0,34
Albuminémie , g/l, med (QR)	30 (24-35)	29 (25-37)	30 (22-34)	0,30	0,87
Hématurie , n (%)	13 (25)	5 (16,1)	11 (28,2)	0,45	0,96
Pic > 1,5g/l , n+/ n _{pics}	15/18	10/15	15/23	0,48	0,34
PBJ , n+/ n _{total}	42/48	21/26	21/35	0,66	0,08
Rapport K/L anormal , n+/ n _{total}	31/33	12/16	14/26	0,15	0,01

Tous les paramètres quantitatifs sont exprimés en médiane avec leur interquartile (QR_{25%}-QR_{75%}). Les paramètres qualitatifs sont exprimés en nombre et en pourcentage par rapport à l'ensemble de la population étudiée. Hématurie définie par un taux d'hématies > 10⁴/ml à l'examen cytologique des urines. Med : médiane ; MGRS : gammopathie rénale à signification rénale ; NSGM : néphropathies secondaires aux gammopathies monoclonales ; PBJ : protéinurie Bence Jones. K/L : rapport Kappa/Lambda anormal (rapport > 3,17 ou < 0,37). DFG_e : débit de filtration glomérulaire estimé (formule MDRD).

Selon la présentation clinique et histologique

Les patients ont été répartis en plusieurs groupes à partir du diagnostic histologique déterminé à la biopsie rénale. L'intérêt était de comparer différents marqueurs entre des groupes de patients dont la présentation néphrologique initiale clinique et biologique est souvent similaire. Nous n'avons pas réalisé d'étude de significativité compte tenu des effectifs réduits constituant ces différents groupes.

Atteinte de type « syndrome néphrotique » (tableau 10) :

3 groupes de patients ont été formés : ceux présentant une atteinte en rapport avec une amylose AL rénale, ceux présentant une atteinte de type néphropathie diabétique et un dernier groupe constitué par les néphropathies à lésions glomérulaires minimales (LGM), les glomérulonéphrites extra membraneuse (GEM) et les atteintes de type hyalinose segmentaire et focale (HSF).

Les patients atteints d'amylose rénale et ceux du groupe LGM-GEM-HSF présentaient des caractéristiques similaires en ce qui concerne le profil tensionnel, la médiane de créatininémie ou d'albuminémie, le rapport PCR/ACR et l'analyse du sédiment urinaire. En revanche, en ce qui concerne les marqueurs immuno-hématologiques (PBJ positive, pic > 1,5g/l et rapport K/L anormal), ils étaient plus fréquemment retrouvés chez les patients atteints d'amylose.

Tous les critères étudiés (cliniques ou biologiques) étaient sensiblement différents lorsqu'on mettait en comparaison les patients présentant une néphropathie diabétique avec ceux des deux autres groupes.

Tableau 10 : présentation de type syndrome néphrotique

	Amylose AL n=32	Diabète n=27	LGM+GEM+HSF n=53
Age, med (QR)	67 (64-74)	63 (60-69)	68 (54-77)
HTA, n (%)	12 (37,5)	17 (63)	30 (56,6)
Diabète, n (%)	3 (9,4)	27 (100)	4 (7,7)
Créatininémie, µmol/l, med (QR)	123 (76-185)	188 (141-214)	130 (90-173)
PCR, g/g, med (QR)	7,7 (3,3-1,09)	3,1 (1,6-6,0)	5,0 (2,9-7,4)
ACR, g/g, med (QR)	5,8 (2,8-8,3)	1,6 (0,3-3,4)	3,4 (1,5-5,6)
Albuminémie, g/l, med (QR)	21 (18-29)	33 (29-36)	21 (17-29)
Hématurie, n+/n_{total}	4/31	7/29	13/53
Pic >1,5g/l, n+/ n_{pics}	14/16	2/13	5/29
PBJ, n+/ n_{total}	19/29	7/20	15/39
Rapport K/L anormal, n+/ n_{total}	11/21	2/9	4/14

Tous les paramètres quantitatifs sont exprimés en médiane avec leur interquartile (QR_{25%}-QR_{75%}). Les paramètres qualitatifs sont exprimés en nombre et en pourcentage par rapport à l'ensemble de la population étudiée. Hématurie définie par un taux d'hématies > 10⁴/ml à l'examen cytologique des urines. GEM : glomérulonéphrite extra membraneuse ; HSF : hyalinose segmentaire et focale ; LGM : lésions glomérulaires minimales ; Med : médiane ; PBJ : protéinurie Bence Jones. Rapport K/L : rapport Kappa/Lambda, anormal si > 3,17 ou < 0,37.

Atteinte de type « tubulo-interstitielle » (tableau 11) :

4 groupes de patients ont été constitués : ceux présentant une atteinte en lien avec une néphropathie à cylindres myéломateux (NCM), ceux présentant une maladie des dépôts d'Ig monoclonales (MIDD), ceux avec une atteinte tubulo-interstitielle (NTI) non spécifique (nécrose tubulaire aiguë isolée, néphropathie interstitielle chronique présumée) et enfin ceux ne présentant pas d'atteinte histologique (biopsie considérée comme « normale »).

L'âge et la proportion de patients hypertendus étaient similaires dans les 4 groupes, le diabète plus fréquemment retrouvé dans le groupe MIDD et dans le groupe sans atteinte.

Les patients avec une NSGM (NCM et MIDD) avaient une médiane de créatininémie et de PCR plus élevée que les patients des deux autres groupes. Seuls les patients du groupe « normal » avaient une albuminémie médiane normale : 37g/l (QR 33-40). Il y avait moins de patients présentant une hématurie microscopique dans le groupe NTI que dans les autres groupes.

A nouveau, la proportion de patients présentant un pic > à 1,5g/l et/ou une PBJ positive et/ou un rapport K/L anormal était nettement plus importante dans les groupes NCM et MIDD que dans les groupes non associés à une NSGM.

Tableau 11 : Présentation de type tubulo-interstitielle

	NCM N=34	MIDD N=16	NTI N=53	Normal N=7
Age , med (QR)	69 (60-75)	71 (62-78)	70 (58-79)	68 (44-77)
HTA , n (%)	15 (44,1)	11 (68,7)	27 (50,9)	4 (57,1)
Diabète , n (%)	4 (32,5)	7 (43,7)	11 (20,7)	3 (42,8)
Créatininémie , $\mu\text{mol/l}$, med (QR)	270 (177-439)	203 (155-312)	183 (134-236)	111 (105-130)
PCR , g/g, med (QR)	3,4 (2,1-7,5)	2,1 (0,7-3,0)	1,0 (0,5-2,7)	0,4 (0,2-1,0)
ACR , g/g, med (QR)	0,2 (0-0,6)	0,3 (0,2-1,5)	0,2 (0-0,6)	0,1 (0-0,2)
Albuminémie , g/l, med (QR)	31 (28-35)	35 (30-37)	30 (27-36)	37 (33-40)
Hématurie , n (%)	7 (21,2)	4 (25)	7 (13,2)	3 (42,9)
Pic >1,5g/l , n+/ n _{pics}	10/12	4/7	8/28	1/3
PBJ , n+/ n _{total}	29/30	12/15	17/41	1/7
Rapport K/L anormal , n+/ n _{total}	20/21	12/12	8/27	2/5

Tous les paramètres quantitatifs sont exprimés en médiane avec leur interquartile (QR_{25%}-QR_{75%}). Les paramètres qualitatifs sont exprimés en nombre et en pourcentage par rapport à l'ensemble de la population étudiée. Hématurie définie par un taux d'hématies > 10⁴/ml à l'examen cytologique des urines. Med : médiane; MIDD: maladie à dépôt d'immunoglobuline monoclonale; NCM: néphropathie à cylindres myélomateux; NTI: néphropathie tubulo-interstitielle toutes causes; PBJ: protéinurie Bence Jones ; Rapport K/L: rapport Kappa/Lambda, anormal si > 3,17 ou < 0,37.

- Atteinte de type « glomérulonéphrite » (tableau 12) :

3 groupes de patients ont été identifiés : ceux présentant une glomérulonéphrite associée à un composant monoclonal (Cryoglobuline de type 1, GOMMID et GNC3) qualifiés de « GN NSGM+ », ceux présentant une glomérulonéphrite non associée à un composant monoclonal (vascularites, glomérulonéphrite lupique, néphropathie à IgA...), qualifiés de « GN NSGM-» et ceux présentant une atteinte vasculaire au premier plan (néphroangiosclérose ou microangiopathie thrombotique chronique).

Les patients du groupe GN NSGM+ étaient plus âgés, médiane à 74 ans contre 66 ans pour les deux autres groupes ; ils avaient plus fréquemment une hématurie et avaient une médiane de

protéinurie plus importante que les patients GN NSGM- ou les patients présentant une atteinte vasculaire au premier plan (groupe NAS+MAT). En revanche, ces patients étaient moins hypertendus et moins diabétiques que dans les deux autres groupes. Les patients du groupe NAS+MAT avaient la médiane de créatininémie la plus élevée (164micromol/l, QR 137-259), et celle de l'albuminémie la plus haute (36g/l, QR 31-37). Les marqueurs immuno-hématologiques étaient en revanche peu discriminants dans cette sous population puisque relativement comparables dans les trois groupes, que les patients soient donc atteints de NSGM ou non.

Tableau 12 : présentation de type glomérulonéphrite

	GN NSGM+ N=11	GN NSGM- N=42	NAS+MAT N=44
Age, med (QR)	74 (60-80)	66 (55-76)	66 (55-73)
HTA, n (%)	7 (6,4)	18 (45)	29 (65,9)
Diabète, n (%)	1 (5,8)	7 (17,5)	8 (18,2)
Créatininémie, µmol/l, med (QR)	138 (121-157)	118 (84-220)	164 (137-259)
PCR, g/g, med (QR)	3,4 (2,4-4,0)	2,2 (1,3-4,8)	1,4 (0,7-2,4)
ACR, g/g, med (QR)	1,7 (1,1-3,0)	1,2 (0,6-3,2)	0,4 (0,1-0,9)
Albuminémie, g/l, med (QR)	30 (26-32)	28 (23-32)	36 (31-37)
Hématurie, n (%)	9 (81,8)	27 (64,3)	9 (20,4)
Pic >1,5g/l, n+/ n_{pics}	2/6	3/28	7/21
PBJ, n+/ n_{total}	3/11	2/25	12/38
Rapport K/L anormal, n+/ n_{total}	2/5	4/12	8/27

Tous les paramètres quantitatifs sont exprimés en médiane avec leur interquartile (QR_{25%}-QR_{75%}). Les paramètres qualitatifs sont exprimés en nombre et en pourcentage par rapport à l'ensemble de la population étudiée. Hématurie définie par un taux d'hématies > 10⁴/ml à l'examen cytologique des urines. GN : glomérulonéphrite; MAT : microangiopathie thrombotique; Med: médiane; NAS : néphroangiosclérose ; PBJ : protéinurie de Bence Jones; Rapport K/L : rapport Kappa/Lambda, anormal si > 3,17 ou < 0,37.

III Gammopathie monoclonale en néphrologie : existe-t-il des marqueurs prédictifs d'une atteinte histologique rénale spécifique?

Afin de déterminer s'il existe des facteurs biologiques prédictifs d'une NSGM, nous avons étudié les différents marqueurs les plus couramment prescrits en néphrologie lors de l'exploration d'une gammopathie monoclonale : la présence d'un pic à l'électrophorèse et sa quantification (pic non quantifiable ou supérieur à 1,5g/l), la recherche d'une protéinurie de Bence Jones ou encore le rapport Kappa/lambda des chaînes légères libres plasmatiques.

Ces résultats sont représentés dans le **tableau 13**. L'association de ces différents marqueurs a aussi été étudiée (**Annexe 4**).

Aucun des marqueurs ne montre une valeur prédictive positive (VPP) supérieure à 90%.

Concernant la protéinurie de Bence Jones, sa positivité est associée à une sensibilité (Se) de 74,1% et à une spécificité (Sp) de 68,4%. La valeur prédictive négative (VPN) est ainsi de 84,6% mais la VPP reste faible à 52,9%.

La présence d'un rapport Kappa/Lambda anormal semble être mieux associé à la présence d'une NSGM avec une Se de 78% et une Sp de 69,6%. La VPN est quant à elle de 84,5% pour une VPP à 59,7%.

La seule présence d'un pic à l'EPS n'est pas un marqueur sensible (44,1%) ni spécifique (44,7%). La VPP est ainsi de 23,8% et la VPN de 67,1%.

En revanche, bien que la présence d'un pic > 1,5g/l soit associé à une très faible Se (21,5%) et à une faible VPP (54,1%), sa spécificité est de 88,6% et sa VPN de 76,6%.

A contrario, la présence d'un pic non quantifiable (décrit comme « à la limite du seuil de detection ») semble être plus souvent associé à l'absence de NSGM avec une Se à 10,7% et une VPP à 8,7%. Autrement dit, parmi les 114 patients avec un pic non quantifiable, seuls 10 (soit 8,8%) ont une NSGM suggérant que la présence d'un pic non quantifiable a une bonne valeur prédictive négative.

En combinant ces différents marqueurs (**Annexe 4**), la spécificité augmente mais au prix d'une baisse de la sensibilité. Ainsi, lorsque les patients présentent à la fois un rapport K/L anormal et une PBJ positive, la Sp de cette association est de 80% et sa VPN de 76,6% ; sa Se et sa VPP sont en revanche de 66,7% et 70,6% respectivement.

La combinaison avec un troisième facteur (pic > 1,5g/l) accroît nettement la spécificité, alors de 93,5%, mais s'associe à une très faible sensibilité (20,4%) et à des VPP et VPN inférieurs à

70%. Enfin, sur les 51 patients présentant à la fois une PBJ négative et un rapport K/L normal, seuls 9 d'entre eux (17,6%) ont une NSGM et sur les 44 patients présentant une BBJ négative, un rapport K/L normal et un pic non détecté ou non quantifiable, seuls 7 d'entre eux (15,9%) ont une NSGM.

Tableau 13 : analyse comparative des différents marqueurs les plus prédictifs d'une NSGM

	<u>NSGM+</u>	<u>NSGM-</u>	<u>Se</u> (%)	<u>Sp</u> (%)	<u>VPP</u> (%)	<u>VPN</u> (%)
Présence d'un pic, n+/n_{EPS}	41/93	131/237	44,1	44,7	23,8	67,1
- Non quantifiable, n+/n_{EPS}	10/93	104/237	10,7	56,1	8,7	61,5
- > 1,5 g/l, n+/n_{EPS}	29/93	27/237	31,2	88,6	51,8	76,6
PBJ, n+/n_{total}	63/85	56/177	74,1	68,4	52,9	84,6
Rapport K/L anormal, n+/n_{total}	46/59	31/102	78,0	69,6	59,7	84,5

EPS : Électrophorèse des protéines sériques ; NSGM : néphropathies secondaires aux gammopathies monoclonales ; PBJ : protéinurie Bence Jones ; Rapport K/L : rapport Kappa/Lambda, anormal si $> 3,17$ ou $< 0,37$; Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ;

DISCUSSION

La mise en évidence d'une gammopathie monoclonale est d'une grande importance, compte tenu de sa prévalence élevée dans la population générale, du risque non négligeable de progression vers une hémopathie et de son association causale connue à différentes pathologies pour lesquelles figurent en tête de liste certaines néphropathies, regroupées sous le terme MGRS en 2012. Cette entité néphro-hématologique a depuis lors fait évoluer les pratiques de ces deux spécialités, en ce qui concerne la prise en charge des patients atteints, tant sur le plan diagnostique que thérapeutique. En parallèle, l'évolution importante des outils diagnostics a permis de mieux caractériser d'une part le clone lympho-prolifératif à l'origine de ces pathologies et de mieux définir d'autre part les différentes atteintes histologiques rénales en rapport avec la protéine monoclonale produite.

La prévalence de la MGUS augmente avec l'âge et nous sommes ainsi de plus en plus confrontés, au sein d'une population vieillissante, à des patients présentant à la fois une gammopathie monoclonale et une néphropathie sans pour autant que ces deux manifestations soient reliées l'une à l'autre. Malgré cela, la découverte d'une gammopathie lors du bilan étiologique d'une néphropathie constitue un argument important pour réaliser une biopsie rénale et essayer d'établir un lien entre ces deux conditions.

Nous avons étudié rétrospectivement 330 patients ayant bénéficiés d'une biopsie rénale et présentant une gammopathie monoclonale au moment de leur hospitalisation en néphrologie. L'objectif était de mieux connaître les caractéristiques de cette population, d'estimer la prévalence des NSGM chez ces patients (qu'il existe de façon associée ou non une hémopathie caractérisée) et enfin de déterminer s'il existe des moyens non invasifs de prédire cette atteinte, afin de palier à la réalisation quasi systématique d'une biopsie rénale dans ce contexte.

Gammopathie monoclonale en néphrologie : une population à part entière ?

Notre population de patients était dans l'ensemble représentative de la population néphrologique habituelle avec une variation certes importante de l'âge mais une majorité de patients (plus de 75%) de plus de 50 ans. L'hypertension artérielle et le diabète sucré, les deux

comorbidités les plus représentées en néphrologie, étaient aussi fréquemment retrouvées chez ces patients (respectivement chez 53% et 21% de la population de l'étude).

De manière marquante, près de 80% de la population avait une altération significative de la fonction rénale (DFG<60ml/min dont 15% en stade V), et près de 90% des patients étaient protéinuriques (PCR>0,5g/g) dont 50% de patients présentant un syndrome néphrotique (PCR>3g/g et albuminémie <30g/l). Un autre point à souligner était la proportion importante de patients anémiés, près de 80% de la population, anomalie probablement expliquée en partie par une hémodilution (protidémie médiane à 62g/l) et par l'association fréquente à une hémopathie avérée (25% de la population totale).

Gammopathie monoclonale en néphrologie : prévalence et conséquences ?

La prévalence de la MGUS dans la population générale est estimée à 3% après 50 ans et seulement 0,3% en dessous de 50 ans (4)(45).

Sur les 2772 patients biopsiés sur cette période dans le service de néphrologie de l'HEGP, **330 patients (soit 11,9%) présentaient une gammopathie monoclonale (GM)**, confirmée sur les examens réalisés dans notre service.

Une hémopathie caractérisée était connue ou découverte uniquement chez 84 de ces patients suggérant une prévalence des MGUS (et MGRS cumulés) à 9% (*parmi les patients biopsiés dans le service sur cette période*). Ces estimations doivent être interprétées avec précaution car tous les patients n'ont pas bénéficié d'un myélogramme ou d'une biopsie ostéo médullaire au moment de l'étude.

Près de la moitié de notre population avait moins de 70 ans et 30% d'entre eux avait moins de 50 ans. Ces chiffres élevés en comparaison à la population générale peuvent s'expliquer par l'amélioration des techniques depuis une dizaine d'années et par une meilleure connaissance des pathologies en lien avec les GM, à l'origine d'une augmentation du dépistage. Ceci est d'autant plus vrai en néphrologie, expliquant sans doute la proportion importante de patients jeunes pour laquelle est retrouvée une GM dans notre cohorte.

En revanche, la quantification du pic (médiane à 8,5g/l), la répartition des isotypes (prépondérance des IgG) et celle des pathologies lympho-plasmocytaires dans notre étude (majorité de MM) étaient quant à elle comparables à celles retrouvées par Kyle et Rajkumar en

2006 dans une étude portant sur près de 1700 patients présentant une gammopathie monoclonale (46).

Concernant les marqueurs immunologiques, seuls 2 patients présentaient une PBJ positive isolée ; tous les autres patients avaient ainsi été inclus du fait d'une immunofixation plasmatique positive. Pour autant, seule 50% de la population présentait un pic détecté à l'électrophorèse (et non quantifiable pour 2/3 d'entre eux), le rapport kappa/lambda était normal dans plus de 50% des cas et la PBJ, négative dans plus de 50% des cas. Une première interrogation dans ce contexte porte sur l'immunofixation sanguine : est-elle trop sensible et engendre-t-elle ainsi trop souvent la poursuite d'explorations potentiellement inutiles ?

L'HAS, dans son rapport en janvier 2017 (1), souligne le fait que l'EPS, premier outil de dépistage, est un examen de plus en plus couramment prescrit à titre presque aussi systématique que l'hémogramme et sans idée préconçue. En parallèle, l'évolution des techniques (avec notamment l'automatisation et la généralisation de l'utilisation de l'électrophorèse capillaire en France depuis 2013) permet désormais de détecter de minuscules pics monoclonaux (seuil de détection entre 0,2 et 0,75g/l), voire des « restrictions d'hétérogénéité » ou « profils oligoclonaux » qui, obligatoirement signalés au médecin, conduisent le plus souvent à la réalisation d'explorations complémentaires. Deux études ont ainsi montré que cette technique pouvait conduire à une augmentation du nombre d'immunotypages, sans toujours confirmer par ailleurs la présence d'une immunoglobuline monoclonale (47)(48).

La découverte d'une Ig monoclonale, souvent isolée, conduit parfois à inquiéter les patients de façon injustifiée car le risque d'évolution vers une pathologie maligne reste faible (1%/an). Rajkumar et Go (49) soulignent ainsi que cette surmédicalisation est à l'origine d'un stress psychologique important (50) (anomalie biologique perçue comme un cancer pour 30% des patients) et d'un surcoût de santé publique (évalué à 1 million de dollars par an aux Etats-Unis, simplement par le suivi bi-annuel du pic). Des stratégies de stratification du risque ont été définies ; aussi les patients associant ces trois critères (pic inférieur à 1,5g/l, isotype de type IgG et rapport Kappa/Lambda normal), sont qualifiés comme étant à « faible risque évolutif ». L'évolution vers une pathologie maligne dans ces circonstances est ainsi estimée à seulement 2% par la Mayo Clinic (14), ne justifiant pas d'emblée la réalisation d'un myélogramme ou d'examens radiologiques, en absence d'autre signe d'orientation.

Cependant, la reconnaissance des MGRS en 2012 et encore plus récemment des MGCS (18) a certainement modifié nos pratiques en incitant à la poursuite des explorations, afin de ne pas méconnaître une pathologie dont la prise en charge précoce et ciblée est déterminante.

Gammopathie monoclonale en néphrologie : prévalence des NSGM ?

Comme le souligne Leung et al.(51), le rein est l'organe le plus touché par les protéines monoclonales car un certain nombre de facteurs y contribue : une exposition accrue du fait d'un afflux sanguin rénal très important et un environnement unique, où les concentrations de pH et d'électrolyte altèrent les caractéristiques chimiques de la protéine et la rende plus toxique (52). D'autre part, des récepteurs et des protéines peuvent interagir avec l'Ig dans le rein. Citons en exemple la précipitation des chaînes légères libres en excès avec la protéine de Tamm Horsfall dans le tubule distal, responsable de la néphropathie à cylindres myélomateux (53).

Cependant, dans la littérature, la MGRS reste une entité rare bien que possiblement sous diagnostiquée. Aux États-Unis, elle représenterait environ 6 à 10% des cas de MGUS, ce qui suggère une prévalence moyenne de 0,5% chez les patients de plus de 50ans (54).

Parmi les 330 patients inclus dans notre étude, **93 (soit 28%) présentaient à la biopsie rénale une NSGM**. Rapportées au nombre de biopsies rénales réalisées dans notre service, **les NSGM représentent 3,4% des diagnostics portés par l'analyse histologique**.

Parmi eux, 41 patients n'avaient pas d'hémopathie suggérant une prévalence des MGRS à 1,5% dans cette population.

Ces résultats doivent néanmoins être interprétés avec précaution. Dans notre étude, nous n'avons considéré que les atteintes pour lequel un composant monoclonal était mis en évidence à la biopsie, excluant certaines GNC3 et les atteintes de type MAT possiblement secondaires à la présence d'une Ig monoclonale. Par ailleurs, compte tenu du design de notre étude, les patients avec une NSGM mais pour lesquels une protéine monoclonale circulante n'était pas détectée ou les patients pour lesquels le diagnostic de NSGM n'aurait pas été porté par l'histologie rénale n'ont de ce fait pas été pris en compte. C'est le cas notamment de certaines NCM (*supposées*) pour lesquelles la biopsie n'est pas systématique lorsque la présentation néphrologique est fortement évocatrice. C'est aussi le cas de certaines amyloses AL rénales pour lesquelles le diagnostic, du fait de son atteinte systémique, peut être porté sur une analyse tissulaire autre que rénale, le plus souvent une BGSA (55).

Malgré cela, dans notre cohorte de patients NSGM+, la NCM et l'amylose AL étaient très largement sur représentées, 36 et 34% respectivement. De façon moins importante, on retrouvait les MIDD (17%) et les GNMP associées à une activité cryoglobuline (7%).

Deux études seulement à notre connaissance ont porté sur la prévalence globale des NSGM.

Un tableau comparatif des différentes NSGM retrouvées dans chaque étude est présenté (tableau 14).

La première a été menée par Pauksakon et al. en 2003 (19). Dans cette étude rétrospective, ils se sont intéressés aux patients biopsiés sur une période de 13 ans (1986-1999) qui présentaient une gammapathie monoclonale et/ou des lésions histologiques en rapport avec une protéine monoclonale à la biopsie. Au total, les 121 patients inclus représentaient moins de 3% de leur population de patients biopsiés. Une GM plasmatique et/ou urinaire (EPS et/ou EPU) était retrouvée chez 72% des patients inclus et parmi eux, 36% avaient des caractéristiques histologiques compatibles avec une NSGM (la NCM étant aussi prise en compte par les auteurs).

Ces chiffres sont possiblement sous-estimés compte tenu de la découverte de nouvelles entités reconnues « MGRS » et de l'amélioration des techniques diagnostiques depuis la publication de cette étude. De manière discordante avec nos résultats, les GNMP cryoglobulinémiques de type 1 (30%) et les MIDD (29%) étaient surreprésentées en comparaison aux NCM (20%) et aux amylose AL (20%). En revanche, les autres néphropathies (non en rapport avec une GM) dans leur étude étaient le diabète (18%), l'HSF (18%), la néphroangiosclérose (12%), les autres causes de glomérulonéphrites (9%) et les LGM (7%) ; des résultats comparables à ceux de notre population. Un fait important rapporté par les auteurs était la proportion non négligeable de patients présentant une atteinte histologique de type MGRS sans qu'une GM circulante n'ait été mise en évidence par ailleurs. Ces patients, du fait du design de notre étude, n'étaient pas pris en compte dans notre analyse ; l'objectif étant d'évaluer les marqueurs prédictifs d'une atteinte rénale spécifique chez les patients présentant une néphropathie et une GM circulante. Aussi, seul 1 patient parmi les 20 présentant une GNMP cryoglobulinémique de type 1 avait une GM circulante détectable dans leur étude, expliquant sans doute l'importante différence avec nos résultats. D'autre part, la proportion importante de patients avec NSGM sans GM détectée dans leur étude était probablement surestimée, compte tenu des techniques disponibles au moment de l'étude et de l'absence d'utilisation de l'IF plasmatique notamment. Ce sont par ailleurs les atteintes de type PGNMID, HCDD et GN fibrillaires monotypiques qui sont principalement concernées par ce problème(33)(56)(16). Cela explique au moins en partie qu'aucune PGNMID ou GN fibrillaire n'ait été mise en évidence dans notre étude et que seulement 4 diagnostics d'HCDD aient été retenus. La faible prévalence de ces trois atteintes au sein des NSGM et l'absence d'utilisation systématique de la microscopie électronique dans notre pratique courante de biopsie sont d'autres explications.

Une seconde étude plus récente, menée par Koo et al. (57) sur 1591 patients biopsiés entre 2006 et 2013 recensait tous les patients ayant bénéficié d'au moins un test de détection d'une GM (EPS, EPU, IF plasmatique, IF urinaire, dosage des CLL) soit 943 patients au total. Une GM était confirmée par l'un ou plusieurs des tests chez 80 de ces patients et parmi eux il y en avait 66 pour lesquels le diagnostic de NSGM était retenu. Les résultats retrouvés en ce qui concerne la répartition des différentes NSGM étaient cette fois-ci beaucoup plus comparables à ceux de notre cohorte, à l'exception des NCM, sous représentée dans leur étude. Une des raisons rapportées par les auteurs est que les NCM sont fréquemment diagnostiquées sur la présentation clinique lorsque celle-ci est typique (MM à forte masse tumorale et atteinte tubulo-interstitielle isolée notamment). Cette attitude est largement discutée dans la littérature (58)(59) compte tenu de l'intérêt pronostique de la biopsie rénale d'une part et diagnostique d'autre part pour différencier les autres NSGM, fréquemment associées au MM comme le souligne nos résultats et les leurs. A contrario, pour ces raisons, la biopsie rénale conserve une place importante chez ces patients dans le service de l'HEGP, expliquant la proportion importante de NCM retrouvées à l'analyse histologique.

En revanche, le nombre d'amyloses rénales était sous-estimé dans notre étude puisque nous avons recensés 55 patients au total pour lequel ce diagnostic avait été retenu au cours de cette période ; 32 seulement (58%) avaient bénéficiés d'une biopsie rénale et ont de ce fait été inclus dans notre étude. Un écart important donc mais expliqué par les dernières recommandations qui encouragent la réalisation de biopsies non invasives en première intention (55).

L'absence de PGNMID, de GN fibrillaire et les rares diagnostics de Fanconi et de GN à IgA monotypiques (2 dans l'étude de Koo et al.) témoignent de la très faible prévalence de ces pathologies, y compris au sein des NSGM.

Tableau 14 : comparaison des études connues sur la prévalence et la répartition globale des différentes NSGM

	Notre étude (2019)	Koo et al. (57) (2016)	Paeksakon et al. (19) (2003)
Biopsies réalisées, n	2772	1591	4682
NSGM, n (%)	93 (3,4)	63 (4,1)	66 (1,4)
<u>Répartition des différentes NSGM</u>			
NCM, n (%)*	34 (36,5)	6 (9,5)	13 (19,7)
Amylose AL, n (%)*	32 (34,4)	35 (55,5)	13 (19,7)
MIDD, n (%)*	16 (17,2)	9 (14,3)	19 (28,8)
- LCDD, n	11	7	14
- HCDD, n	4	-	-
- LHCDD, n	-	-	5
- Fanconi, n	1	2	-
GNMP cryo I, n (%)*	7 (7,5)	1 (1,6)	20 (30,3)
PGNMID, n (%)*	-	-	-
Autres, n (%)*	4 (4,3)	11 (17,5)	1 (1,5)

*% rapporté au nombre de patients présentant une NSGM dans chaque étude. AL : associated light chain ; GNMP cryo I : glomérulonéphrite membrano-proliférative associée à une activité cryoglobuline ; HC : heavy chain ; LC : light chain ; MIDD : maladie de dépôts d'immunoglobulines monoclonales ; NCM : néphropathie à cylindres myélomateux ; NSGM : néphropathies secondaires aux gammopathies monoclonales ; PGNMID : glomérulonéphrite membrano-proliférative associée à un dépôt d'immunoglobulines monoclonales ;

Gammopathie monoclonale et néphropathie : peut-on se passer de la biopsie rénale ?

Devant une suspicion de MGRS, certaines caractéristiques propres à chaque pathologie peuvent orienter le diagnostic. Ainsi, l'amylose AL et les NCM, qui sont les deux NSGM les plus représentées, ont une présentation sensiblement différente. Les NCM se présentent le plus souvent sous la forme d'une insuffisance rénale aiguë d'aggravation brutale avec une protéinurie tubulaire faite essentiellement de chaînes légères dans un contexte de MM symptomatique et de forte masse tumorale (60) tandis que les Amylose AL sont le plus souvent associées à un syndrome néphrotique et présentent des caractéristiques cliniques propres, liées

à l'atteinte d'autres organes (61) (**annexe 5**). Le rapport ACR/PCR est de ce fait souvent le premier élément discriminant pour différencier ces deux atteintes.

Cependant, l'importante diversité et les différentes présentations néphrologiques associées aux NSGM rendent leur diagnostic complexe. Aussi, devant une même présentation néphrologique (60) (**annexe 6**), il devient alors très difficile de différencier d'une part les différentes NSGM entre elles (Amylose AL versus HCDD ; NCM et LCDD, GNMP de type cryoglobuline de type 1 et PGNMID) et d'autre part de prédire la survenue ou non d'une NSGM. Pour ces raisons, la biopsie rénale conserve une place importante et prioritaire dans les dernières recommandations (16).

En revanche, comme le montre notre étude, la présence d'une GM circulante n'est pas toujours synonyme de NSGM et nous avons donc cherché à savoir si les caractéristiques (cliniques, biologiques et immunologiques) de ces patients permettaient de prédire le résultat de la biopsie rénale.

Un premier point intéressant à souligner est **qu'aucun patient âgé de moins de 35 ans ne présentait d'atteinte rénale en rapport avec une GM**. Par extension, seule une faible proportion (9 sur 52, soit 17%) des patients âgés de moins de 50 ans présentaient une NSGM. Dans cette population jeune, les marqueurs immunologiques usuels (rapport K/L, PBJ et pic quantifiable à l'EPS) étaient rarement recherchés ou anormaux. Il semble cependant justifié d'éliminer formellement une NSGM chez ces patients jeunes, le plus souvent éligibles à une chimiothérapie ciblée, compte tenu de l'importance d'une prise en charge précoce dans ce type de pathologie. Une attitude proposée (*afin de ne pas multiplier les examens complémentaires*) pourrait être de ne pas réaliser d'emblée d'examens à la recherche d'une GM chez les patients les plus jeunes (*moins de 35ans*) et de privilégier une biopsie première. La recherche du clone lympho-prolifératif et des marqueurs en rapport serait ainsi réalisée secondairement en cas de diagnostic histologique confirmé de NSGM. Pour les patients âgés de 35 à 50 ans, l'IF plasmatique devrait être privilégiée en première intention du fait de sa forte sensibilité et le dosage des CL, de la PBJ et de l'EPS réalisés dans un second temps en cas de positivité.

La présence d'une hypertension artérielle, d'un diabète sucré ou d'une hématurie n'était pas significativement associés à la présence d'une NSGM ; un résultat attendu compte tenu de la forte prévalence de ces caractéristiques dans notre population néphrologique toutes causes confondues. Même si les marqueurs néphrologiques usuels ne permettaient pas de prédire l'existence ou non d'une néphropathie en rapport avec la gammopathie, les patients NSGM+ avaient une insuffisance rénale plus marquée (avec notamment une proportion importante de

patients en insuffisance rénale stade 4-5) et une protéinurie significativement plus élevée en comparaison aux patients non NSGM. En revanche, l'albuminurie et l'hypoalbuminémie étaient comparables probablement du fait d'une proportion équivalente de patients avec une atteinte de « type néphrotique » dans ces deux cohortes (amylose AL dans l'un et HSF, GEM, LGM dans l'autre), confirmée dans l'analyse en sous-groupe (**tableau 10**).

De manière concordante avec la littérature (62), la présence de CL isolés à l'immunofixation plasmatique était nettement plus associée à la présence d'une NSGM.

Seulement 3 patients avaient un profil oligoclonal (double clonalité) à l'IF plasmatique mais aucun d'entre eux ne présentait une NSGM, suggérant que ce type de profil est en revanche rarement associée à la survenue d'une atteinte rénale spécifique.

De façon attendue, la majorité des patients qui présentaient une hémopathie avérée et une GM circulante avaient une atteinte de type NSGM à la biopsie (**tableau 9**).

De nombreuses études se sont intéressées aux différents marqueurs à l'origine de la mise en évidence et de l'évaluation des gammopathies monoclonales.

En 2008, l'IMWG souligne notamment la place essentielle du dosage des CLL plasmatiques dans le diagnostic, le pronostic et le suivi du MM et autres désordres lympho-prolifératifs (31).

En 2018, l'IKMG recommande la réalisation d'une biopsie rénale chez les patients pour lesquels est suspectée une MGRS et de façon associée la réalisation quasi systématique d'une EPS, d'une IF sanguine et urinaire et d'un dosage des chaînes légères libres sériques.

L'étude menée par Koo et al. (57) s'est intéressée spécifiquement à la sensibilité de ces différents marqueurs, isolés ou combinés, dans la mise en évidence d'une GM chez les patients présentant un MM ou une MGRS. Les sensibilités de l'EPS, de l'EPU et du ratio K/L étaient respectivement de 65%, 68% et 71%, inférieures à celles de l'IF plasmatique (79%) et de la PBJ (87%) pour détecter une GM. De façon intéressante, la sensibilité des tests de dépistage était différente selon les caractéristiques de présentation de la maladie rénale. Ainsi, l'association IF, PBJ et rapport K/L étaient nécessaires pour détecter dans 100% des cas la GM chez les patients néphrotiques alors que chez les patients non néphrotiques, l'association IF et ratio K/L était suffisante pour obtenir la même sensibilité.

Ce résultat conforte le design de notre étude prenant en compte IF et PBJ comme critères d'inclusion afin d'exclure le minimum de patients. Pour autant, seuls 2 patients avaient une PBJ isolée dans notre cohorte, nous autorisant de ce fait à réaliser une analyse indépendante de ce facteur.

L'immunofixation est sans doute la technique la plus sensible pour mettre en évidence une GM (57) mais est-elle synonyme d'une atteinte rénale spécifique dans notre population de patients ? En effet, aucune étude à notre connaissance n'a porté sur l'étude de la valeur prédictive de ces différents marqueurs sur la survenue d'une NSGM.

Dans notre analyse, les marqueurs les plus discriminants étaient la **présence d'une PBJ positive** et **d'un rapport K/L anormal**, surreprésentés de manière significative dans le groupe NSGM (**tableau 6**). Ces résultats n'étaient pour autant pas retrouvés systématiquement dans les analyses en sous-groupe (**tableaux 7, 8, 9**) probablement du fait d'un manque de puissance : effectifs réduits et manque de données (*la recherche de PBJ et le dosage des CLL plasmatiques n'ayant pas été réalisés chez tous les patients de notre étude*).

Dans notre étude, la **présence d'un pic** à l'EPS était retrouvée de façon comparable dans les deux groupes (NSGM+ et NSGM-). Ce résultat s'explique par le fait qu'un nombre significatif de pics était non quantifiable (« à la limite du seuil de détection ») dans le groupe non NSGM. En revanche, la **présence d'un pic quantifiable** semblait être un marqueur discriminant dans la survenue d'une NSGM (**tableau 6**). Comme évoqué précédemment, il a été montré qu'un pic supérieur à 1,5g/l était plus souvent associé à l'évolution vers une pathologie maligne, raison pour laquelle nous avons choisi ce seuil. D'autre part, tous les patients de notre étude qui avaient un pic quantifiable avaient en réalité tous un pic > 1,5g/l, expliqué par le fait qu'en deçà de cette valeur, le pic était le plus souvent considéré comme non quantifiable par le service de biochimie de l'HEGP.

Ce résultat soulève un point intéressant : comment doit-on considérer les patients pour lesquels le pic à l'EPS est rendu « à la limite du seuil de détection » ? Dans notre cohorte, parmi ces 125 patients, moins de 10% présentaient une NSGM, un chiffre sans doute encore trop élevé pour décider ne pas poursuivre les explorations dans ce cas précis. En revanche, si on s'intéresse dans ce sous-groupe aux patients pour lequel le rapport K/L est normal, seul 1 patient (avec pic non quantifiable et rapport Kappa/Lambda normal) présente une NSGM (GOMMID). Ce résultat est moins marqué lorsque l'on prend en compte les patients avec une PBJ négative puisque 5 patients (avec pic non quantifiable et PBJ négative) présentent alors une NSGM. D'autres analyses sur un nombre plus important de patients permettraient sans doute de définir une conduite à tenir plus claire quant à la poursuite ou non des explorations dans cette population particulière.

Concernant l'importance du pic, l'analyse en courbe ROC (sensibilité/spécificité) des 54 patients de notre étude présentant un pic quantifiable (**annexe 7**) n'a pas permis de mettre en évidence un cut-off plus discriminant, suggérant que l'effet « importance du pic » mis en

évidence par nos analyses statistiques (**tableau 6**) n'est en fait expliqué à nouveau que par le nombre important de patients présentant un pic non quantifiable dans le groupe NSGM-. Résultat par ailleurs suggéré par le fait que la médiane du pic était relativement similaire dans les deux groupes.

Enfin, nous avons réalisé une étude de sensibilité (Se) et de spécificité (Sp) de ces différents marqueurs afin de juger de leur valeur prédictive dans la survenue d'une NSGM au sein de cette population (**tableau 13**). Aucun des marqueurs, seul ou combinés, n'a montré de VPP supérieures à 90%. Le critère le plus discriminant (association Se et Sp) était la présence d'un rapport K/L anormal mais la valeur prédictive positive de ce test n'était que de 60%. Comme évoqué précédemment, l'absence de dosage des CLL plasmatiques chez tous les patients de notre étude contribue probablement à ce résultat. L'absence de ces marqueurs (pic indosable ou non détecté, rapport K/L normal et BJ négative) seul ou associée, ne montre pas de valeur prédictive négative satisfaisante pour envisager chez ces patients de ne pas réaliser de biopsie rénale (**annexe 4**). Une des limites de cette analyse est que sur les 7 patients NSGM+ triples négatifs, 5 avaient bénéficié d'un traitement ciblé (Rituximab ou Bortézomib) pour une indication hématologique, expliquant sans doute la négativité de ces trois marqueurs au moment de l'étude. On sait par ailleurs que la polymérisation des CL ou leurs interactions avec d'autres protéines peuvent être à l'origine d'une sous-estimation du taux de CL circulantes par les tests actuels ou de difficultés d'interprétation, accentués par l'insuffisance rénale. Afin de minimiser ce phénomène, d'autres techniques, basées sur l'utilisation d'anticorps monoclonaux, ont été développées mais leur intérêt reste discuté (63) et ne sont à ce jour pas recommandées. Enfin, il n'est pas rare que l'IF soit plus sensible que le dosage des CLL plasmatiques dans certaines MGRS.

Selon les recommandations de l'IKMG, tous nos patients avaient une indication à la biopsie rénale (algorithme décisionnel figure 4). Dans notre étude, les caractéristiques clinico-biologiques analysés ne permettaient pas de prédire formellement la survenue d'une NSGM, soulignant à nouveau la place essentielle de la biopsie chez ces patients.

D'autre part, l'analyse histologique est dans la majorité des cas (exception faite de l'Amylose AL et de la NCM) le seul élément discriminant pour établir un diagnostic précis et pour évaluer le pronostic rénal.

CONCLUSION

Parmi les 2772 patients biopsiés dans le Service de Néphrologie de l'Hôpital Européen Georges Pompidou entre juillet 2007 et juillet 2018, une gammopathie monoclonale circulante était retrouvée chez 330 patients (soit 12%). Seuls 93 d'entre eux (soit 28%) présentaient une néphropathie secondaire à la gammopathie monoclonale (NSGM) prouvée à la biopsie rénale. Les néphropathies à cylindres myélomateux et l'amylose AL rénale étaient les deux pathologies les plus représentées (36 et 34% respectivement), suivis des maladies à dépôts d'immunoglobulines monoclonales de type Randall (17%) et des glomérulonéphrites cryoglobulinémiques de type 1 (7%).

Les patients avec une NSGM avaient une insuffisance rénale plus marquée (avec notamment une proportion importante de patients en insuffisance rénale stade 4-5) et une protéinurie significativement plus élevée en comparaison aux patients non NSGM confirmant à nouveau l'intérêt d'une prise en charge précoce et ciblée.

La présence d'un pic quantifiable (au-delà de 1,5g/l dans notre étude), d'une protéinurie de Bence Jones positive et d'un rapport K/L anormal étaient significativement associés à la présence d'une NSGM. Cependant, dans notre étude, ces marqueurs, utilisés de manière isolée ou combinée, n'étaient pas assez sensibles ni spécifiques pour prédire seuls (en absence de biopsie rénale associée) la survenue d'une pathologie rénale en rapport avec une gammopathie monoclonale.

L'analyse histologique rénale, au-delà de son intérêt pronostique, reste actuellement le seul élément discriminant pour poser le diagnostic de NSGM et différencier formellement les différentes atteintes entre elles.

BIBLIOGRAPHIE

1. Haute Autorité de santé. Quand prescrire une électrophorèse des protéines sériques (EPS) et conduite à tenir en cas d'une immunoglobuline monoclonale. Rapport d'élaboration. 2017;
2. Dammacco F, Waldenstrom J. Serum and urine light chain levels in benign monoclonal gammopathies, multiple myeloma and Waldenstrom's macroglobulinaemia. *Clin Exp Immunol.* 1968;3(9):911–21.
3. Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. Natural history in 241 cases. *Am J Med.* 1978;64(5):814–26.
4. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Offord JR et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *NEJM.* 2006;
5. Cohen HJ, Crawford J, Rao MK, Pieper CF, Currie MS. Racial differences in the prevalence of monoclonal gammopathy in a community-based sample of the elderly. *Am J Med.* 1998;104(5):439–44.
6. Landgren O, Gridley G, Turesson I, Caporaso NE, Goldin LR, Baris D, et al. Risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and subsequent multiple myeloma among African American and white veterans in the United States. *Blood.* 2006;107(3):904–6.
7. Kyle RA, Cai Q, Pfeiffer RM, Caporaso NE, Dispenzieri A, Blot WJ, et al. Obesity is associated with an increased risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance among black and white women. *Blood.* 2010;116(7):1056–9.
8. Vachon CM, Kyle RA, Therneau TM, Foreman BJ, Larson DR, Colby CL et al. Increased risk of monoclonal gammopathy in first-degree relatives of patients with multiple myeloma or monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood.* 2009;114(4):785–90.
9. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak MF et al. A long term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *NEJM.* 2012;346(8):564–9.
10. Kyle RA, Greipp PR. Smoldering Multiple Myeloma — *NEJM.* *N Engl J Med.* 1980;302(24):1347–9.
11. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, Dispenzieri A, Kurtin PJ, Hodnefield JM et al. Clinical Course and Prognosis of Smoldering (Asymptomatic) Multiple Myeloma. *N*

- Engl J Med. 2007;336(25).
12. Dimopoulos MA, Gertz MA, Kastritis E, Garcia-Sanz R, Kimby EK, LeBlond V, et al. Update on treatment recommendations from the fourth international workshop on Waldenström's macroglobulinemia. *J Clin Oncol*. 2009;27(1):120–6.
 13. Strati P, Shanafelt TD. Monoclonal B-cell lymphocytosis and early-stage chronic lymphocytic leukemia: Diagnosis, natural history, and risk stratification. *Blood*. 2015;126(4):454–62.
 14. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, Melton LJ, Bradwell AR, Clark RJ, et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2005;106(3):812–7.
 15. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):e538–48.
 16. Leung N, Bridoux F, Batuman V, Chaidos A, Cockwell P, D'Agati VD, et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nat Rev Nephrol*. 2018;1.
 17. Glavey S V., Leung N. Monoclonal gammopathy: The good, the bad and the ugly. *Blood Rev*. 2016;30(3):223–31.
 18. Femand JP, Bridoux F, Dispenzieri A, Jaccard A, Kyle RA, Leung N, et al. Monoclonal gammopathy of clinical significance: A novel concept with therapeutic implications. *Blood*. 2018;132(14).
 19. Paeuksakon P, Revelo MP, Horn RG, Shappell S, Fogo AB. Monoclonal gammopathy: significance and possible causality in renal disease. *Am J Kidney Dis*. 2003;42(1):87–95.
 20. Pozzi C, D'Amico M, Fogazzi GB, Curioni S, Ferrario F, Pasquali S, et al. Light Chain Deposition Disease with Renal Involvement: Clinical Characteristics and Prognostic Factors. *Am J Kidney Dis*. 2003;42(6):1154–63.
 21. Rossi D, Fenoglio R, Quaglia M, Canavese C, Valente G, Lazzarich E, et al. Renal outcome and monoclonal immunoglobulin deposition disease in 289 old patients with blood cell dyscrasias: A single center experience. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010;79(1):31–42.
 22. Leung N, Bridoux F, Hutchison CA, Nasr SH, Cockwell P, Femand JP, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: When MGUS is no longer

- undetermined or insignificant. *Blood*. 2012.
23. Nimer SD, Cohen A, Hassoun H, Boruchov A, Flombaum C, D'Agati VD, et al. High-dose melphalan and auto-SCT in patients with monoclonal Ig deposition disease. *Bone Marrow Transplant*. 2008;42(6):405–12.
 24. Chauvet S, Choukroun G, Daniel L, Ronco P, Javaugue V, Touchard G, et al. Treatment of B-cell disorder improves renal outcome of patients with monoclonal gammopathy-associated C3 glomerulopathy. *Blood*. 2017;129(11):1437–47.
 25. Knebelmann B, El Karoui K, Femand J-P, Jaccard A, Cohen C, Touchard G, et al. Bortezomib produces high hematological response rates with prolonged renal survival in monoclonal immunoglobulin deposition disease. *Kidney Int*. 2015;88(5):1135–43.
 26. Solomon, Alan, M.D., Deborah T. Weiss, B.S., and Anthony A. Kattine MD. Nephrotoxic potential of Bence Jones proteins. *N Engl J Med*. 1991;324(26):1845–51.
 27. Kapoulas S, Raptis V, Papaioannou M. New aspects on the pathogenesis of renal disorders related to monoclonal gammopathies. *Nephrol Ther*. 2015;11(3):135–43.
 28. Bridoux F, Leung N, Hutchison CA, Touchard G, Sethi S, Femand JP, et al. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney Int*. 2015;87(4):698–711.
 29. Al-Hussain T, Hussein MH, Al Mana H AM. Renal Involvement in Monoclonal Gammopathy. *Adv Anat Pathol*. 2015;22(2):121–34.
 30. Jones C, Jayawardene S, Roberts D, Fish R, Hutchison CA, Booth J, et al. The Incidence of Major Hemorrhagic Complications After Renal Biopsies in Patients with Monoclonal Gammopathies. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(11):1977–80.
 31. Rajkumar S V, Barlogie B, Attal M, Blade J, Mateos M V, Turesson I, et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia*. 2008;23(2):215–24.
 32. Hutchison CA, Plant T, Drayson M, Cockwell P, Kountouri M, Basnayake K, et al. Serum free light chain measurement aids the diagnosis of myeloma in patients with severe renal failure. *BMC Nephrol*. 2008;9(1):1–8.
 33. Bhutani G, Nasr SH, Said SM, Sethi S, Fervenza FC, Morice WG, et al. Hematologic characteristics of proliferative glomerulonephritides with nonorganized monoclonal immunoglobulin deposits. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(5):587–96.
 34. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2016;17(8):e328–46.
 35. Hillengass J, Usmani S, Rajkumar SV, Durie BGM, Mateos M-V, Lonial S, et al.

- International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. *Lancet Oncol.* 2019;20(6):e302–12.
36. Steiner N, Göbel G, Suchecki P, Prokop W, Neuwirt H, Gunsilius E. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) increases the risk for progression to multiple myeloma: An observational study of 2935 MGUS patients. *Oncotarget.* 2018;
 37. Bridoux F, Hugue V, Coldefy O, Goujon JM, Bauwens M, Sechet A, et al. Fibrillary glomerulonephritis and immunotactoid (microtubular) glomerulopathy are associated with distinct immunologic features. *Kidney Int.* 2002;62(5):1764–75.
 38. Guiard E, Karras A, Plaisier E, van Huyen JPD, Fakhouri F, Rougier JP, et al. Patterns of noncryoglobulinemic glomerulonephritis with monoclonal Ig deposits: Correlation with IgG subclass and response to rituximab. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;
 39. Cosio FG, Czarnecki PG, Dispenzieri A, Fervenza FC, Leung N, Lager DJ. Long-term outcome of kidney transplantation in patients with fibrillary glomerulonephritis or monoclonal gammopathy with fibrillary deposits. *Kidney Int.* 2008;75(4):420–7.
 40. Leung N, Lager DJ, Gertz MA, Wilson K, Kanakiriya S, Fervenza FC. Long-Term Outcome of Renal Transplantation in Light-Chain Deposition Disease. *Am J Kidney Dis.* 2004;43(1):147–53.
 41. D'Agati VD, Fervenza FC, Said SM, Cornell LD, Valeri AM, Fidler ME, et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin G deposits is associated with high rate of early recurrence in the allograft. *Kidney Int.* 2018;94(1):159–69.
 42. Ferman J, Bridoux F, Kyle RA, Kastiris E, Weiss BM, Cook MA, et al. How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Blood.* 2013;122(22):3583–90.
 43. Gumber R, Cohen JB, Palmer MB, Kobrin SM, Vogl DT, Wasserstein AG, et al. A clone-directed approach may improve diagnosis and treatment of proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits. *Kidney Int.* :1–7.
 44. Hogan JJ, Weiss BM. Bridging the divide: An onco-nephrologic approach to the monoclonal gammopathies of renal significance. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* p. 11: 1681–1691.
 45. Landgren O, Graubard BI, Kumar S, Kyle RA, Katzmann JA, Murata K, et al. Prevalence of myeloma precursor state monoclonal gammopathy of undetermined significance in 12372 individuals 10–49 years old: a population-based study from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Blood Cancer J.* 2017;7(10):e618.

46. Kyle RA, Rajkumar SV. Epidemiology of the plasma-cell disorders. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2007;20(4):637–64.
47. Huang RSP, Oleske DA, Tholpady A, Chang BN, Dasgupta A, Nguyen A, et al. High false-positive rate for monoclonal gammopathy using capillary electrophoresis (CAPILLARYS 2) alone. *J Clin Lab Anal.* 2014;28(1):42–6.
48. McCudden CR, Voorhees PM, Hainsworth SA, Whinna HC, Chapman JF, Hammett-Stabler CA, et al. Interference of monoclonal antibody therapies with serum protein electrophoresis tests. *Clin Chem.* 2010;56(12):1897–9.
49. Go RS, Rajkumar SV. How i manage monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood.* 2018;131(2):163–73.
50. Mergenthaler U, Heymanns J, Köppler H, Thomalla J, van Roye C, Schenk J, et al. Evaluation of psychosocial distress in patients treated in a community-based oncology group practice in Germany. *Ann Oncol.* 2011;22(4):931–8.
51. Leung N, Drosou ME, Nasr SH. Dysproteinemias and glomerular disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(1):128–39.
52. Huang Z, Sanders PW. Localization of a Single Binding Site for Immunoglobulin Light Chains on. *J Clin Invest.* 1997;99(4):732–6.
53. Sanders PW, Booker BB. Pathobiology of Cast Nephropathy from Human Bence Jones Proteins. *Clin Invest.* 1992;89(February):630439.
54. Ciocchini M, Arbelbide J, Musso CG. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS): the characteristics and significance of a new meta-entity. Vol. 49, *International Urology and Nephrology.* 2017.
55. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2018 Update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol.* 2018;93(9):1169–80.
56. Bridoux F, Javaugue V, Bender S, Leroy F, Aucouturier P, Debiais-Delpech C, et al. Unravelling the immunopathological mechanisms of heavy chain deposition disease with implications for clinical management. *Kidney Int.* 2017;91(2):423–34.
57. Koo EH, Shin J ho, Jang HR, Park HD, Kwon GY, Huh W, et al. Diagnostic performances of M-protein tests according to the clinical presentations of kidney disease. *Eur J Intern Med.* 2016;33:88–92.
58. Hutchison CA, Batuman V, Behrens J, Bridoux F, Sirac C, Dispenzieri A, et al. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nat Rev Nephrol.* 2012;8(1):43–51.
59. Ecotièrè L, Thierry A, Debiais-delpech C, Chevret S, Javaugue V, Desport E, et al.

- Original Article Prognostic value of kidney biopsy in myeloma cast nephropathy : a retrospective study of 70 patients. 2016;(August 2015):64–72.
60. Sethi S, Rajkumar SV, D'Agati VD. The Complexity and Heterogeneity of Monoclonal Immunoglobulin-Associated Renal Diseases. *J Am Soc Nephrol*. 2018 Jul 1 [cited 2019 Mar 30];29(7):1810–23.
 61. Jaccard A, Desport E, Mohty D, Bridoux F. Amylose AL. *Rev Med Interne*. 2015;36(2):89–97.
 62. Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyle RA, Larson DR, Iii LJM, Colby CL, et al. Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance : a retrospective population-based cohort study. *Lancet*. 2010;375(9727):1721–8.
 63. Leung N, Barnidge DR, Hutchison CA. Laboratory testing in monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Clin Chem Lab Med*. 2016;54(6):929–37.

ANNEXES

Annexe 1: Critères CRAB (International Myeloma Working Group)

Critères de l'International Myeloma Working Group (IMWG): critères CRAB

MM asymptomatiques (smoldering) ne nécessitant pas de traitement et MM symptomatiques, à traiter immédiatement

C: hypercalcémie

Calcium > 2.75mmol/l

R: insuffisance rénale

Créatininémie > 173 mmol/l

A: Anémie

Hémoglobine < 100g/l

B: Lésions osseuses

Lésions osseuses lytiques ou aspect d'ostéoporose avec fractures

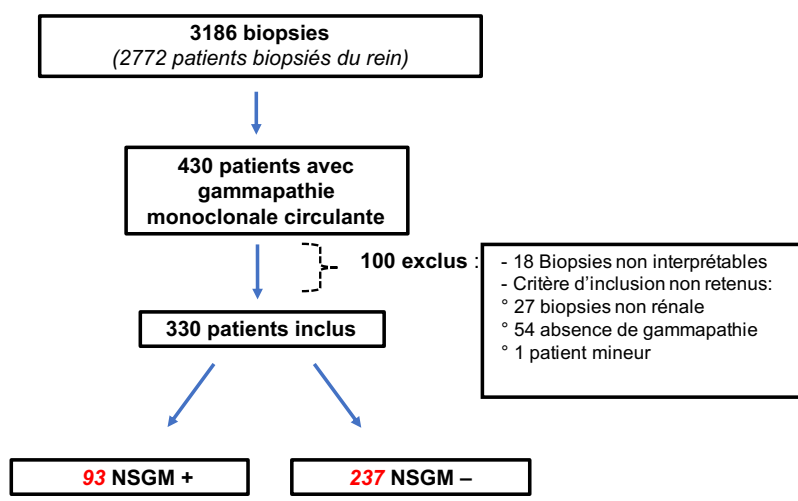
Autres manifestations: hyperviscosité sanguine symptomatique, amylose AL, > 2 infections bactériennes récurrentes par an.

Annexe 2 : Pathologies non malignes associées aux MGUS, adapté de Go et al. (18)

Dermatologic	Nephrologic	Hematologic
<ul style="list-style-type: none"> - Acquired C1 inhibitor deficiency - Cryoglobulinemia - Necrobiotic xanthogranuloma - Schnitzler syndrome 	<ul style="list-style-type: none"> - Antiglomerular basement membrane disease - C3 glomerulonephritis - Dense deposit disease - Fibrillary glomerulonephritis - Immunotactoid glomerulonephritis - Light-chain proximal tubulopathy - Membranous nephropathy - Monoclonal immunoglobulin deposition disease - Progressive glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits 	<ul style="list-style-type: none"> - Acquired von Willebrand syndrome - Cold agglutinin disease - TEMPI
Neurologic	Ophthalmologic	Other
<ul style="list-style-type: none"> - CANOMAD - POEMS - Sensorimotor neuropathy - Sporadic late-onset nemaline myopathy 	<ul style="list-style-type: none"> - Corneal copper deposition - Crystalline keratopathy 	<ul style="list-style-type: none"> - Capillary leak syndrome - Crystal-storing histiocytosis - Scleromyxedema - Insulin autoimmune syndrome

CANOMAD : Chronic Ataxic Neuropathy, Ophtamoplegia, IgM paraprotein, cold Agglutinins and Disialosyl antibodie ; POEMS : Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal protein, Skin changes ; TEMPI : Telangiectasias, Erythrocytosis with elevated erythropoietin levels, Monoclonal gammopathy, Perinephric fluid collections, Intrapulmonary shunting

Annexe 3 : Design de l'étude

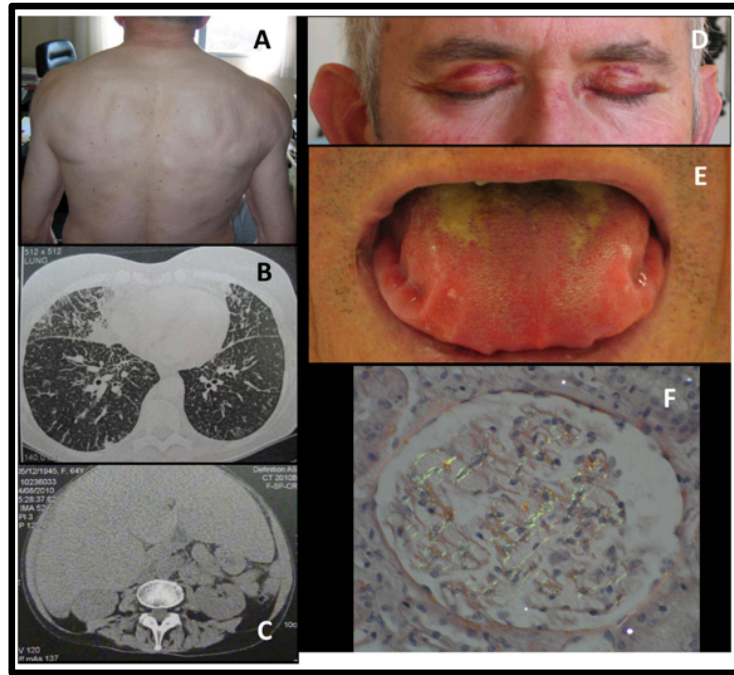


Annexe 4 : analyse comparative de l'association de différents marqueurs dans la survenue d'une NSGM

<u>Marqueurs associés</u>	<u>NSGM+</u>	<u>NSGM-</u>	<u>Se</u> (%)	<u>Sp</u> (%)	<u>VPP</u> (%)	<u>VPN</u> (%)
K/L Anormal et BJ+, n+/n _{total}	36/54	15/75	66,7	80,0	70,6	76,9
K/L Anormal et BJ+ et pic>1,5g/l, n+/n _{total}	11/54	5/75	20,4	93,3	68,7	62,0
K/L Normal et BJ-, n+/n _{total}	9/54	42/75	16,7	44	17,6	42,3
K/L Normal et BJ- et pic absent ou <1,5g/l, n+/n _{total}	7/54	37/75	12,9	50,7	15,9	44,7

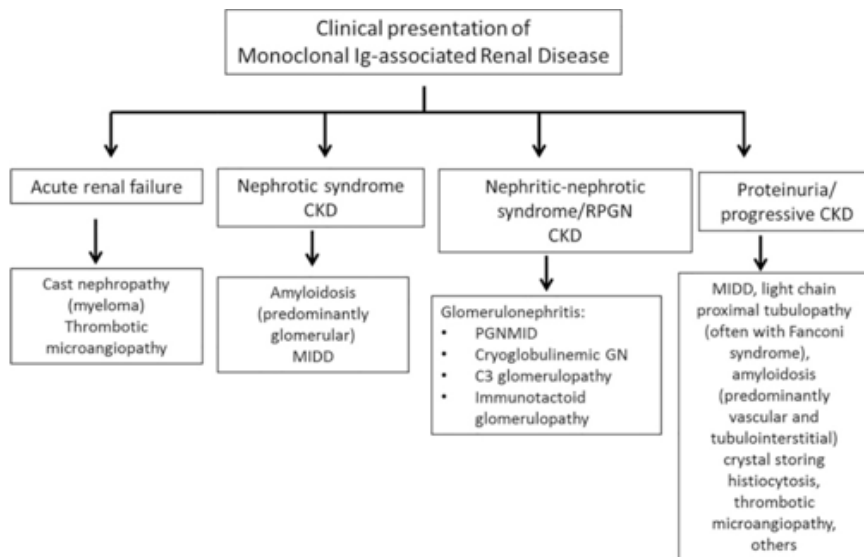
NSGM : néphropathies secondaires aux gammopathies monoclonales ; PBJ : protéinurie Bence Jones; Rapport K/L : rapport Kappa/Lambda, anormal si > 3,17 ou < 0,37; Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ;

Annexe 5 : Exemple des différentes atteintes de l’Amylose AL, adapté de Jaccard et al. (61)



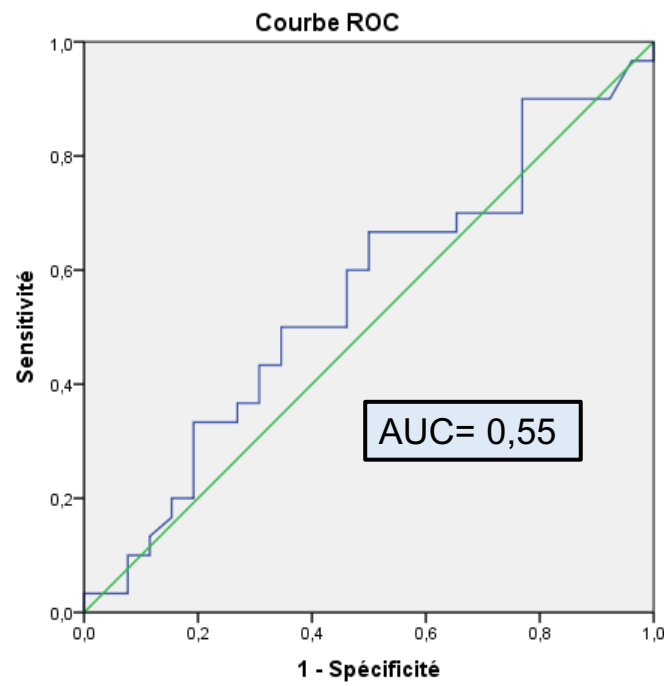
A. Pseudo-hypertrophie musculaire. B. Atteinte interstitielle pulmonaire. C. Hépatomégalie volumineuse. D. Hématomes périorbitaires. E. Macroglossie. F. Amylose rénale glomérulaire, rouge Congo, biréfringence avec dichroïsme jaune-vert

Annexe 6 : Différentes présentations cliniques associées aux NSGM, adapté de Sethi et al. (60)



CKD : chronic kidney disease ; MIDD: monoclonal immunoglobulin deposition disease ; PGNMID: proliferative glomerulonephritis monoclonal immunoglobulin disease ; RPGN: rapidly progressive glomerulonephritis; NSGM : néphropathies secondaires aux gammopathies monoclonales ;

Annexe 7 : Courbe ROC de la quantification du pic dans la survenue d'une NSGM



NSGM : néphropathies secondaires aux gammopathies monoclonales

Titre : Gammopathie monoclonale en néphrologie : prévalence de l'atteinte rénale et facteurs prédictifs du résultat histologique.

Résumé :

INTRODUCTION : La prévalence de la gammopathie monoclonale (GM) et de l'insuffisance rénale augmente avec l'âge. Le néphrologue est souvent confronté à des patients présentant à la fois une GM circulante et une atteinte rénale sans pour autant savoir si ces deux manifestations sont reliées l'une à l'autre.

MATERIEL : Tous les patients ayant bénéficié d'une biopsie rénale dans notre centre entre juillet 2007 et juillet 2018 et présentant une GM ont été inclus afin d'étudier la prévalence et d'identifier des facteurs prédictifs des néphropathies secondaires aux gammopathies monoclonales (NSGM).

RESULTATS : Sur les 2772 patients biopsiés, 330 (12%) ont été inclus dans l'étude. Près de 80% des patients présentait une insuffisance rénale (DFG<60ml/min dont 15% en stade V) et près de 50% un syndrome néphrotique. Une hémopathie maligne était associée dans 25% des cas ; 93 patients (28%) présentaient une NSGM à la biopsie rénale. Ils avaient une insuffisance rénale plus marquée et une protéinurie plus élevée en comparaison aux patients non NSGM. Les marqueurs les plus souvent associés à la présence d'une NSGM étaient une protéinurie de Bence Jones (PBJ) positive, un rapport K/L anormal et la présence d'un pic supérieur à 1,5 g/l à l'électrophorèse. Cependant, seul ou combinés, aucun n'avait une puissance suffisante pour prédire formellement le résultat de la biopsie.

CONCLUSION : Un tiers des patients présentant une GM en néphrologie ont une atteinte histologique rénale en rapport. Une PBJ positive et un ratio K/L anormal sont fréquemment associés à la présence d'une NSGM mais la biopsie, au-delà de son intérêt diagnostique et pronostique, reste l'examen le plus discriminant.

Mots clés : Gammopathie monoclonale, néphropathie, prévalence, MGRS, facteurs prédictifs, biopsie rénale.

Title: Monoclonal gammopathy in nephrology: prevalence of renal impairment and predictors of histological outcome.

Abstract :

INTRODUCTION : The prevalence of monoclonal gammopathy (MG) and kidney disease increases with age. The nephrologist is often confronted with patients who have both circulating MG and kidney disease but do not know if these two events are related to each other.

METHODS : All patients who underwent renal biopsy in our center between July 2007 and July 2018 and had a GM were included to study the prevalence and identify predictors of nephropathy secondary to monoclonal gammopathy (NSMG).

RESULTS : Of 2772 biopsied patients, 330 (12%) were included in the study. Nearly 80% of them had renal failure (GFR <60ml/min, 15% of which was in stage V) and nearly 50% had nephrotic syndrome. Hematologic malignancy was associated in 25% of cases; 93 patients (28%) had NSMG at the renal biopsy. They had higher renal impairment and higher proteinuria compared to non-NSMG patients. The markers most commonly associated with the presence of NSMG were positive Bence Jones proteinuria (PBJ), abnormal Kappa/Lambda ratio, and electrophoresis peaks greater than 1.5 g/l. However, alone or associated, none had sufficient power to formally predict the outcome of the biopsy.

CONCLUSION : One-third of patients with MG in nephrology have related renal disease. A positive PBJ and an abnormal Kappa/Lambda ratio are frequently associated with the presence of a NSMG but the biopsy, beyond its diagnostic and prognostic interest, remains the most discriminating evaluation.

Key words: Monoclonal gammopathy, kidney disease, prevalence, MGRS, predictive factors, renal biopsy.

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'École de Médecine
75270 Paris Cedex 06