



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2016

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**« SYNDROME DE FANCONI DANS LA TUBULOPATHIE PROXIMALE  
LIEE AUX CHAINES LEGERES : A PROPOS DE 9 CAS. »**

Présentée et soutenue publiquement le 22 avril à 16h00

Au Pôle Recherche

**Par Anne-Sophie VASSEUR**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur C. NOEL**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur M. HAZZAN**

**Madame le Professeur M.-C. COPIN**

**Monsieur le Docteur P. BATAILLE**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Docteur R. MESBAH**

---

## **Avertissement**

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## Liste des abréviations

|       |  |
|-------|--|
| A     | Adriamycine  |
| Abs.  | Absente  |
| ACFA  | Arythmie complète par fibrillation auriculaire                                     |
| AEG   | Altération de l'état général   |
| AFA   | Alcool – Formol – Acide acétique   |
| AU    | Acide urique   |
| BOM   | Biopsie ostéo-médullaire   |
| C     | Cyclophosphamide   |
| CRAB  | Calcium, Renal Insufficiency, anemia or bone lesions                               |
| Cs    | Consultation   |
| CsH   | Crystal Storing Histiocytosis – Histiocytose cristalline                           |
| CSH   | Cellules souches hématopoïétiques  |
| D/Dex | Dexaméthasone  |
| DFG   | Débit de filtration glomérulaire   |
| EF    | Excrétion fractionnelle  |
| FIAT  | Fibrose interstitielle et atrophie tubulaire                                       |
| GB    | Globule blanc  |
| GTTK  | Gradient transtubulaire du potassium   |
| Hb    | Hémoglobine  |
| HES   | Hématéine – Eosine – Safran  |
| HTA   | Hypertension artérielle  |
| IF    | Immunofluorescence   |
| IMKG  | International Myeloma and Kidney Group   |
| IRA   | Insuffisance rénale aiguë  |
| IRC   | Insuffisance rénale chronique  |
| K     | Kappa  |
| L     | Lambda   |
| LC    | Light chain – chaîne légère  |
| LCPT  | Light chain proximal tubulopathy – Tubulopathie proximale liée aux chaînes légères |

|         |  |
|---------|--|
| ME      | Microscopie électronique                                   |
| MG      | Myélogramme  |
| MM      | Myélome multiple   |
| MO      | Microscopie optique  |
| MGRS    | Gammopathie monoclonale de signification rénale            |
| MGUS    | Gammopathie monoclonale de signification indéterminée      |
| NPDC    | Nord-Pas-de-Calais   |
| NTA     | Nécrose tubulaire aiguë                                    |
| NR      | Non renseigné  |
| PALO    | Phosphatases alcalines osseuses                            |
| PAS     | Periodic Acid Schiff                                       |
| PBR     | Ponction biopsie rénale                                    |
| PTH     | Parathormone   |
| R/Rev   | Revlimid® (Lenalidomide)                                   |
| RC      | Rémission complète   |
| RP      | Rémission partielle  |
| SF      | Syndrome de Fanconi  |
| TAP     | Trou anionique plasmatique                                 |
| TAU     | Trou anionique urinaire                                    |
| TD      | Tubule distal  |
| TmP/DFG | Seuil rénal de réabsorption des phosphates rapporté au DFG |
| TP      | Tubule proximal  |
| TRP     | Taux de réabsorption des phosphates                        |
| V       | Velcade® (Bortezomib)                                      |

## Table des matières

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Résumé .....</b>  | <b>1</b>  |
| <b>Introduction .....</b>  | <b>3</b>  |
| <b>Matériels et méthodes.....</b>  | <b>8</b>  |
| 1. Sélection des patients et critères d'inclusion .....  | 8         |
| 2. Recueil de données .....  | 9         |
| 3. Analyse des données.....  | 12        |
| 4. Recherches bibliographiques.....  | 12        |
| <b>Résultats .....</b>   | <b>13</b> |
| I. Caractéristiques au diagnostic.....   | 13        |
| 1. Caractéristiques générales.....   | 13        |
| 2. Caractéristiques hématologiques .....   | 15        |
| 3. Caractéristiques néphrologiques.....  | 17        |
| a) Caractéristiques fonctionnelles.....  | 17        |
| b) Caractéristiques métaboliques .....   | 17        |
| c) Caractéristiques anatomo-pathologiques .....  | 20        |
| II. Caractéristiques évolutives.....   | 30        |
| 1. Evolution Hématologique .....   | 30        |
| 2. Evolution du DFG estimé .....   | 32        |
| 3. Evolution de la fonction tubulaire proximale .....  | 34        |
| a) Réponse hématologique soutenue.....   | 34        |
| b) Survenue d'une récurrence après rémission.....  | 38        |
| c) Absence de réponse hématologique .....  | 43        |
| <b>Discussion .....</b>  | <b>45</b> |
| <b>Conclusion.....</b>   | <b>54</b> |
| <b>Références bibliographiques .....</b>   | <b>55</b> |
| <b>Annexes .....</b>   | <b>60</b> |
| Annexe 1 : Renal Function Studies in an Adult Subject with the Fanconi<br>Syndrome, d'après Sirota et al. (6)..... | 60        |
| Annexe 2 : Etiologies du syndrome de Fanconi, d'après Haque et al. (38).....                                       | 76        |

## RESUME

**Contexte** : La tubulopathie proximale liée aux chaînes légères (LCPT) est une cause commune de syndrome de Fanconi (SF). L'objectif de ce travail est de préciser les caractéristiques phénotypiques des LCPT au sein de notre population et d'évaluer l'évolution néphrologique avec analyse de la fonction tubulaire proximale, et hématologique.

**Méthode** : Nous avons mené une étude rétrospective multicentrique regroupant des patients ayant présenté un SF dans un contexte de gammopathie monoclonale avec un diagnostic de LCPT à la PBR, entre 2010 et 2016.

**Résultats** : Neuf patients ont été inclus, majoritairement de sexe féminin (67%), âgés de 42 à 68 ans, consultant essentiellement pour insuffisance rénale chronique (67%). Tous présentent une gammopathie monoclonale à chaînes légères K avec diagnostic de MM à la BOM, compliqué de lésions osseuses chez 44% des patients. La créatininémie médiane est de 14 mg/L [8,7 ; 16,2]. Les désordres métaboliques caractéristiques sont l'hypophosphatémie (89%), la baisse des bicarbonates plasmatiques (89%), l'hypouricémie (89%), l'acidourie (78%), et la glycosurie (75%). Tous les patients présentent à la PBR une atteinte tubulaire proximale caractérisée par la présence (67%) ou l'absence (33%) d'inclusions cytoplasmiques. Une positivité de l'anticorps anti-chaînes légères K est retrouvée au niveau du cytoplasme des cellules tubulaires. La créatininémie médiane est de 15,9 mg/L [9,0 ; 35,0] au dernier suivi avec, pour 6 patients sur 7, une maladie hématologique stable. Concernant l'évolution métabolique, la bicarbonatémie est le premier paramètre à se normaliser alors que des anomalies de la réabsorption du phosphate et de l'excrétion d'acide urique persistent, leur correction survenant à distance de la rémission hématologique. Lors de la récurrence, les premières modifications sont la diminution du TmP/DFG et l'augmentation de l'EF (AU) aboutissant à une hypophosphatémie et à une hypouricémie alors que la bicarbonatémie reste normale.

**Conclusion** : La tubulopathie proximale liée aux chaînes légères représente donc un challenge diagnostique devant faire rechercher un myélome. Elle constitue un point d'appel dont le SF est un élément clé. Le suivi de ce SF doit d'ailleurs faire partie

intégrante du suivi du patient, notamment à l'heure des progrès thérapeutiques, avec une évolution en parallèle de la maladie hématologique.

## INTRODUCTION

Le rein est affecté par une grande variété de dysglobulinémies, rassemblées sous le terme de gammopathies monoclonales de signification rénale, dont la physiopathologie et la morphologie dépendent de l'atteinte. La néphropathie la plus commune est la « cast nephropathy », caractérisée par la présence de « cylindres myélomateux » dans les tubules distaux. Elle est retrouvée dans des séries autopsiques chez 32 % des patients décédés avec un diagnostic de MM (1). Une autre entité moins fréquente est la tubulopathie proximale liée aux chaînes légères (LCPT) dans laquelle est retrouvée une atteinte du tubule proximal parfois associée à une cristallisation des chaînes légères en intracellulaire (2). Rarement, la cristallisation des chaînes légères peut être observée dans d'autres sites comme les histiocytes interstitiels (Csh) (3) (4), les podocytes voire même en intravasculaire (5).

La première description de syndrome de Fanconi (SF) associé à un myélome multiple (MM) a été rapportée en 1954 par Sirota et al. (6) (Annexe 1), et la présence de cristaux en microscopie électronique dans le cytoplasme des cellules épithéliales du tubule proximal a été décrite en 1957. Il s'agit d'une entité rare. Près de la moitié des patients ont un diagnostic de MM, les autres diagnostics incluent le MM indolent (7), la gammopathie monoclonale de signification rénale (MGRS), la maladie de Waldenström (MW), et la leucémie lymphocytaire chronique (CLL). L'âge médian de ces patients est de 57 ans, essentiellement de sexe masculin (58%). Ils se présentent généralement avec une protéinurie, une insuffisance rénale et ont souvent une glycosurie, des douleurs osseuses, une ostéomalacie et une asthénie. Les anomalies électrolytiques incluant l'hypouricémie (66%), l'hypophosphatémie (50%) et l'hypokaliémie (44%) sont retrouvées chez la majorité des patients (8). L'acido-aminoacidurie (100%) est la plus commune des anomalies urinaires, suivie de la glycosurie, et de la phosphaturie (43%). Dans les cas où toutes les anomalies ne sont pas présentes, un syndrome de Fanconi incomplet est diagnostiqué (9).

Les anomalies les plus communes observées sur la biopsie rénale sont des lésions tubulaires proximales de manifestations variables. Les cellules tubulaires proximales apparaissent aplaties et agrandies, contenant des microcristaux. Ces cristaux sont confirmés par la coloration au bleu de toluidine (10). En



immunofluorescence, les inclusions cristallines fixent une chaîne légère monoclonale. L'immunofluorescence sensibilisée par la pronase sur tissu fixé à la paraffine est plus sensible pour la recherche des cristaux à base de chaînes légères K (11). Les cristaux sont souvent rhomboïdes, avec striation périodique, et vus dans le cytoplasme autour des lysosomes en microscopie électronique. Par ailleurs, des degrés variables d'atrophie tubulaire et de fibrose interstitielle sont présents.

Récemment, le spectre anatomo-pathologique des LCPT a été élargi pour inclure les LCPT non cristallines (12). Dans une série réalisée sur 2 ans rapportant les atteintes rénales liées aux chaînes légères, 10 cas (3,1%) de LCPT sans cristaux ont été retrouvés et 3 cas de LCPT avec cristaux (0,9%) ont été mis en évidence. Neuf des 10 cas sans cristaux retrouvent une restriction de chaîne légère L contre 1 sur 3 en présence de cristaux. Les patients présentent tous des lésions tubulaires aiguës comme une vacuolisation cytoplasmique ainsi que l'aplatissement ou la dilatation des tubules avec perte de la bordure en brosse, accompagnées d'anomalies lysosomales ou mitochondriales.

Le devenir rénal dans la LCPT est variable. Dans une série, 5 patients sur 32 ont évolué vers l'insuffisance rénale préterminale (8) contre 8 patients sur 11 dans une autre série (9). Il est intéressant de noter que le myélome multiple n'a pas été relevé comme facteur de risque d'insuffisance rénale préterminale (8). A l'heure actuelle, le seul facteur indépendant prédictif de la fonction et de l'évolution rénale est le débit de filtration glomérulaire initial, soulignant l'importance d'un diagnostic précoce (13). L'efficacité du traitement en prévention d'une évolution rénale défavorable est méconnue car de nombreuses séries de cas sont basées sur des traitements désuets. Un rapport récent décrit une amélioration ou une stabilisation de la fonction rénale chez 2 patients après utilisation d'un protocole à base de bortezomib, avec diminution du niveau de chaînes légères libres sériques K (14).

A l'état physiologique, de faibles quantités de chaînes légères sont réabsorbées via des récepteurs endocytiques comme la mégaline et la cubiline (15) au niveau apical de l'épithélium tubulaire proximal, puis sont dégradées dans les compartiments endolysosomaux (16). Dans le cas des dysprotéinémies, la quantité de chaînes légères excrétées dépasse la capacité de réabsorption du tubule proximal, résultant en une protéinurie composée de chaînes légères ou protéinurie

de Bence-Jones. Dans la LCPT ou la CsH, les chaînes légères réabsorbées sont typiquement du sous-groupe VK1 et ont des propriétés physico-chimiques marquées par une résistance à la protéolyse, favorisant l'agrégation et la formation de cristaux. En effet, il a été montré que, chez ces patients, après digestion des chaînes légères par les enzymes lysosomales comme la trypsine et la cathepsine B, est libéré un fragment de 12 kDa résistant à toute nouvelle protéolyse (9). Le séquençage ADN de la chaîne légère K a démontré que la région variable appartenait le plus souvent au sous-groupe de variabilité VK1 et résultait de l'usage restreint de deux gènes de la lignée germinale O2/O12 et O8/O18 (17). Des acides aminés inhabituels issus de mutations somatiques dans le clone plasmocytaire ont été mis en évidence comme la présence d'acides aminés non polaires ou hydrophobes dans la boucle (CDR)-L1 en position 30, associés à un acide aminé non polaire en position 50, qui semblent être spécifiques des chaînes légères dérivées du gène O2/O12. Cependant, une comparaison des caractéristiques moléculaires entre les SF survenant en cas de MM et de CsH a retrouvé des divergences au niveau des mutations du domaine variable (4).

Certaines études chez l'animal se sont attachées à prouver l'imputabilité de ce domaine variable sur la génération des lésions rénales. Un modèle murin a été développé (18), constitué par une souris transgénique exprimant une chaîne légère hybride comprenant le domaine variable humain VK1 et un domaine constant murin. Chez cet animal était alors mis en évidence une chaîne légère chimérique dans la circulation sanguine, puis des lésions typiques tubulaires proximales avec SF et cristaux au niveau de l'étude anatomo-pathologique rénale. Ces données retrouvent une cohérence entre l'expression de ce domaine variable et l'agrégation des chaînes légères avec une extension des inclusions intracytoplasmiques proportionnelle à la production de chaînes légères.

Par ailleurs, il a été démontré que l'endocytose de chaînes légères monoclonales au niveau du tubule proximal génère du stress oxydatif intracellulaire, particulièrement sous la forme de peroxyde d'hydrogène (19), qui active les médiateurs de l'inflammation et l'apoptose. On retrouve, en effet, une activation de la voie du NF $\kappa$ B impliquant la Src kinase. Les cellules tubulaires proximales exposées aux chaînes légères monoclonales produisent alors des molécules inflammatoires et profibrotiques incluant IL-6, IL-8, TGF- $\beta$ . L'évolution peut se faire vers la fibrose interstitielle avec la transformation des cellules tubulaires proximales en fibroblastes

par transition épithélio-mésenchymateuse. Les chaînes légères monoclonales favorisent également l'apoptose par le biais de ASK1, qui est un élément clé de l'apoptose induite par le stress oxydatif (20).

Des travaux antérieurs suggèrent que les LCPT sont fréquemment associées à des MM de faible masse tumorale et ont une évolution relativement indolente (9). De ce fait, la chimiothérapie est souvent retardée jusqu'à aggravation de la maladie hématologique ou progression de la dysfonction rénale. Les recommandations actuelles de l'IMKG incluent la chimiothérapie et l'autogreffe de cellules souches dans la prise en charge de la LCPT, afin de retarder la progression rénale. En cas d'insuffisance rénale chronique de stade 1 à 3, les recommandations suggèrent l'utilisation de protocoles basés sur le Cyclophosphamide, le Bortezomib, le Thalidomide, ou la Bendamustine pour essayer de limiter la progression de l'insuffisance rénale. Dans ce contexte, l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques peut être envisagée chez certains patients non répondeurs sélectionnés, bien que le bénéfice de cette stratégie ne soit pas prouvé. En cas d'insuffisance rénale de stade 4 à 5, chez des patients éligibles à une transplantation rénale, une chimiothérapie incluant un conditionnement en vue d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques peut être une option (21). Certains cas rapportés montrent des bénéfices liés à ces traitements (22) (14).

Les conséquences de la LCPT ne se limitent pas au pronostic hématologique et néphrologique. En effet, le retentissement lié au SF est également métabolique et osseux se traduisant par des douleurs, des fractures et une ostéomalacie. L'hypophosphatémie qui est plurifactorielle favorise la déminéralisation osseuse. Elle peut être influencée chez certains patients par une élévation de la PTH et une diminution de la Vitamine D. De plus l'acidose peut entraîner une altération de la conversion de la 25-OH-D<sub>3</sub> en 1-25-OH-D<sub>3</sub> (23). De ce fait, des mesures symptomatiques doivent être entreprises pour prévenir l'ostéomalacie. Une supplémentation orale en phosphates est alors débutée associée à un régime riche. Une supplémentation en vitamine D est recommandée en cas de carence. Par ailleurs, l'activation de la 25-OH-D<sub>3</sub> en 1,25-OH-D<sub>3</sub> nécessite la 1-alpha-hydroxylase localisée dans le tubule proximal. Certains patients peuvent alors nécessiter une supplémentation par 1,25-OH-D<sub>3</sub> (24). Le retentissement osseux est aggravé par

l'acidose et une alcalinisation par voie orale peut être entreprise, préférentiellement sous forme de bicarbonate de potassium en cas d'hypokaliémie.

Alors que les caractéristiques et l'évolution hématologique sont bien décrites, les données concernant l'évolution néphrologique et métabolique sont peu nombreuses. L'objectif de ce travail est donc, en premier lieu, de préciser les caractéristiques phénotypiques aussi bien néphrologiques qu'hématologiques des LCPT au sein de notre population. Dans un second temps, nous nous sommes intéressés au retentissement et à l'évolution du DFG estimé et de la fonction tubulaire proximale sous chimiothérapie.

## MATERIELS ET METHODES

### 1. Sélection des patients et critères d'inclusion

Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique, regroupant les patients suivis en Néphrologie au sein de la Région Nord-Pas-de-Calais et ayant présenté un syndrome de Fanconi avec diagnostic de tubulopathie proximale liée aux chaînes légères (LCPT) entre janvier 2010 et mars 2016.

Les cas ont été isolés par le biais des Néphrologues du réseau Néphronor, réseau de prise en charge du patient atteint d'insuffisance rénale chronique ayant une vocation épidémiologique et de recherche, incluant tous les centres de la région Nord-Pas-de-Calais (Arras, Béthune, Clinique du Bois, Boulogne-sur-Mer, Cambrai, Douai, Dunkerque, Fourmies, CHRU de Lille, Clinique de la Louvière, Maubeuge, Roubaix, Valenciennes, Clinique de Bois-Bernard).

Les critères d'inclusion de nos cas ont été les suivants :

- Patient âgé de plus de 18 ans ;
- présentant un diagnostic biologique de syndrome de Fanconi ;
- porteur d'une gammopathie monoclonale diagnostiquée par explorations sériques ou urinaires ;
- Ayant bénéficié d'une ponction biopsie rénale concluant au diagnostic de tubulopathie proximale liée aux chaînes légères.

Le diagnostic de SF a été retenu sur les critères suivants :

- présence de stigmates à type d'acidose métabolique à trou anionique plasmatique normal, d'hypokaliémie, d'hypophosphatémie, d'hypouricémie, de glycosurie orthoglycémique, d'acido-aminoacidurie ;
- exploré ou non par des tests métaboliques comprenant l'excrétion fractionnelle d'acide urique EF(AU), le taux de réabsorption des phosphates (TRP) et le seuil rénal de réabsorption des phosphates

rapporté au DFG (TmP/DFG), le gradient transtubulaire du potassium (GTTK);

- défini comme complet si tous les critères étaient présents ou partiel en présence d'au moins 2 anomalies.

Les biopsies rénales ont été analysées au sein des services d'anatomopathologie des Centres Hospitaliers Universitaires de Lille, Amiens et Saint-Louis. Des analyses complémentaires comportant de la microscopie électronique associée à de l'immunogold ont été réalisées, pour deux patients, au Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers.

## 2. Recueil de données

Toutes les données ont été recueillies rétrospectivement à partir des dossiers médicaux manuscrits et informatisés de chaque patient au sein de chaque centre.

Les paramètres suivants ont été recueillis :

- Caractéristiques cliniques du patient :
  - démographiques : âge au diagnostic, sexe, poids, taille ;
  - histoire médicale : antécédents notamment vasculaires, traitements ;
  - histoire néphrologique : présentation clinique, présence d'une insuffisance rénale aiguë ou chronique. L'insuffisance rénale aiguë a été définie comme une augmentation de la créatinine  $> 3$  mg/L en moins de 48h ou créatinine  $\times 1,5$  en moins de 7 jours (d'après les données KDIGO) (25). A été considérée comme une insuffisance rénale chronique, l'existence d'une altération de la fonction rénale depuis plus de 6 mois.
  - le délai entre la première consultation de néphrologie et la découverte du syndrome de Fanconi.
- Données hématologiques au diagnostic :
  - explorations biologiques : numération formule sanguine avec dosage de l'hémoglobine, des plaquettes et des leucocytes ;
  - recherche de gammopathie monoclonale : électrophorèse des protéines sériques avec immunofixation, quantification du pic, dosages des

chaines légères libres sériques K et L, rapport K/L (méthode FreeLite®, Binding Site), électrophorèse des protéines urinaires avec immunofixation.

- exploration anatomo-pathologique par la biopsie ostéo-médullaire ou à défaut le médullogramme : recherche de plasmocytose monotypique et pourcentage ;
- diagnostic hématologique, délai entre la découverte du syndrome de Fanconi et de l'hémopathie ;
- traitement étiologique proposé : chimiothérapie, autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

➤ Données néphrologiques à la prise en charge:

- exploration fonctionnelle : créatinine sérique, estimation du débit de filtration glomérulaire par formule CKD-EPI (26), mesure de la protéinurie et de l'albuminurie des 24h, mesure de l'albuminémie.
- exploration métabolique avec recherche de tubulopathie proximale par :
  - le recueil de données biologiques : kaliémie, phosphatémie, uricémie, bicarbonatémie, glycémie, glycosurie, amino-acidurie.
  - la réalisation d'explorations métaboliques : calcul du trou anionique urinaire, mesure du pH urinaire, calcul du TRP, du TmP/DFG (27), de l'EF (AU) (28), du GTTK (29).  
Le TmP/DFG a été considéré comme abaissé si  $<0,87(\text{femme})/0,89(\text{homme})$  (27). L'excrétion fractionnelle d'acide urique a été considérée comme élevée si  $> 10\%$ (28).

- exploration anatomopathologique par la ponction biopsie rénale :
  - données de la microscopie optique (MO) sur tissu fixé (AFA) avec colorations (HES, Trichrome de Masson, Jones, Rouge Congo, PAS) : analyse des glomérules, des tubes, des vaisseaux et du tissu interstitiel, avec recherche :
    - d'une atteinte du tubule proximal ;
    - d'une vacuolisation des cellules épithéliales ;
    - de cristaux intracytoplasmiques ;
    - évaluation de la nécrose tubulaire aiguë ;

- évaluation de l'atteinte inflammatoire interstitielle ;
  - recherche d'une atteinte du tubule distal ;
  - immunofluorescence : standard sur tissu congelé et sensibilisée par la pronase sur prélèvement fixé (11) ;
  - microscopie électronique (ME) :
    - présence de cristaux intracytoplasmiques et analyse de leur morphologie,
    - localisation des cristaux ;
    - immunogold ;
  - diagnostic anatomopathologique. Les patients ont été classés en deux types d'atteintes (10) : tubulopathie proximale sans inclusions cytoplasmiques et tubulopathie proximale avec inclusions cytoplasmiques.
- Données osseuses à la prise en charge :
- exploration biologique : calcémie, parathormone (PTH), 25-OH-D<sub>3</sub> ;
  - retentissement clinique : présence de douleurs osseuses ;
  - retentissement paraclinique : données des radiographies osseuses avec recherche de fractures et de lésions lytiques ;
- Evolution :
- hématologique :
    - réponse au traitement définie par les hématologues (absente, rémission partielle ou complète) ;
    - complications de la chimiothérapie ;
    - survenue d'une récurrence.
  - néphrologique : créatinine sérique et débit de filtration glomérulaire estimé à la fin du suivi afin de caractériser la récupération rénale ou la persistance d'une insuffisance rénale chronique ainsi que son stade (30), nécessité de recours à l'épuration extra-rénale ;
  - métabolique : syndrome de Fanconi réversible ou non réversible, survenue d'une récurrence ;
  - décès du patient, durée de suivi.



### **3. Analyse des données**

Les résultats sont exprimés en valeurs absolues et en pourcentages. « n » correspond au nombre de patients pour lesquelles les données sont disponibles. Les analyses ont été réalisées au moyen du logiciel Microsoft Excel.

### **4. Recherches bibliographiques**

En vue de confronter nos données à celles de la littérature, une recherche bibliographique a été réalisée sur Pubmed par le biais des mots-clés suivants : « light chain proximal tubulopathy », « proximal renal tubular acidosis », « acquired fanconi syndrome ».

## RESULTATS

### I. Caractéristiques au diagnostic

#### 1. Caractéristiques générales

Les caractéristiques générales des patients sont résumées dans le Tableau 1.

Cette série inclut 9 patients (n=9) porteurs d'un syndrome de Fanconi, diagnostiqué dans la région Nord-Pas-de-Calais de janvier 2010 à mars 2016. Il s'agit de 3 hommes et 6 femmes (66%), âgés de 42 à 68 ans. Trois patients présentent une hypertension artérielle préexistante et 4 une dyslipidémie. Aucun ne prend de traitement néphrotoxique au long cours.

La présentation clinique initiale est une insuffisance rénale chronique pour 6 patients, avec troubles métaboliques à type d'hypokaliémie (patient 6) ou altération de l'état général (patient 7). Le point d'appel peut également être une protéinurie avec douleurs osseuses (patient 2), une gammopathie monoclonale (patient 4) ou une insuffisance rénale aiguë (patient 8).

Le diagnostic de syndrome Fanconi est en général posé à la première consultation (8 patients sur 9, 89%). Chez la patiente 4, le SF apparaît à 132 mois de suivi pour gammopathie monoclonale, ayant évolué en myélome multiple.

**Tableau 1** : Données démographiques de la population, au diagnostic de SF (n = 9).

| Patients | Age (ans) | Sexe | Présentation clinique initiale | Créatinine au diagnostic (mg/L) | Délai 1 <sup>ère</sup> cs – diagnostic de SF |
|----------|-----------|------|--------------------------------|---------------------------------|--|
| 1        | 66        | M    | IRC                            | 24                              | < 1 mois                                     |
| 2        | 56        | F    | Protéinurie, douleurs osseuses | 14                              | < 1 mois                                     |
| 3        | 62        | M    | IRC                            | 16,2                            | 1 mois                                       |
| 4        | 64        | F    | MGUS                           | 8,7                             | 132 mois                                     |
| 5        | 56        | F    | IRC                            | 12,4                            | < 1 mois                                     |
| 6        | 42        | F    | IRC, hypokaliémie              | 13                              | < 1 mois                                     |
| 7        | 50        | F    | AEG, IRC                       | 14,1                            | < 1 mois                                     |
| 8        | 59        | F    | IRA, protéinurie               | 14                              | < 1 mois                                     |
| 9        | 68        | M    | IRC                            | 18                              | < 1 mois                                     |

**Cs** : consultation ; **SF** : syndrome de Fanconi ; **IRA** : Insuffisance rénale aiguë ; **IRC** : Insuffisance rénale chronique ; **AEG** : Altération de l'état général.

## 2. Caractéristiques hématologiques

Les caractéristiques hématologiques des patients au diagnostic initial de l'hémopathie sont résumées dans le Tableau 2.

Aucun des patients ne présente d'anomalie de la numération formule sanguine au diagnostic de l'hémopathie en dehors d'une anémie modérée, présente chez 7 patients sur 9 (78%). Le patient 8 a une anémie plus marquée à 7,6 g/dL associée à une thrombopénie à 131000/mm<sup>3</sup>. A noter que le patient 4 présente une leucopénie sans neutropénie.

L'électrophorèse des protéines sériques avec immunofixation retrouve un pic monoclonal Ig G K (4 patients), Ig A K (2 patients), des chaînes légères libres K (1 patient) ou une absence de pic (2 patients). Le taux plasmatique du pic est de 1,7 à 27,8 g/L. Le dosage des chaînes légères libres sériques K est augmenté chez tous les patients de 587 à 1897 mg/L avec un rapport K/L anormal de 37 à 882. Tous les patients présentent donc une gammopathie monoclonale à chaînes légères K. L'électrophorèse des protéines urinaires avec immunofixation retrouve des chaînes légères K monoclonales chez 8 patients et un pic Ig G K chez un patient.

Un myélome multiple est mis en évidence chez tous les patients par la biopsie ostéo-médullaire (8 patients) ou le médullogramme (patient 4). Ces derniers retrouvent un infiltrat plasmocytaire représentant de 10 à 70 % de la population myéloïde avec anomalies cytonucléaires et monotypie K.

Majoritairement, le diagnostic de SF précède le diagnostic de myélome multiple de 1 à 6 mois chez 8 patients. Mais, un SF complique l'évolution d'un myélome multiple évoluant depuis 108 mois chez une patiente (patiente 4).

Tous les patients bénéficient d'un traitement comportant de la chimiothérapie, complétée par une intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez 6 d'entre eux (67%).

Sur le plan du retentissement osseux, quatre patients (44%) présentent des lésions secondaires au MM à type de fractures ou lésions lytiques.

**Tableau 2** : Données hématologiques au diagnostic initial de l'hémopathie (n=9).

| Patients | IF sérique | Pic (g/L) | LC (mg/L) | Rapport K/L | IF urinaire | BOM              | Plasmocytes     | Délai SF - MM       | Traitement                       |
|----------|------------|-----------|-----------|-------------|-------------|------------------|-----------------|---------------------|----------------------------------|
| 1        | -          | -         | 771 (K)   | 54          | K           | MM à LC K        | 15%             | 6 mois              | Chimiothérapie<br>Autogreffe CSH |
| 2        | LC K       | NR        | 836 (K)   | 701         | K           | MM à LC K        | 60%             | < 1 mois            | Chimiothérapie<br>Autogreffe CSH |
| 3        | Ig A K     | 7,3       | 822 (K)   | 106         | K           | MM à Ig G K      | 70%             | 2 mois              | Chimiothérapie<br>Autogreffe CSH |
| 4        | IgA K      | 13,4      | NR        | NR          | K           | MM à Ig A K (MG) | 12%, atypiques  | 108 mois (avant SF) | Chimiothérapie<br>Autogreffe CSH |
| 5        | Ig G K     | 1,7       | 587 (K)   | 37          | K           | MM à Ig G K      | 30%             | 2 mois              | Chimiothérapie<br>Autogreffe CSH |
| 6        | -          | -         | 872 (K)   | 57          | K           | MM à LC K        | 20%             | < 1 mois            | Chimiothérapie                   |
| 7        | Ig G K     | 3,1       | 1100 (K)  | NR          | K           | MM à Ig G K      | 10 %, atypiques | 3 mois              | Chimiothérapie<br>Autogreffe CSH |
| 8        | Ig G K     | 27,8      | 1897 (K)  | 882         | Ig G K      | MM à Ig G K      | >30%, atypiques | < 1 mois            | Chimiothérapie                   |
| 9        | Ig G K     | 1,8       | 852,9 (K) | 167         | K           | MM à Ig G K      | 10%, atypiques  | < 1 mois            | Chimiothérapie                   |

**Hb** : Hémoglobine ; **GB** : Globules blancs ; **IF** : Immunofixation ; **LC** : Chaines légères ; **BOM** : Biopsie ostéomédullaire ; **MG** : Myélogramme ; **SF** : syndrome de Fanconi ; **MM** : Myélome multiple ; **CSH** : Cellules souches hématopoïétiques ; **NR** : Non renseigné ; - : Absence de pic.

### 3. Caractéristiques néphrologiques

Les caractéristiques néphrologiques fonctionnelles et métaboliques sont résumées dans le Tableau 4.

#### a) Caractéristiques fonctionnelles

Au diagnostic, la créatininémie médiane est de 14 mg/L [8,7 ; 16,2], correspondant à un débit de filtration glomérulaire estimé à 44 mL/min/1,73m<sup>2</sup> [29 ; 64].

Tous les patients présentent une protéinurie d'origine tubulaire, de débit variable de 0,5 g/24h à 4,05 g/24h. En effet, 3 patients bénéficient d'une électrophorèse des protéines urinaires retrouvant 6,8 à 11,9 % d'albumine, 65,2 à 77% de  $\beta$ -globulines. L'albuminurie est négligeable chez tous les patients, évaluée quantitativement de 27 à 320 mg/24h.

#### b) Caractéristiques métaboliques

Quatre patients présentent un SF complet et 5 des stigmates évoquant un SF incomplet. Les caractéristiques générales sont rappelées dans les Tableaux 3 et 4.

Les désordres métaboliques sont marqués par la présence d'une hypophosphatémie (89%), d'une baisse des bicarbonates plasmatiques (89%), d'une hypouricémie (89%), d'une amino-acidurie (78%), d'une glycosurie orthoglycémique (75%) ou d'une hypokaliémie (44%),

Les explorations métaboliques retrouvent un trou anionique plasmatique normal chez tous les patients avec un trou anionique urinaire positif. Nous calculons une excrétion fractionnelle d'acide urique élevée de 25,7 à 48,2% chez 5 patients, cette dernière n'ayant pas pu être calculée dans 4 cas. Le TRP et le TmP/DFG sont abaissés (de 0,6 à 0,27 mmol/L) chez tous les patients (1 patient avec données manquantes). Le GTTK est inadapté chez tous les patients hypokaliémiques.

Des douleurs osseuses, évoquant une ostéomalacie, sont retrouvées chez 5 patients dont 2 qui ne présentent aucune lésion lytique ou fracturaire. Trois de ces patients présentent une hypophosphatémie profonde (< 20mg/L). Aucune

hypercalcémie, ni hyperparathyroïdie n'est retrouvée sauf chez le patient 8 qui présente une élévation de la PTH dans un contexte de carence sévère en vitamine D.

**Tableau 3** : Caractéristiques métaboliques des 9 patients à la prise en charge initiale (n=9).

|                                   | <b>n = 9</b>       |
|-----------------------------------|--------------------|
| <b>Données métaboliques</b>       |                    |
| Hypokaliémie, n (%)               | 4/9 testés (44)    |
| Hypophosphatémie, n (%)           | 8/9 testés (89)    |
| Hypouricémie, n (%)               | 8/9 testés (89)    |
| Bicarbonates < 22 mmol/L, n (%)   | 8/9 testés (89)    |
| Glycosurie orthoglycémique, n (%) | 6/8 testés (75)    |
| Amino-acidurie, n (%)             | 7/9 testés (78)    |
| <b>Explorations métaboliques</b>  |                    |
| TmP/DFG < 0,87/0,89 mmol/L, n (%) | 8/8 calculés (100) |
| EF (AU) > 10%, n (%)              | 5/5 calculés (100) |

**Tableau 4** : Données néphrologiques fonctionnelles et métaboliques au diagnostic (n=9).

| Patients                         | 1     | 2     | 3     | 4     | 5    | 6    | 7        | 8     | 9    |
|----------------------------------|-------|-------|-------|-------|------|------|----------|-------|------|
| <b>Données fonctionnelles</b>    |       |       |       |       |      |      |          |       |      |
| Créatininémie (mg/L)             | 24    | 14    | 16,2  | 8,7   | 12,4 | 13   | 14,1     | 14    | 18   |
| DFG (mL/min/m <sup>2</sup> )     | 29    | 44    | 45    | 64    | 48   | 50   | 39       | 40    | 43   |
| Protéinurie (g/24h)              | 2,12  | 2,37  | 3,3   | 0,5   | 4,05 | 1,5  | 3,8      | 1,28  | 1,2  |
| Albuminurie (g/24h)              | NR    | NR    | NR    | 0,027 | 0,35 | NR   | 0,32     | 0,042 | 0,05 |
| Albuminémie (g/L)                | 41    | 43    | 38    | 41    | NR   | 40   | 50       | 40    | 43   |
| <b>Données métaboliques</b>      |       |       |       |       |      |      |          |       |      |
| Kaliémie (mmol/L)                | 3,5   | 4     | 3,7   | 2,9   | 3,1  | 2,7  | 3,6      | 2,9   | 3,6  |
| Phosphatémie (mg/L)              | 23,1  | 16,8  | 24,1  | 19,1  | 25   | 23,1 | 18,1     | 24    | 32   |
| Uricémie (mg/L)                  | 11    | 20    | 29,1  | 17    | < 15 | < 15 | 12       | < 15  | 31   |
| Bicarbonatémie (mmol/L)          | 19,5  | 20    | 18,8  | 23    | 18   | 19   | 21       | 19,1  | 19   |
| TA P (mEq/L)                     | 10,5  | 13    | 7,2   | 10    | 7    | NR   | 6        | 12,9  | 12   |
| Glycémie (g/L)                   | 0,97  | 1,25  | 0,94  | 0,92  | 0,68 | 0,82 | 0,98     | 0,81  | 0,92 |
| Glycosurie (g/L)                 | 1 (+) | 1 (+) | 1 (+) | -     | 2,97 | 1,4  | 2,5 (++) | NR    | -    |
| Amino-acidurie                   | +     | +     | +     | +     | +    | NR   | +        | +     | -    |
| <b>Explorations métaboliques</b> |       |       |       |       |      |      |          |       |      |
| TA U (mEq/L)                     | 40    | 36    | 34    | 40    | 42   | 43   | 39       | 25    | 42   |
| pH urinaire                      | NR    | NR    | 6,1   | 6,9   | NR   | NR   | 5,5      | 6,28  | 7    |
| TmP/DFG (mmol/L)                 | 0,41  | 0,32  | 0,6   | 0,45  | NR   | 0,34 | 0,27     | 0,44  | 0,59 |
| EF (AU) (%)                      | 48,2  | 40    | 25,7  | 31,2  | ER   | ER   | NR       | ER    | 30,9 |
| Kaliurèse (mmol/L)               | 32    | 88    | 58    | 42    | 44   | 42   | 46       | 39    | 35   |
| GTTK                             | 6,9   | NR    | NR    | 8     | 10,5 | 11,9 | NR       | 9,5   | NR   |

**DFG** : Débit de filtration glomérulaire ; **TA P** : Trou anionique plasmatique ; **TA U** : Trou anionique urinaire ; **TmP/DGF** : seuil rénal de réabsorption des phosphates ; **EF** : Excrétion fractionnelle ; **GTTK** : Gradient transtubulaire du potassium ; **NR** : Non renseigné ; **ER** : Erreur (calcul impossible) ; - : Absence.



### c) Caractéristiques anatomo-pathologiques

Tous les patients bénéficient de l'examen anatomo-pathologique d'une ponction biopsie rénale comportant une analyse en microscopie optique et en immunofluorescence sur tissu congelé. Cette analyse est complétée par une immunofluorescence avec digestion par la pronase chez 4 patients. Huit patients ont bénéficié d'une analyse en microscopie électronique, parmi ces patients, 2 immunogold ont été réalisés.

Les caractéristiques anatomopathologiques de ces patients sont résumées dans les Tableaux 5 et 6.

Tous les patients présentent une atteinte tubulaire proximale caractérisée par une tubulopathie proximale avec inclusions cytoplasmiques chez 6 patients (67%) et sans inclusion cytoplasmique chez 3 patients (33%). La microscopie optique retrouve une microvacuolisation du cytoplasme des cellules tubulaires proximales témoignant de la résorption protéique. Les inclusions intracytoplasmiques, lorsqu'elles sont présentes, sont décrites comme chromatophiles, éosinophiles, PAS négatives, non friables. En microscopie électronique ces structures cristalloïdes sont de taille et de forme inégales, denses aux électrons, avec un aspect rhomboïde, avec ou sans striation périodique, localisées le plus souvent au sein des vacuoles (Figures 2 et 6). En l'absence de cristaux intracytoplasmiques, les lésions retrouvées se caractérisent par une nécrose tubulaire aiguë présente chez 3 patients et caractérisée comme minime à légère et diffuse, avec une dilatation des tubes (2 patients), une altération de l'épithélium tubulaire avec perte de la bordure en brosse et mise à nu de la lame basale tubulaire (2 patients), un amincissement du cytoplasme des cellules épithéliales et des dystrophies nucléaires (2 patients).

L'expression de la chaîne légère K est observée au niveau du cytoplasme des cellules tubulaires sous forme de vacuoles chez l'ensemble des patients. En effet, l'immunofluorescence sur tissus congelés est positive chez 6 patients (67%). Elle est négative chez 2 patients (patients 1 et 5) et non contributive chez le patient 7 en raison d'une positivité K et L. Une IF sensibilisée par la pronase est donc réalisée chez ce patient retrouvant une positivité K. Trois autres patients bénéficient d'une IF sensibilisée par la pronase permettant de confirmer la spécificité K. Deux patients

bénéficient d'une analyse complémentaire par immunogold avec anticorps anti-chaines légères K et L et anti chaines lourdes Gamma, retrouvant pour l'anti-K, une concentration significative des billes d'or au niveau des structures cristallines.

Une atteinte du tubule distal est retrouvée, associée à l'atteinte tubulaire proximale chez 3 patients, se caractérisant par la mise en évidence d'une « cast nephropathy ».

Des atteintes de l'interstitium sont également mises en évidence à type d'œdème et d'infiltrat interstitiel. Une fibrose interstitielle avec atrophie tubulaire est observée chez 5 patients avec une atteinte < 30 % de la surface. L'inflammation interstitielle, quant à elle, est présente chez 7 patients (78%), d'intensité variable, focale chez la majorité des patients.

Les cristaux sus-décrits sont localisés chez 6 patients sur 7 dans la cellule tubulaire proximale sauf chez la patiente 6 où ils sont localisés dans les macrophages. Cette patiente présente donc une variante de cristallisation intracellulaire de type CsH. La ponction biopsie rénale retrouve en effet, un infiltrat interstitiel abondant et diffus composé de lymphocytes, de quelques plasmocytes non atypiques et de macrophages. Les macrophages possèdent un cytoplasme abondant riche en vacuoles, tout comme les cellules tubulaires proximales. Au sein du cytoplasme des cellules interstitielles macrophagiques, en microscopie électronique, est retrouvée la présence de structures rhomboïdes denses aux électrons avec parfois la présence d'une striation périodique (Figures 3 et 4).

Ces données sont détaillées dans les Figures 1 à 6.

**Tableau 5** : Données anatomopathologiques au diagnostic (n=9).

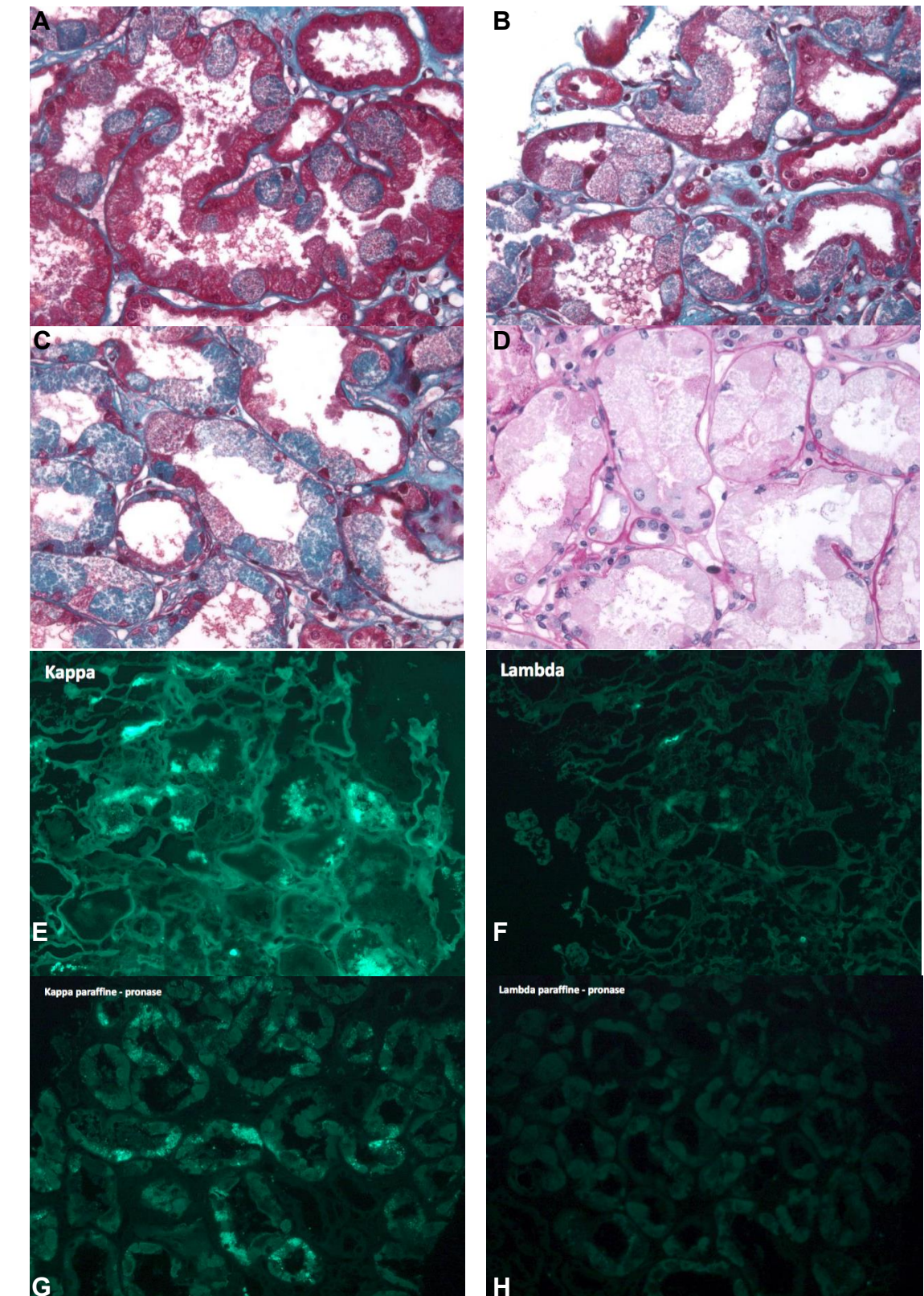
| Patients | Microscopie optique |            |                   |           |                             |                          |                                | Microscopie électronique |                  | Diagnostic                          |
|----------|---------------------|------------|-------------------|-----------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------------|--------------------------|------------------|-------------------------------------|
|          | Lésion du TCP       | TCD (cast) | NTA               | FIAT      | Inflammation interstitielle | IF (tissu congelé)       | IF avec pronase                | Cristaux cytoplasmiques  | Immunogold       |                                     |
| 1        | +                   | +          | -                 | 25%       | +, focale, hétérogène       | -                        | NR                             | +                        | Marquage anti K  | TP avec cristaux et TD myélomateuse |
| 2        | +                   | -          | -                 | +         | +, dispersée                | K (vacuoles tubulaires)  | NR                             | NR                       | NR               | TP sans cristaux                    |
| 3        | +                   | +          | -                 | 5%        | +, focale                   | K (rares tubules)        | K (cytoplasme des cellules TP) | +                        | NR               | TP avec cristaux et TD myélomateuse |
| 4        | +                   | +          | +, minime         | -         | -                           | K (cylindres tubulaires) | K (cellules tubulaires)        | -                        | NR               | TP sans cristaux et TD myélomateuse |
| 5        | +                   | -          | -                 | +, légère | + cellulaire, localisée     | -                        | NR                             | +                        | NR               | TP avec cristaux                    |
| 6        | +                   | -          | -                 | -         | + abondante, diffuse        | K (vacuoles)             | NR                             | +                        | NR               | TP sans cristaux, CsH               |
| 7        | +                   | -          | -                 | -         | -                           | K / L                    | K (cellules tubulaires)        | +                        | Marquage anti- K | TP avec cristaux                    |
| 8        | +                   | -          | + légère, diffuse | 30%       | +                           | K                        | K (vacuoles)                   | +                        | NR               | TP avec cristaux                    |
| 9        | +                   | -          | + légère, diffuse | -         | 5 %                         | K (vésicules)            | NR                             | +                        | NR               | TP avec cristaux                    |

**TCP** : Tube contourné proximal ; **TCD** : Tube contourné distal ; **NTA** : Nécrose tubulaire aiguë ; **FIAT** : Fibrose interstitielle et atrophie tubulaire ; **IF** : Immunofluorescence ; **NR** : Non réalisé ; **+** : présence ; **-** : Absence ; **TP** : Tubulopathie proximale ; **TD** : Tubulopathie distale.

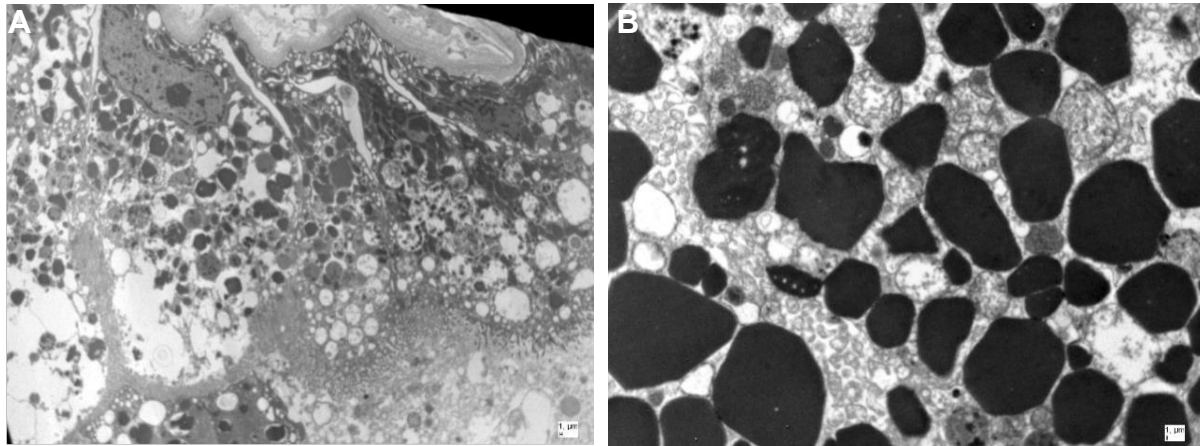
\* : patient 6 présentant des cristaux dans les macrophages et non dans les cellules tubulaires proximales.

**Tableau 6** : Anomalies morphologiques du tubule proximal (n=9).

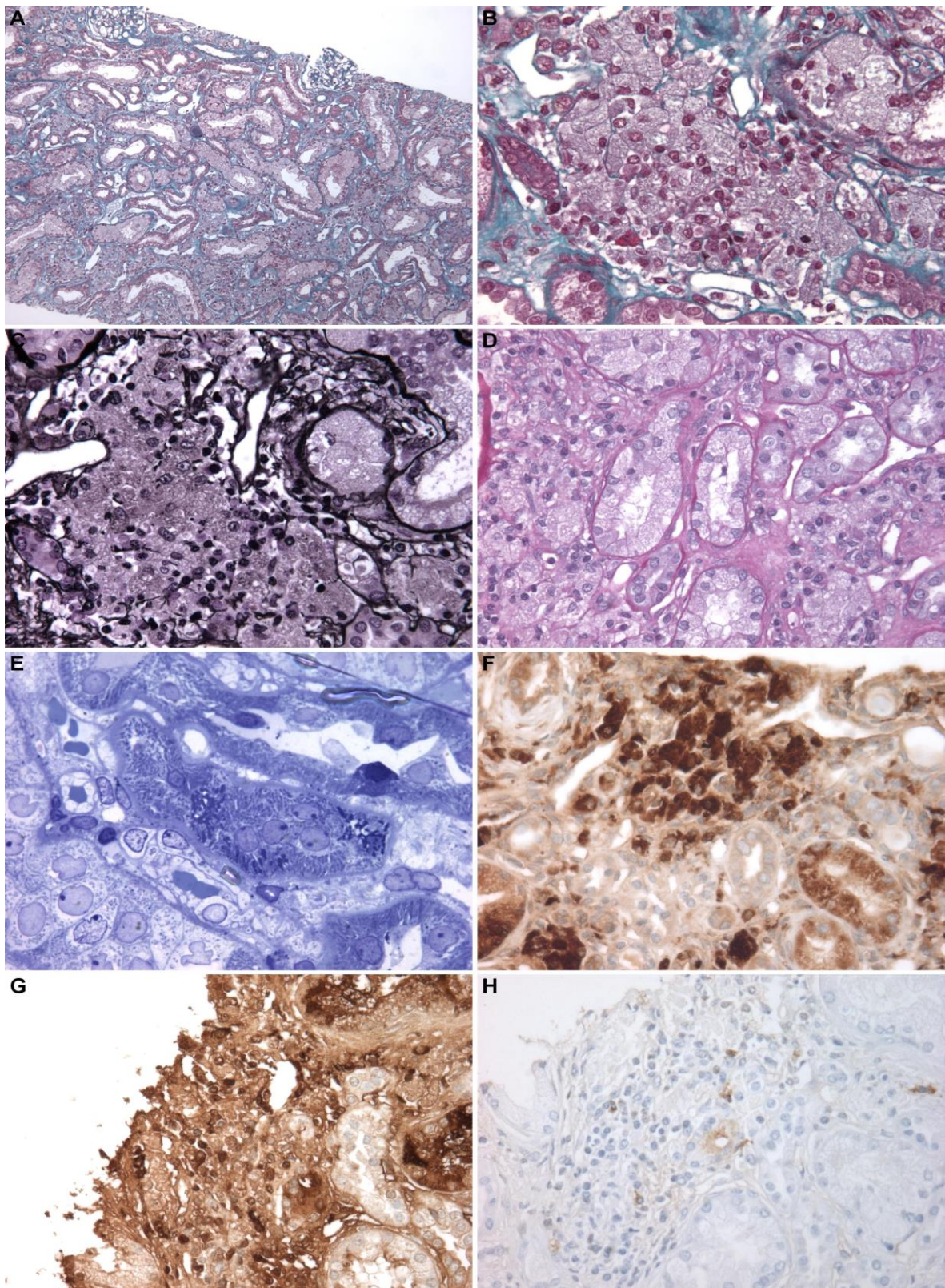
| Patients | Microscopie optique  | Microscopie électronique   |
|----------|--|--|
| 1        | Altérations du revêtement épithélial tubulaire. Quelques tubes dilatés.  | Perte sévère de la bordure en brosse. Cytoplasme rempli de structures cristalloïdes de taille et de forme inégales souvent multilamellaires s'interposant entre les groupes de mitochondries parfois altérées. Augmentation de l'activité d'endocytose caractérisée par de nombreuses vacuoles.            |
| 2        | Dilatation de certains tubes avec discrètes altérations de l'épithélium tubulaire desquamant dans la lumière et au noyau peu nucléolé. Aspects microvacuolisé sans microcristaux intra-épithéliaux.          | NR   |
| 3        | Microvacuolisation cytoplasmique des cellules tubulaires proximales, contenant des inclusions chromatophiles.  | Présence de nombreuses structures denses aux électrons dans le cytoplasme des cellules tubulaires proximales, à contours géométriques en forme de parallépipède, sans striation périodique.  |
| 4        | Vacuolisation des cellules épithéliales tubulaires, perte de la bordure en brosse et mise à nu de la lame basale tubulaire, sans mise en évidence de structure cristalline.                                  | Absence d'inclusions cristallines intracytoplasmiques. Mitochondries et bordure en brosse préservées à l'apex. Absence d'altérations lysosomiales.   |
| 5        | Rares cylindres polychromatophiles, modérément colorés par le PAS. Absence de structures cristallines visibles.  | Nombreuses structures cristallines au sein du cytoplasme des cellules épithéliales tubulaires proximales, avec un aspect rhomboïde, denses aux électrons, sans striation périodique.   |
| 6        | Vacuolisation diffuse et majeure du cytoplasme des cellules épithéliales, à contenu clair. Quelques cylindres polychromatophiles non friables, associés à des lésions tubulaires ou une réaction cellulaire. | Cytoplasmes des tubes clarifiés, siège de vacuoles sans structures cristallines dans le cytoplasme. Effacement de la bordure en brosse. Structures rhomboïdes, denses aux électrons avec parfois la présence d'une striation périodique au sein du cytoplasme des cellules interstitielles macrophagiques. |
| 7        | Cellules épithéliales remplies de cristaux verdâtres, disposées de façon très irrégulière. D'autres cellules épithéliales comportent un cytoplasme aminci ou avec une dystrophie nucléaire.                  | Accumulation intracytoplasmique de structures cristallines de taille et de forme inégales parfois rhomboïdes ou losangiques.   |
| 8        | Lésions de vacuolisation du cytoplasme des tubes avec vésicules de résorption protéique.   | Structures cristallines intracytoplasmiques renfermées dans des vésicules, sans striation périodique.  |
| 9        | Présence au niveau des cellules tubulaires, de vacuoles de résorption protéiques associés à de possible cristaux   | Structures cristallines dans le cytoplasme des cellules épithéliales tubulaires, à bords géométriques, sans striation périodique, localisées le plus souvent au sein des vésicules   |



**Figure 1 : Données de microscopie optique de la ponction biopsie rénale du patient 3. On observe des altérations tubulaires diffuses localisées aux tubules proximaux et caractérisées par une microvacuolisation cytoplasmique des cellules épithéliales (A-B, Trichrome de Masson x400). Les cellules tubulaires proximales contiennent des inclusions chromatophiles (C, x400). Ces dépôts sont négatifs sur le PAS (D, x400). L'étude en immunofluorescence retrouve une fixation cytoplasmique K pouvant correspondre à une réabsorption passive de chaînes légères libres en excès (E, Kappa - F, Lambda). L'étude en immunofluorescence sur coupes déparaffinées avec démasquage par la protéinase K retrouve une fixation en gros grains de nombreux cytoplasmes des cellules tubulaires proximales (G, Kappa - H, Lambda).**



**Figure 2 : Données ultrastructurales de la ponction biopsie rénale du patient 3. L'étude en microscopie électronique permet de visualiser la présence, dans le cytoplasme des cellules tubulaires proximales, de cristaux (A, x 2156). Ces structures ont des contours géométriques (B, x3597).**



**Figure 3 : Données de microscopie optique de la ponction biopsie rénale du patient 6. On met en évidence un infiltrat interstitiel abondant constitué d'histiocytes vacuolisés avec des lésions tubulaires marquées par une alternance de cellules épithéliales hypertrophiques et atrophiques (A, Trichrome de Masson x100). Les histiocytes et les cellules tubulaires proximales contiennent des dépôts faiblement chromatophiles (B, Trichrome de Masson x200) et faiblement argyrophiles (C, Jones x400), négatifs sur le PAS (D x400). L'étude d'une coupe semi-fine révèle des dépôts d'aspect et de forme variables (E, bleu du Toluidine x500). L'étude immunohistochimique avec l'anticorps anti-CD68 confirme la nature histiocytaire de ces cellules (F, x400). Le marquage des histiocytes avec les chaînes légères retrouve une positivité avec l'anti-K (G, Kappa x400 – H, Lambda x400).**

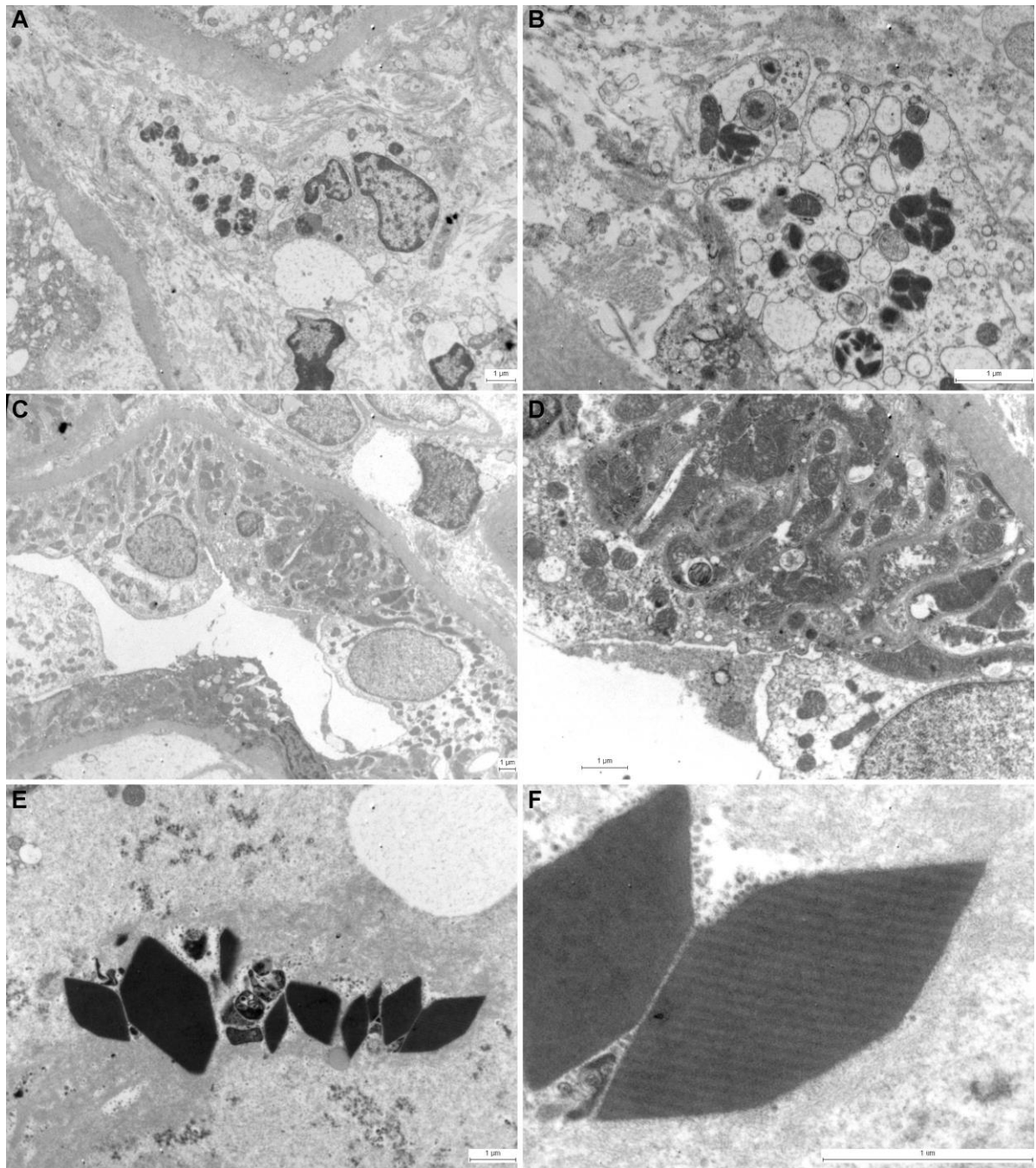
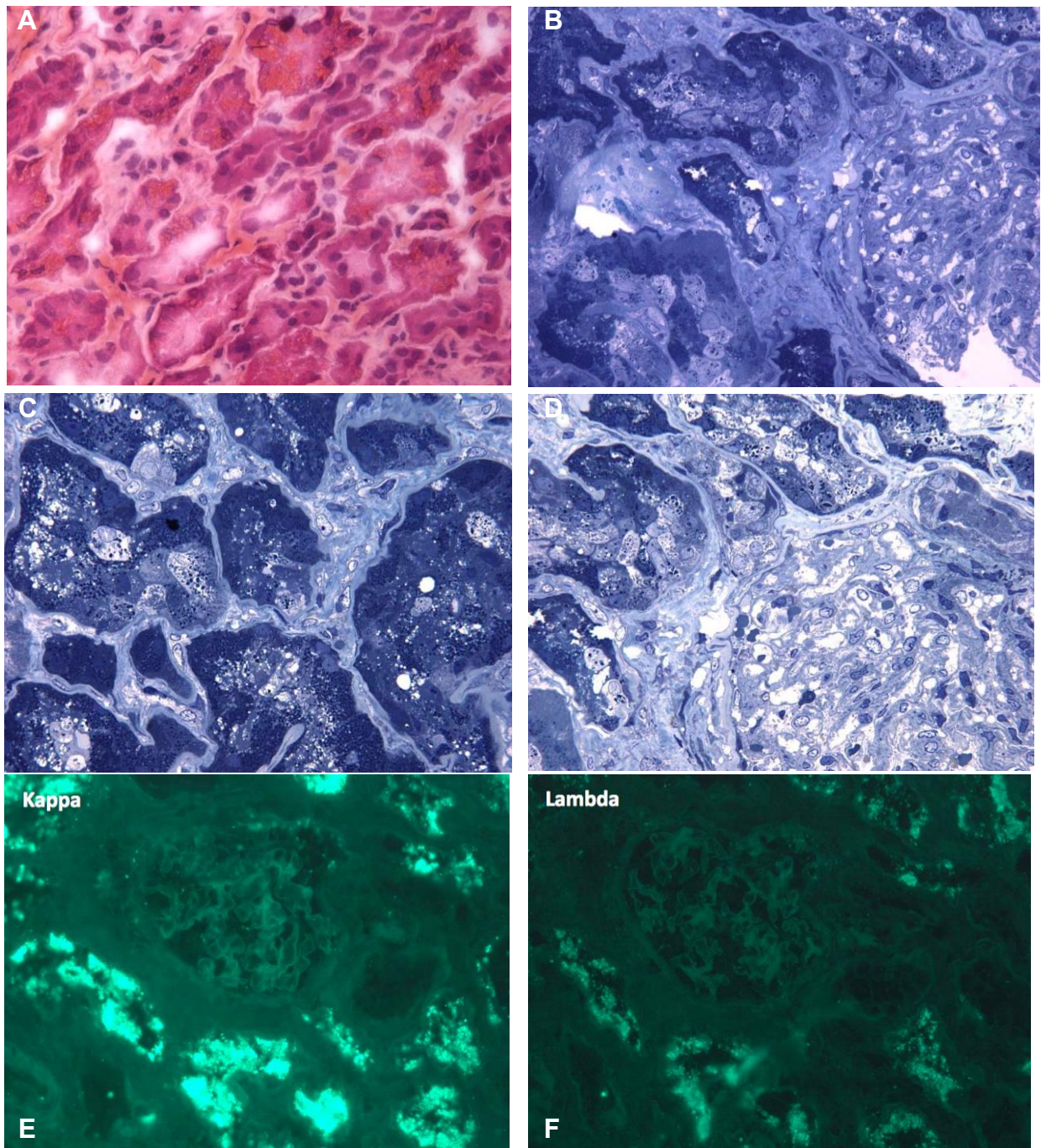
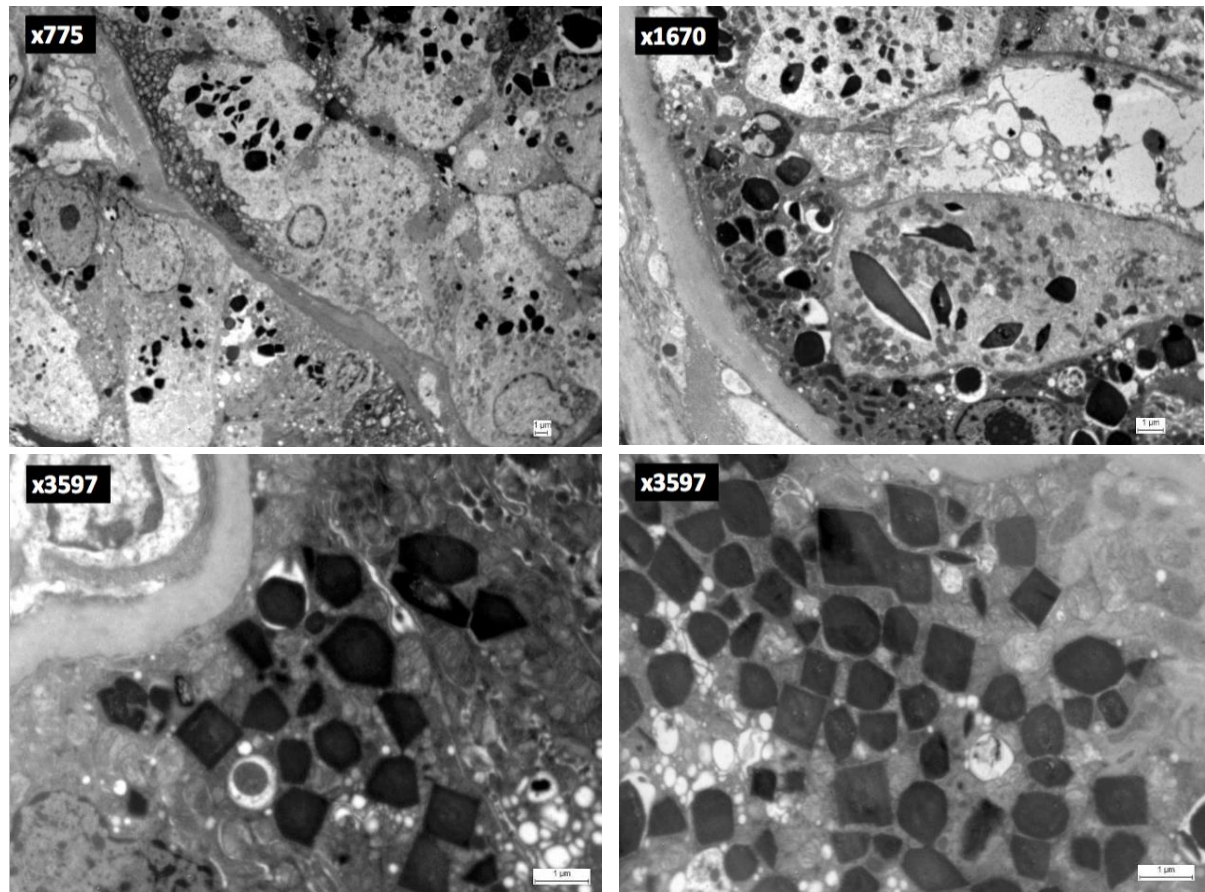


Figure 4 : Données ultrastructurales de la ponction biopsie rénale du patient 6. L'étude en microscopie électronique permet de visualiser la présence, au sein des cellules interstitielles macrophagiques, de cristaux (A x 2156, B x6000). Les cytoplasmes des cellules épithéliales tubulaires proximales apparaissent clarifiés, siège de vacuoles et contiennent de nombreuses mitochondries (C x1293, D x3597). A un plus fort grandissement, on observe des structures rhomboïdes, denses aux électrons avec la présence d'une striation périodique (E x3597 F x16700).





**Figure 5 : Données de microscopie optique de la ponction biopsie rénale du patient 9. On retrouve des cellules tubulaires présentant un aspect vacuolisé associées à des inclusions denses correspondant à de possibles cristaux intracellulaires (A, HES x400). L'étude d'une coupe semi-fine révèle des vésicules de réabsorption et des structures cristallines géométriques dans les cytoplasmes des cellules tubulaires (B-C-D, bleu du Toluidine x500). L'étude en immunofluorescence retrouve un marquage intense des vésicules de résorption protéique tubulaires, affirmant leur dominance K (E-F, x400)**



**Figure 6 : Données ultrastructurales de la ponction biopsie rénale du patient 9. L'étude en microscopie électronique permet de mettre en évidence de nombreuses structures cristallines dans le cytoplasme des cellules épithéliales tubulaires (A x 775, B x1670). Ces structures cristallines ont des bords géométriques. Il n'est pas observé de striations périodiques. Ces cristaux sont essentiellement localisés au sein des vésicules (C-D x3597).**

## II. Caractéristiques évolutives

### 1. Evolution Hématologique

Les données évolutives hématologiques sont disponibles pour 7 patients, deux patients ayant fait l'objet d'un diagnostic récent (<1 mois). Elles sont présentées dans le Tableau 7.

Tous ont reçu une chimiothérapie. L'association Bortezomib et Dexaméthasone est utilisée chez tous les patients, complétée par des combinaisons variables associant du Cyclophosphamide, de l'Adriamycine, du Thalidomide, du Lenalidomide ou du Pomalidomide en fonction de la réponse au traitement. Six patients ont bénéficié d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques après conditionnement par Melphalan.

La réponse au traitement, définie par les hématologues, consiste soit en une rémission complète (3 patients), soit en une rémission partielle (3 patients), soit en une absence de réponse (1 patient). Quatre patients présentent par la suite une récurrence et le Lenalidomide apparaît comme le traitement de choix de deuxième ligne. Une patiente (4) présente de multiples réévolutions essentiellement osseuses avec apparition d'un plasmocytome, conduisant à la réalisation d'une seconde autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Les complications de la chimiothérapie sont marquées par la survenue d'infections sévères chez 5 patients (56%), à type de choc septique, d'infection d'origine digestive ou de septicémie. Nous observons également une thrombopénie sous Lenalidomide chez 2 patients et une neuropathie sous Bortezomib chez 2 patients.

Lors du dernier suivi, 6 patients sur 7 présentent une maladie hématologique stable, contrôlée sous chimiothérapie pour 3 d'entre eux. Le dosage des chaînes légères libres sériques est en décroissance lors du dernier contrôle pour ces 6 patients (Figure 7).

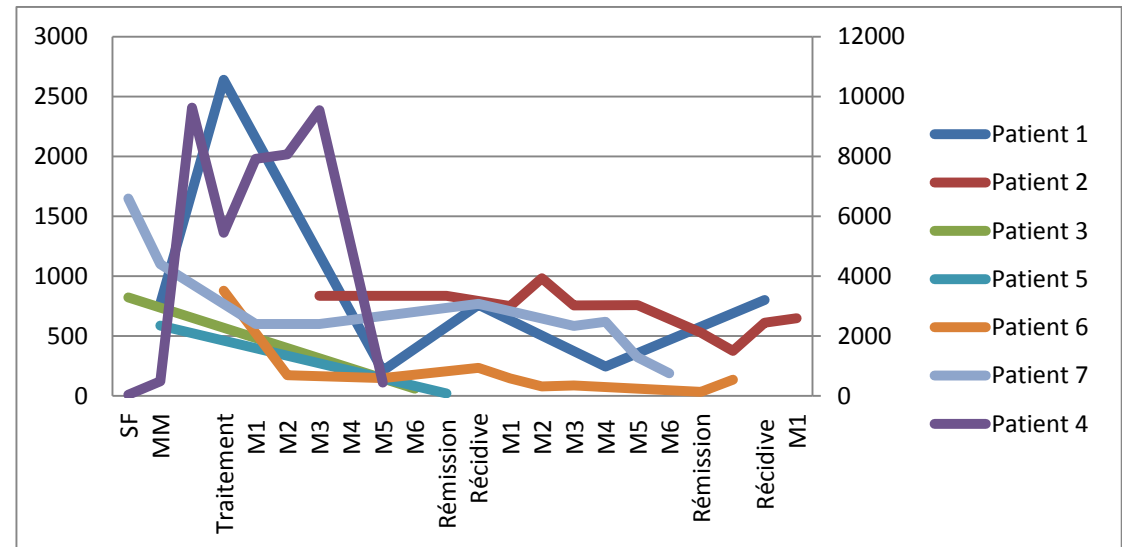
**Tableau 7 :** Données évolutives hématologiques lors du dernier suivi (n=7).

| Hématologique                                | 1       | 2                            | 3            | 4                         | 5                           | 6            | 7            |
|--|---------|------------------------------|--------------|---------------------------|-----------------------------|--------------|--------------|
| Chimiothérapie (1 <sup>ère</sup> ligne)      | VD      | VAD                          | VRD          | VD                        | VRD                         | VCD          | VD           |
| Autogreffe CSH                               | Oui     | Oui                          | Oui          | Oui                       | Oui                         | Non          | Oui          |
| Réponse                                      | RP      | RC                           | RC           | RP                        | RP                          | RP           | Abs.         |
| Complications                                |         | Infectieuses<br>Thrombopénie | Infectieuses | Neuropathie               | Infectieuses<br>Neuropathie | Thrombopénie | Infectieuses |
| Récidive (délai rémission-récidive, en mois) | Oui (4) | Oui (4)                      | Non          | Oui (26)                  | Non                         | Oui (14)     | Oui (1)      |
| IF U   | NR      | K                            | NR           | K                         | NR                          | NR           | NR           |
| Chaines légères K (mg/L)                     | 224     | 100                          | 60,3         | 7021                      | 42                          | 134          | 17,6         |
| Rapport K/L                                  | 5       | 12                           | 67           | 3296                      | NR                          | 4,6          | 3,04         |
| Situation hématologique                      | Stable  | Stable                       | Stable       | 7 <sup>ème</sup> Récidive | Stable                      | Stable       | Stable       |
| Poursuite de chimiothérapie                  | Rev-Dex | Rev-Dex                      | Non          | Protocole                 | Non                         | Non          | Rev-Dex      |

**V** : Velcade, **C** : Cyclophosphamide ; **D** : Dexaméthasone ; **A** : Adriamycine ; **R** : Lenalidomide ; **RP** : Rémission partielle ; **RC** : Rémission complète ; **Abs** : absence de réponse ; **NR** : Non renseigné ; **Rev-Dex** : Lenalidomide-Déxaméthasone.

**Figure 7 :** Evolution du dosage des chaines légères libres sériques K (mg/L, Freelite®) en fonction du temps (n=7).

**MM** : Myélome multiple ; **SF** : Syndrome de Fanconi ; **RC** : Rémission complète ; **RP** : Rémission partielle ; **Abs** : Absence.



## 2. Evolution du DFG estimé

L'évolution de la fonction rénale est disponible chez 7 patients. Les caractéristiques sont résumées dans le Tableau 8 et la Figure 8.

Deux patients ont présenté une amélioration de leur fonction rénale avec lors du dernier suivi une insuffisance rénale chronique de stade II (patients 2 et 3). Pour les 5 autres patients, l'évolution est marquée par une aggravation lente et progressive de la fonction rénale, conduisant à des stades IIIB à V d'insuffisance rénale chronique. Deux patients (22%) ont d'ailleurs évolué vers l'insuffisance rénale chronique terminale.

Parmi les 5 patients non pris en charge en épuration extra-rénale, la créatininémie médiane est de 15,9 mg/L [9,0 ; 35,0] avec un DFG de 36,0 mL/min/1,73m<sup>2</sup> [11,0 ; 75,0] au dernier suivi. Le suivi médian est de 25,5 mois [12 ; 96] après le diagnostic de SF.

Les patients 1 et 7 ont, eux, été pris en charge en dialyse à un délai respectivement de 12 et 11 mois par rapport à la prise en charge initiale. Le patient 1 présente une aggravation rapide de la fonction rénale à 6 mois du diagnostic de tubulopathie proximale sur MM dans un contexte de « cast nephropathy ». Le patient 7 bénéficie de la mise en dialyse dans les suites d'un choc septique sous chimiothérapie.

Parmi les patients présentant une « cast nephropathy » associée à la tubulopathie proximale (patients 1 – 3 – 4), l'évolution est très disparate avec un patient présentant une récupération sous traitement, un patient présentant une aggravation lente et progressive avec évolution vers l'insuffisance rénale chronique de stade V, et un patient nécessitant une prise en charge par épuration extra-rénale de manière précoce.

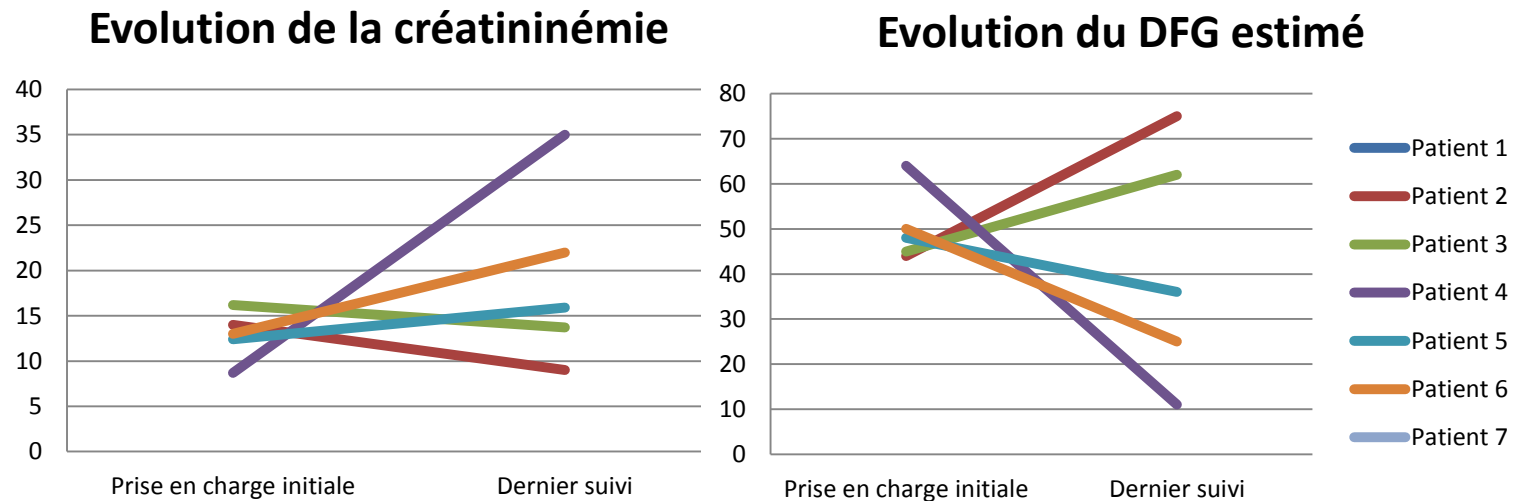
Parmi les patients présentant des lésions de nécrose tubulaire aiguë à la PBR, les données évolutives ne sont disponibles que pour le patient 4 chez qui la fonction rénale se détériore progressivement (créatininémie au diagnostic à 8,7 mg/L contre 35 mg/L lors du dernier suivi).

**Tableau 8 :** Données évolutives néphrologiques lors du dernier suivi (n=7).

| Néphrologiques                   | 1           | 2    | 3    | 4           | 5    | 6    | 7           |
|----------------------------------|-------------|------|------|-------------|------|------|-------------|
| Créatininémie (mg/L)             | NR          | 9    | 13,7 | 35          | 15,9 | 22   | NR          |
| DFG (mL/min/1,73m <sup>2</sup> ) | NR          | 76   | 62   | 11          | 36   | 25   | NR          |
| IRC, stade                       | V           | II   | II   | V           | IIIB | IV   | V           |
| Protéinurie (g/24h)              | NR          | 1,31 | 0,61 | 2,9         | 1,9  | 0,88 | NR          |
| Albuminurie (g/24h)              | NR          | NR   | NR   | 0,3         | 0,21 | NR   | NR          |
| EER                              | Hémodialyse | N    | N    | Préparation | N    | N    | Hémodialyse |
| Délai SF – EER (mois)            | 12          |      |      |             |      |      | 11          |

**DFG :** Débit de Filtration Glomérulaire ; **IRC :** Insuffisance rénale chronique ; **EER :** Epuration extra-rénale ; **SF :** syndrome de Fanconi ; **NR :** Non renseigné ; **N :** Non.

**Figure 8 :** Evolution de la fonction rénale (créatininémie en mg/L et DFG estimé en mL/min/1,73m<sup>2</sup>) en fonction du temps (n=7).



### 3. Evolution de la fonction tubulaire proximale

Sur le plan métabolique, les données évolutives sont disponibles chez 6 patients. En effet, le patient 1 ayant été pris en charge en hémodialyse rapidement après la mise en route du traitement à visée hématologique, les données concernant la fonction tubulaire proximale ne sont plus interprétables.

Les patients pour lesquels le suivi est disponible (patients 2 à 6) ont été séparés en trois groupes : ceux ayant évolué vers la rémission (Figures 9 A et B), ceux ayant présenté une rémission puis une récurrence (Figures 10 A – B – C), et ceux n'ayant pas répondu au traitement hématologique (Figure 11).

#### a) Réponse hématologique soutenue

Les patients 3 et 5 ont présenté une rémission après mise en place d'un traitement à visée hématologique. Sur le plan néphrologique, le patient 3 a présenté une amélioration de sa fonction rénale contrairement au patient 5, chez qui persiste une insuffisance rénale chronique de stade IIIB.

Si nous nous intéressons à la fonction tubulaire proximale, le patient 3 a présenté une amélioration du SF en parallèle de la décroissance du taux de chaînes légères libres sériques K (Figure 9 A). Nous observons que la première étape de l'amélioration de la fonction tubulaire proximale se caractérise par une normalisation des bicarbonates plasmatiques, sans amélioration de la fonction rénale. Cela survient alors que le dosage des chaînes légères libres sériques K diminue, tout comme la protéinurie, suggérant que les chaînes légères libres urinaires diminuent également. De manière concomitante survient une diminution de la glycosurie orthoglycémique. Par ailleurs, bien que la phosphatémie augmente, le patient garde une hypophosphatémie. L'uricémie reste, elle aussi, basse.

L'évolution de la fonction tubulaire proximale du patient 5 (Figure 9 B), rapporte les mêmes observations. En effet, nous assistons à une normalisation de la bicarbonatémie, en parallèle de la décroissance des chaînes légères libres sériques et de la survenue de la rémission. Cette normalisation de la bicarbonatémie est indépendante de la fonction rénale puisque cette dernière reste stable. La glycosurie

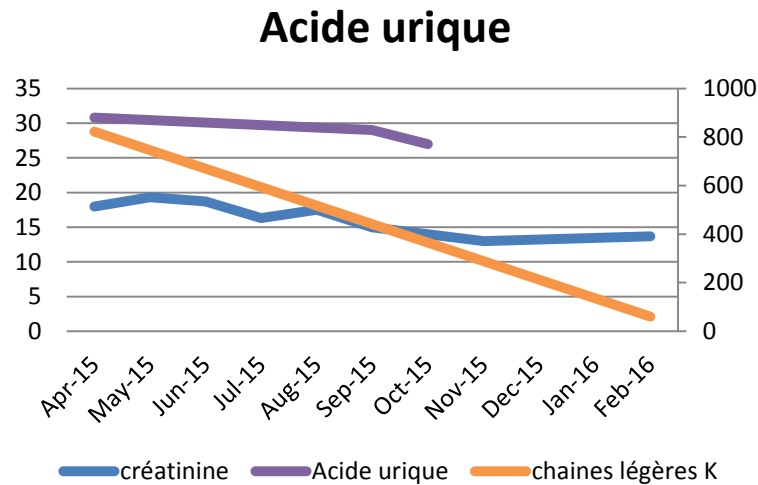
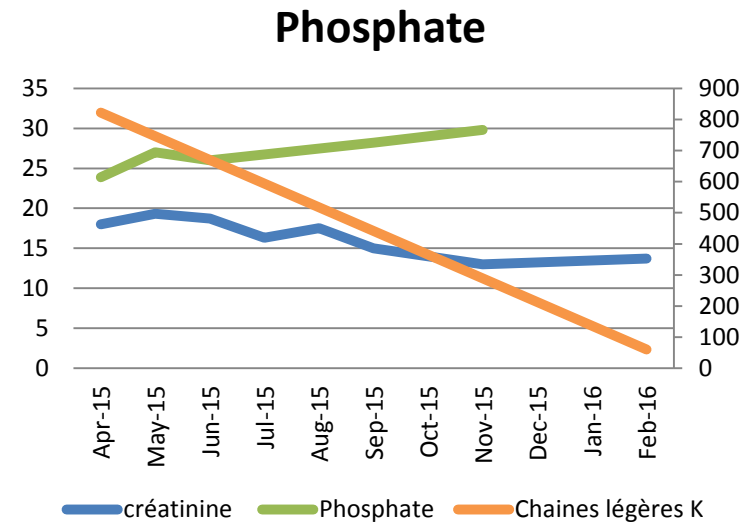
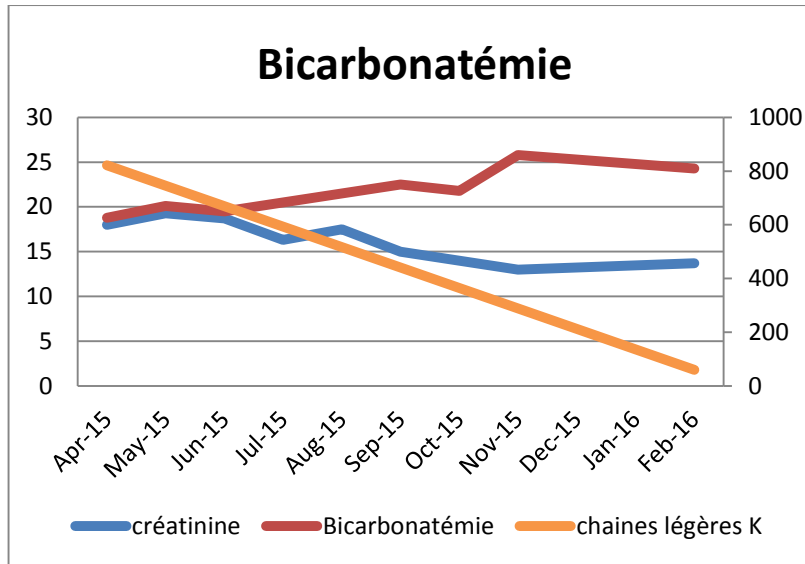
orthoglycémique diminue également. La phosphatémie reste, elle, abaissée. L'uricémie augmente, mais le patient reste hypouricémique.

Ces éléments suggèrent que le premier élément observé dans le cadre de la correction de la dysfonction tubulaire proximale est la normalisation de la bicarbonatémie et la diminution de la glycosurie. L'hypophosphatémie et l'hypouricémie persistent lors de la survenue de la rémission hématologique. Leur normalisation surviendrait donc avec délai, les explorations métaboliques réalisées à la rémission retrouvant toujours une fuite urinaire de phosphate et d'acide urique caractérisée par une altération du TmP/DFG et de l'EF (AU).



**Figure 9** : Données évolutives concernant les patients ayant évolué vers la rémission sans récurrence (A, patient 3 – B, patient 5).

**A**

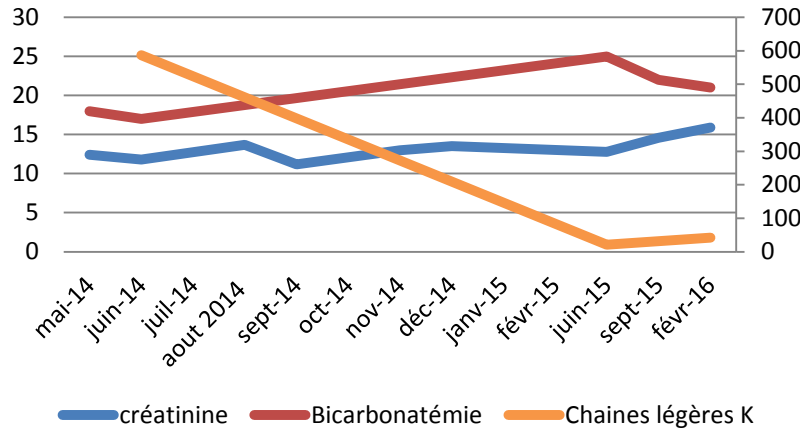


| Patient 3               | Diagnostic | Rémission |
|-------------------------|------------|-----------|
| Créatininémie (mg/L)    | 16,2       | 15        |
| Protéinurie (g/24h)     | 3,3        | 0,61      |
| Kaliémie (mmol/L)       | 3,7        | 3,9       |
| Phosphatémie (mg/L)     | 24,1       | 28,2      |
| Uricémie (mg/L)         | 29,1       | 29        |
| Bicarbonatémie (mmol/L) | 18,8       | 22,5      |
| Glycosurie (g/L)        | 1 (+)      | 0,18      |
| Amino-acidurie          | +          |           |
| TmP/DFG (mmol/L)        | 0,6        | 0,63      |
| EF (Acide urique) (%)   | 25,7       | 24,9      |

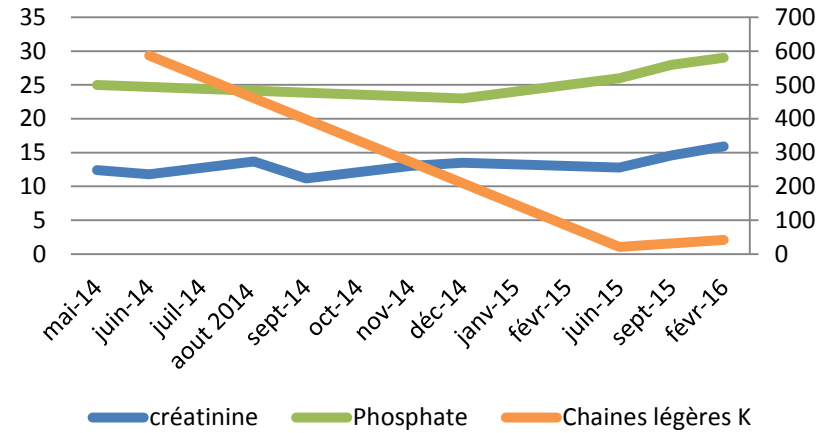
\*Bicarbonatémie en mmol/L, Phosphatémie en mg/L, Acide urique sérique en mg/L, créatininémie en mg/L, Chaines légères libres sériques en mg/L

**B**

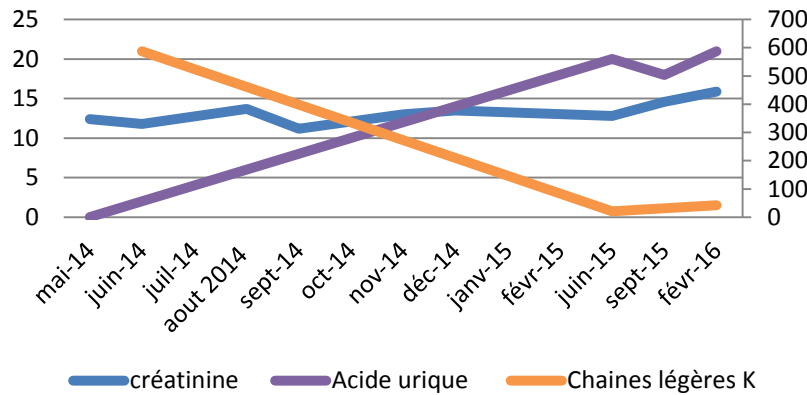
**Bicarbonatémie**



**Phosphate**



**Acide urique**



| Patient 5                    | Diagnostic | Rémission |
|------------------------------|------------|-----------|
| Créatininémie (mg/L)         | 12,4       | 12,8      |
| DFG (mL/min/m <sup>2</sup> ) | 48         | 48        |
| Kaliémie (mmol/L)            | 3,1        | 3,7       |
| Phosphatémie (mg/L)          | 25         | 26        |
| Uricémie (mg/L)              | < 15       | 20        |
| Bicarbonatémie (mmol/L)      | 18         | 25        |
| Glycosurie (g/L)             | 2,97       | 0,58      |
| Amino-acidurie               | +          | NR        |
| TmP/DFG (mmol/L)             | NR         | NR        |
| EF (Acide urique) (%)        | NR         | NR        |

\*Bicarbonatémie en mmol/L, Phosphatémie en mg/L, Acide urique sérique en mg/L, créatininémie en mg/L, Chaines légères libres sériques en mg/L

### **b) Survenue d'une récurrence après rémission**

Les patients 2, 4 et 6 ont présenté une rémission hématologique puis une récurrence. Alors que le patient 2 a récupéré une fonction rénale normale, les patients 4 et 6 ont connu une progression de leur maladie rénale chronique avec persistance d'une insuffisance rénale chronique, respectivement de stade V et IV.

Concernant les données métaboliques du patient 2 (Figure 10 A), elles ne sont pas disponibles lors de la première rémission complète. Cependant lors de la seconde rémission partielle hématologique, nous assistons à une amélioration des données liées au syndrome de Fanconi caractérisée par les modifications précédemment citées. En effet, survient une normalisation de la bicarbonatémie, mais persistent une hypouricémie et une hypophosphatémie, avec altération du TmP/DFG et de l'EF (AU). Les suites sont marquées par la survenue d'une deuxième récurrence. Et nous observons, lors du dernier bilan métabolique réalisé avant récurrence soit 24 mois après la survenue de la rémission partielle, une bicarbonatémie toujours normale associée à une normalisation de la phosphatémie et du TmP/DFG, et à une augmentation de l'uricémie. Lors de la deuxième récurrence, l'exploration de la fonction tubulaire proximale retrouve un dosage de bicarbonates plasmatiques normal, associé à la survenue d'une hypophosphatémie et d'une hypouricémie. Cela survient en parallèle de la baisse du TmP/DFG témoignant d'une fuite urinaire de phosphate.

L'analyse des données métaboliques du patient 4 est également informative (Figure 10 B). Il s'agit d'un patient ayant présenté de nombreuses évolutions osseuses isolées et surtout une récurrence marquée par une ascension des chaînes légères libres sériques. Nous remarquons que lors de la survenue de la rémission complète, la bicarbonatémie augmente et reste normale. Nous assistons, là aussi, à une augmentation de la phosphatémie et de l'acide urique. Contrairement aux autres patients, la phosphatémie se normalise précocement, avec correction du TmP/DFG. A distance de la rémission nous observons également une amélioration de l'EF (AU) qui diminue de 31,2 à 15,7%. Cependant, lors de la récurrence, nous ne retrouvons pas de baisse de la phosphatémie ni de l'acide urique. Ces données sont probablement expliquées par l'apparition d'une insuffisance rénale sévère marquée par une créatinine à 32,8 mg/L. Les explorations métaboliques nous renseignent quant à

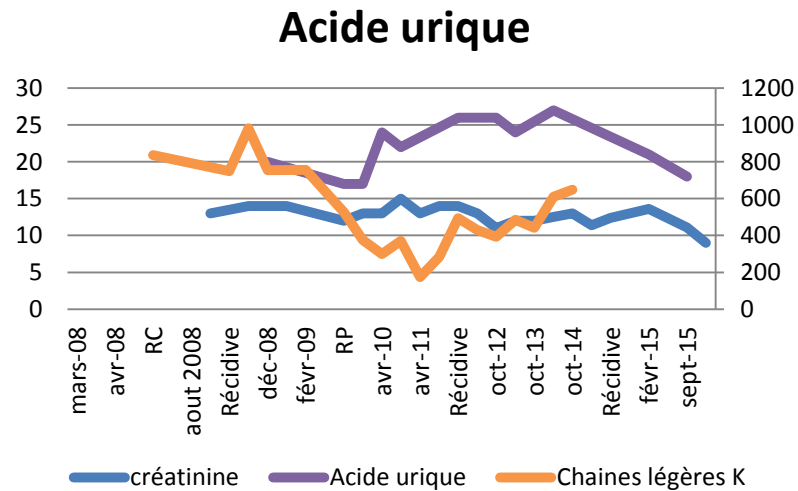
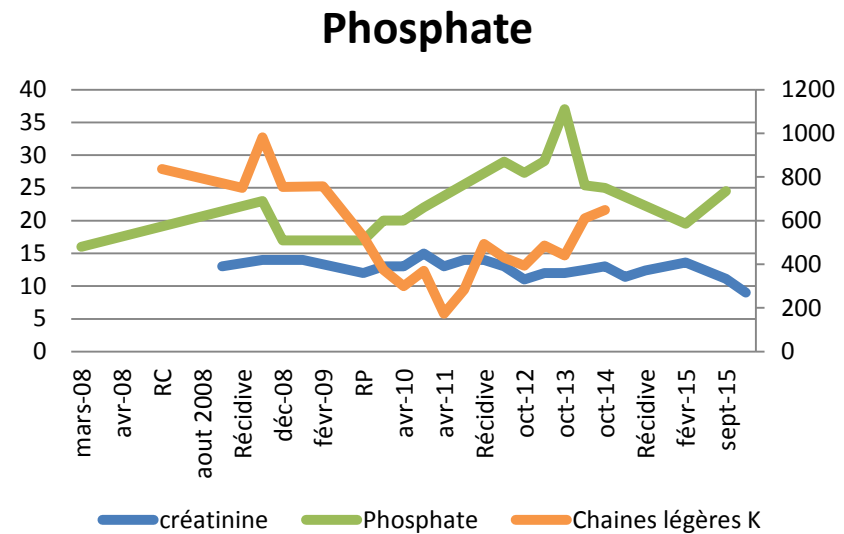
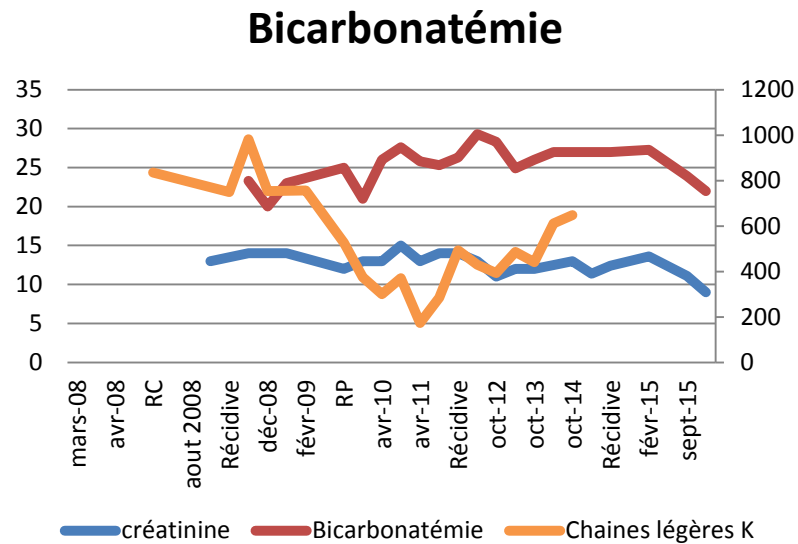
l'évolution des capacités de réabsorption et d'excrétion du phosphate et de l'acide urique. En effet, nous observons une altération du TmP/DFG qui diminue de 0,9 à 0,7 mmol /L et de l'EF (AU) qui augmente de 15,7 à 22,7% témoignant de l'altération de la fonction tubulaire proximale.

Ainsi, ces données sont en accord avec ce qui est observé chez le patient 6 (Figure 10 C). Il a présenté une rémission partielle suivie d'une récurrence unique. L'analyse des données de la fonction tubulaire proximale retrouve là aussi une amélioration des paramètres lors de la rémission hématologique en parallèle de la diminution des chaînes légères libres sériques K. Nous observons une amélioration de la phosphatémie et de l'uricémie, qui restent cependant proche de la valeur inférieure de la normale avec une évaluation précoce qui retrouve la persistance d'anomalies du TmP/DFG et de l'EF (AU). Lors de la récurrence, ces deux paramètres sont les premiers à être modifiés avec apparition d'une hypophosphatémie et d'une hypouricémie bien avant la baisse des bicarbonates.

Ainsi, comme nous l'avons souligné ci-dessus, la bicarbonatémie semble être le premier paramètre à se normaliser sous chimiothérapie. Cette correction de l'acidose métabolique traduit vraisemblablement une restauration de la fonction tubulaire proximale, puisqu'elle n'est pas expliquée par une augmentation du DFG et qu'elle est parallèle à la baisse du taux de chaînes légères libres sériques. La correction des troubles du phosphate et de l'acide urique est retardée survenant à distance de la rémission hématologique (diminution des chaînes légères libres sériques). Cependant, lors de la survenue de la récurrence, les marqueurs les plus précoces de tubulopathie sont l'hypophosphatémie et l'hypouricémie avec un TmP/DFG et une EF (AU) inadaptés. La bicarbonatémie reste en revanche, dans ce cas, normale.

Figure 10 : Données évolutives concernant les patients ayant présenté une récurrence, n=3 (A, patient 2 – B, patient 4 – C, patient 6).

**A**

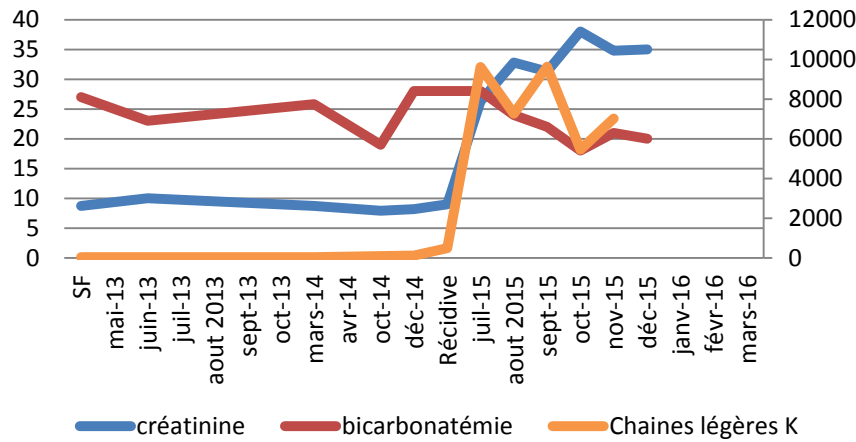


| Patient 2                    | SF    | Récidive | RP   | A distance | 2 <sup>ème</sup> Récidive |
|------------------------------|-------|----------|------|------------|---------------------------|
| Créatininémie (mg/L)         | 14    | 14       | 15   | 13         | 13,6                      |
| DFG (mL/min/m <sup>2</sup> ) | 44    | 44       | 41   | 49         | 47                        |
| Protéinurie (g/24h)          | 2,37  | 2,75     | 1,91 | 0,37       | 1,78                      |
| Kaliémie (mmol/L)            | 4     | 4        | 3,9  | 4,6        | 4                         |
| Phosphatémie (mg/L)          | 16,8  | 17       | 20   | 31,6       | 19,5                      |
| Uricémie (mg/L)              | 20    | 20       | 24   | 28         | 18                        |
| Bicarbonatémie (mmol/L)      | 20    | 20       | 27,6 | 27,1       | 27,3                      |
| Glycosurie (g/L)             | 1 (+) | 1 (+)    | NR   | NR         | 0,8                       |
| Amino-acidurie               | +     |          | NR   | NR         | NR                        |
| TmP/DFG                      | 0,32  | 0,35     | 0,46 | 0,79       | 0,43                      |
| EF (Acide urique) (%)        | 40    | NR       | 40   | NR         | 34,9                      |

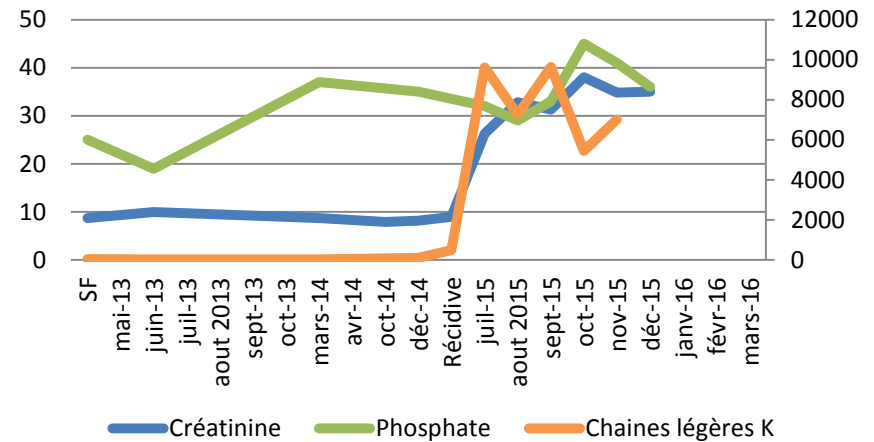
\*Bicarbonatémie en mmol/L, Phosphatémie en mg/L, Acide urique sérique en mg/L, créatininémie en mg/L, Chaines légères libres sériques en mg/L / **RC** : Rémission complète, **RP** : Rémission partielle ; **DFG** : Débit de filtration glomérulaire.

**B**

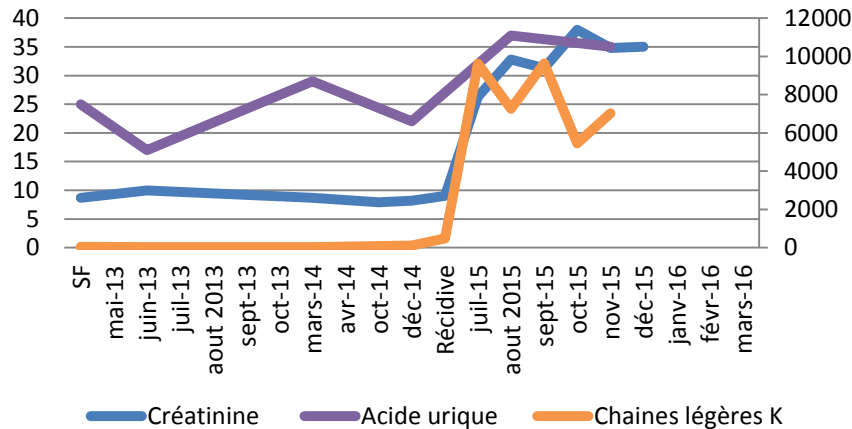
**Bicarbonatémie**



**Phosphate**



**Acide Urique**

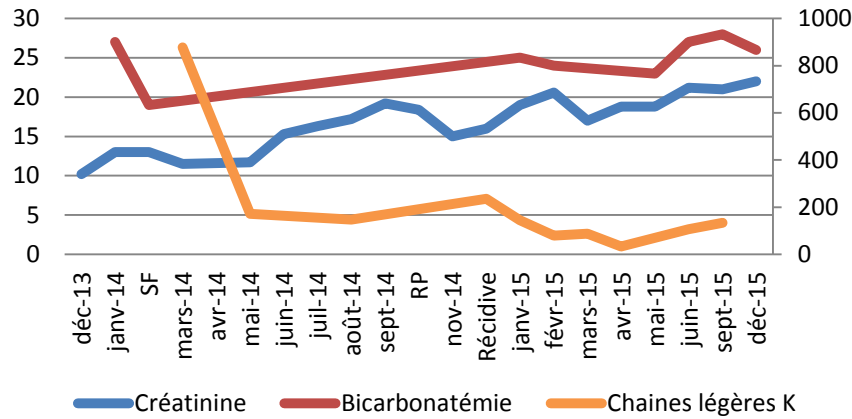


| Patient 4                    | SF   | RC   | Avant récidive | Progression |
|------------------------------|------|------|----------------|-------------|
| Créatininémie (mg/L)         | 8,7  | 8,7  | 8,2            | 32,8        |
| DFG (mL/min/m <sup>2</sup> ) | 64   | 64   | 64             | 11          |
| Protéinurie (g/24h)          | 0,5  | 0,17 | 0,3            | 3           |
| Kaliémie (mmol/L)            | 2,9  | 3,8  | 3,7            | 4,5         |
| Phosphatémie (mg/L)          | 19,1 | 37   | 35             | 29          |
| Uricémie (mg/L)              | 17   | 29   | 22             | 37          |
| Bicarbonatémie (mmol/L)      | 23   | 27   | 28             | 24          |
| Glycosurie (g/L)             | -    | NR   | NR             | NR          |
| Amino-acidurie               | +    | NR   | NR             | NR          |
| TmP/DFG                      | 0,45 | 0,9  | 0,83           | 0,7         |
| EF (Acide urique) (%)        | 31,2 | NR   | 15,7%          | 27,7%       |

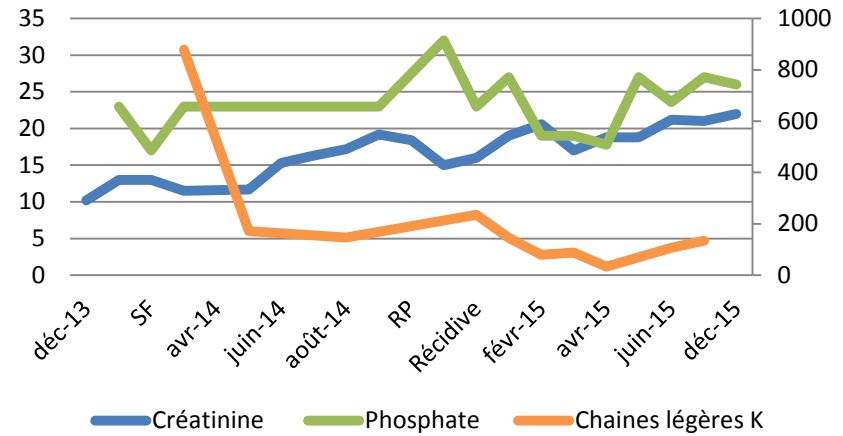
\*Bicarbonatémie en mmol/L, Phosphatémie en mg/L, Acide urique sérique en mg/L, créatininémie en mg/L, Chaines légères libres sériques en mg/L / **RC** : Rémission complète, **RP** : Rémission partielle ; **DFG** : Débit de filtration glomérulaire.

C

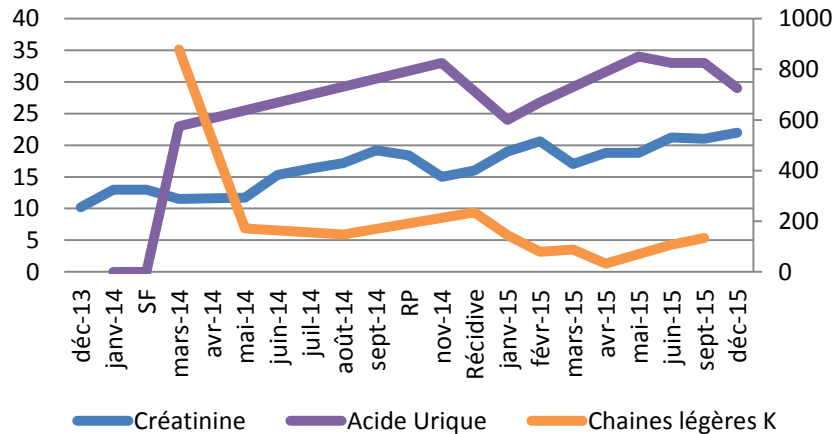
**Bicarbonatémie**



**Phosphate**



**Acide Urique**



| Patient 6                    | SF   | RP   | Récidive | RC   |
|------------------------------|------|------|----------|------|
| Créatininémie (mg/L)         | 13   | 15   | 19       | 18,8 |
| DFG (mL/min/m <sup>2</sup> ) | 50   | 40   | 30       | 30   |
| Kaliémie (mmol/L)            | 2,7  | 3,6  | 3,2      | 4,1  |
| Phosphatémie (mg/L)          | 23,1 | 32   | 27       | 27   |
| Uricémie (mg/L)              | < 15 | 33   | 24       | 34   |
| Bicarbonatémie (mmol/L)      | 19   | NR   | 25       | 23   |
| Glycosurie (g/L)             | 1,4  | NR   | NR       | 1,37 |
| Amino-acidurie               | NR   | NR   | NR       | 1,4  |
| TmP/DFG                      | 0,34 | 0,60 | 0,48     | 0,52 |
| EF (Acide urique) (%)        | ER   | 23,3 | 42,65    | 36,6 |

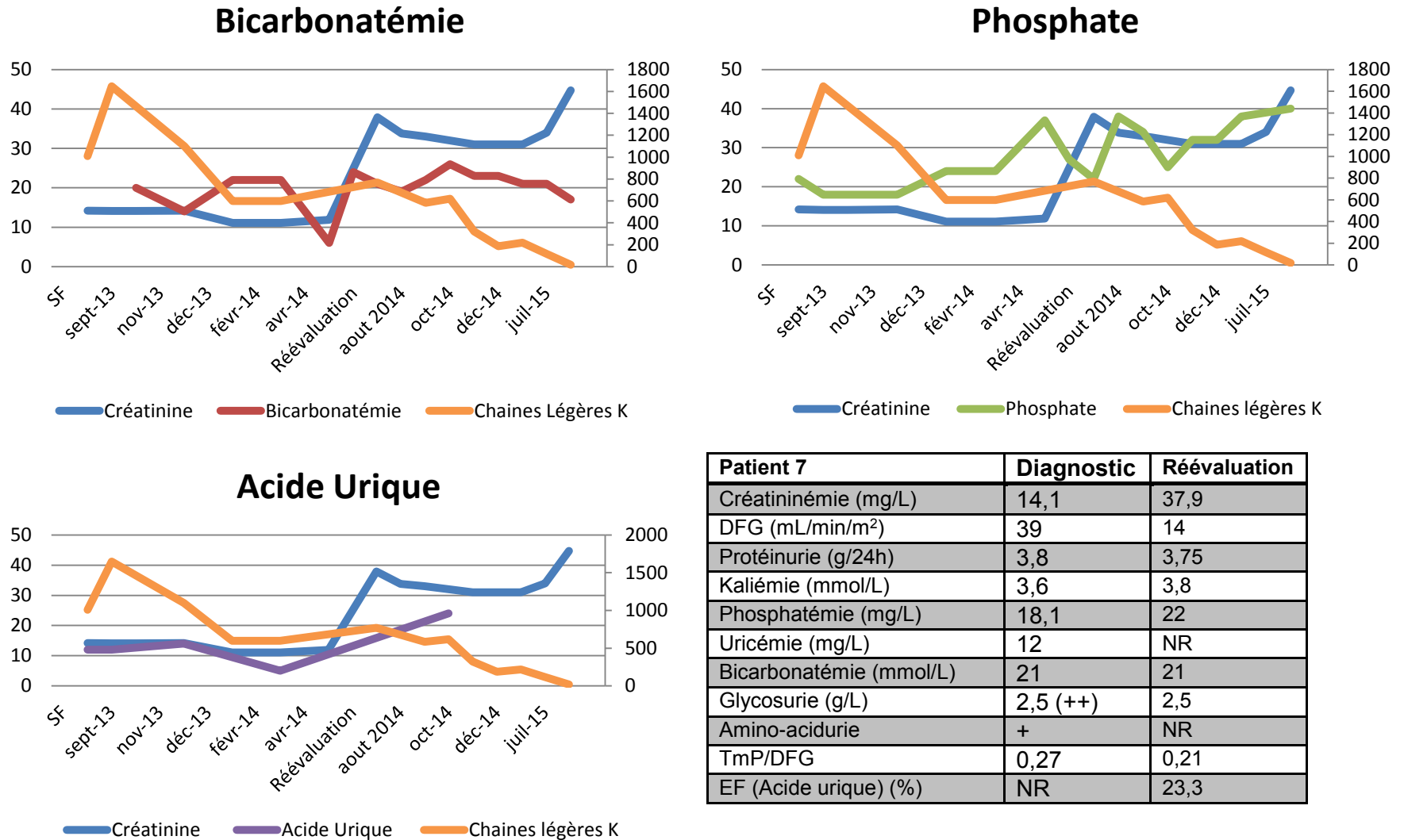
\*Bicarbonatémie en mmol/L, Phosphatémie en mg/L, Acide urique sérique en mg/L, créatininémie en mg/L, Chaines légères libres sériques en mg/L / **RC** : Rémission complète, **RP** : Rémission partielle ; **DFG** : Débit de filtration glomérulaire.

**c) Absence de réponse hématologique**

Le patient 7 ne présente pas, quant à lui, de réponse au traitement hématologique. Cela est associé à une progression rapide de la maladie rénale chronique aboutissant à la prise en charge en épuration extra-rénale. En dépit de cette évolution terminale de l'insuffisance rénale, l'hypophosphatémie et l'hypouricémie persistent (Figure 11).



**Figure 11** : Données évolutives concernant le patient 7, considéré comme non répondeur au traitement hématologique, n=1.



\*Bicarbonatémie en mmol/L, Phosphatémie en mg/L, Acide urique sérique en mg/L, créatininémie en mg/L, Chaines légères libres sériques en mg/L

## DISCUSSION

Nous rapportons donc une série de 9 patients porteurs d'un syndrome de Fanconi associé au diagnostic de tubulopathie proximale liée aux chaînes légères. Notre travail comporte une description du phénotype néphrologique et hématologique venant conforter les quelques séries de la littérature, complétée des caractéristiques évolutives de ces patients, tant sur le plan hématologique que néphrologique.

Tout d'abord, les données démographiques sont peu nombreuses dans la littérature. En effet, la LCPT reste une pathologie rare avec quelques séries venues compléter les cas isolés rapportés. En 1975, Maldonado et al. (7) ont ainsi rassemblé la première grande série en présentant 3 cas de la Mayo Clinic associés à 14 cas antérieurement publiés. Dans cette description initiale, les patients ont pour caractéristiques une dysfonction rénale relativement modérée, une protéinurie de Bence-Jones de type K et dans certains cas, une ostéomalacie résultant d'une hypophosphatémie chronique. En 2000, Messiaen et al. (9) détaille 11 cas de LCPT et notamment leur variabilité clinique. Dans cette série, les présentations vont de l'insuffisance rénale aiguë à l'insuffisance rénale chronique modérée, un patient présente une ostéomalacie, et de multiples patients consultent en raison de la survenue de douleurs osseuses liées aux lésions lytiques. Des stigmates de dysfonction tubulaire proximale sont identifiés chez 11 patients. La série la plus complète à l'heure actuelle est celle de 2015 de Stokes et al. (13) qui rapporte la plus grande cohorte de LCPT. Si nous comparons notre population, avec celle décrite dans cette étude, nous retrouvons quelques divergences. Notamment, bien que nos patients aient un âge similaire à ce qui a été précédemment rapporté (62,5 ans en moyenne), ce sont essentiellement des femmes avec un sexe ratio de 2 : 1, contre une population essentiellement masculine dans la littérature avec 63% d'hommes. Cette différence peut être expliquée par le fait que nous comparons une population de patients porteurs d'un SF dans un contexte de LCPT à des patients porteurs d'une LCPT où seuls 40% sont porteurs d'un SF (13). Cela suggère donc que les

patients porteurs d'une LCPT avec SF n'ont pas les mêmes caractéristiques phénotypiques que les patients porteurs d'une LCPT sans SF. Par ailleurs, dans notre travail, une gammopathie monoclonale est mise en évidence chez tous les patients. Les méthodes de détection apparaissent donc comme sensibles. En effet, le dosage des chaînes légères libres sériques et l'immunoélectrophorèse des protéines urinaires n'ont jamais été mis en défaut. Néanmoins, l'électrophorèse des protéines sériques avec immunofixation ne retrouvait pas de pic monoclonal dans 22% des cas. Ces données sont cohérentes avec la littérature où un pic monoclonal sérique ou urinaire est mis en évidence dans respectivement 71% et 94% des cas, le dosage des chaînes légères libres sériques étant contributif dans 91% des cas (13). La recherche d'une gammopathie monoclonale doit donc toujours comprendre un dosage de chaînes légères libres sériques et/ou une immunoélectrophorèse des protéines urinaires. Cependant, il ne s'agit pas, dans notre série, du motif initial de prise en charge, puisque la gammopathie monoclonale est en général inconnue lors de la première consultation de néphrologie (89%). Le point d'appel essentiel est alors représenté par l'insuffisance rénale (78%) motivant la consultation néphrologique.

Ainsi, ces patients se caractérisent donc par l'association d'une gammopathie monoclonale avec une atteinte rénale qui se traduit par une insuffisance rénale, mais également une dysfonction tubulaire proximale avec la mise en évidence d'un SF. La recherche et le diagnostic du SF posent cependant plusieurs difficultés. En effet, il se caractérise tout d'abord par la mise en évidence d'une acidose métabolique à trou anionique plasmatique normal et trou anionique urinaire positif. Mais, comme décrit par Emmet et al. (31), il existe de nombreuses situations dans lesquelles le trou anionique plasmatique peut être faussement normal ou abaissé, notamment en cas d'erreurs de laboratoire (dosage défectueux de la chlorémie ou de la bicarbonatémie), ou d'hypoalbuminémie s'il n'est pas pratiqué de correction (2,5 mEq/L pour 10 g/L d'albuminémie en dessous de 40g/L). Surtout, la présence d'une gammopathie monoclonale peut être responsable d'une sous-estimation ou d'une surestimation du trou anionique plasmatique (32) (33). De plus le trou anionique urinaire peut être pris en défaut en présence d'une insuffisance rénale chronique. En effet, il a été démontré chez le rat, que l'excrétion rénale d'ammoniaque est sévèrement altérée dans l'insuffisance rénale chronique alors que l'acidification urinaire est majoritairement préservée, résultant d'une anomalie de

l'ammoniogénèse (34). Dans l'insuffisance rénale chronique, la concentration urinaire de  $\text{NH}_4^+$  peut donc être abaissée et être responsable d'une acidose métabolique à trou anionique plasmatique normal et urinaire positif. Dans ces conditions, lorsque la fonction rénale est altérée, il est difficile de distinguer un défaut de réabsorption proximale des bicarbonates lié à une LCPT d'un simple défaut d'ammoniogénèse.

Par ailleurs, la recherche d'une hypophosphatémie présente également quelques limites. Il est classiquement décrit la survenue d'une hyperphosphatémie dans l'insuffisance rénale chronique pouvant alors masquer une fuite urinaire de phosphates en lien avec le SF. L'étude d'Isakova et al. montre qu'au sein d'une population de patients insuffisants rénaux chronique avec un DFG estimé à 42,8 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, la phosphatémie reste longtemps normale (37 mg/L) avec une PTH normale (54 pg/mL) (35). La présence d'une hypophosphatémie pourrait donc être un bon indicateur de dysfonction tubulaire proximale. Dans ce contexte, les explorations doivent être complétées par l'analyse de la fonction de réabsorption des phosphates. Cependant, il a été observé que le TRP diminue en parallèle du déclin de la fonction rénale (36). De ce fait, en situation d'insuffisance rénale chronique, le TmP/DFG semble être le meilleur indicateur. Il subit l'influence du FGF23 (37) et de la PTH. Dans notre étude, aucun patient ne présentait d'hyperparathyroïdie, et le métabolisme du phosphate semble pouvoir être apprécié par la recherche d'une hypophosphatémie et le calcul du TmP/DFG. Nous observons en effet, chez les patients 2 et 4, une correction conjointe de la phosphatémie et du TmP/DFG lors de la rémission hématologique.

Concernant l'acide urique, la recherche d'une hypouricémie associée à une augmentation de l'excrétion fractionnelle d'acide urique apparaissent comme des critères forts. En effet, dans la littérature, une hypouricémie est retrouvée dans 66% des cas de LCPT (8). Par ailleurs, il a été observé que l'EF (AU) reste stable au cours de la maladie rénale chronique et donc interprétable au sein de cette population (28).

En dernier lieu, les éléments apparaissant comme les plus fiables dans la recherche du diagnostic de SF semblent être la glycosurie et l'amino-acidurie qui sont constamment présentes dans la série de Ma et al. (8) ou dans la série de Messiaen et al. (9) et fréquemment décrites dans notre série dans respectivement 86 et 88% des cas.

Ensuite, bien que le SF soit rare chez l'adulte et son diagnostic complexe, il permet bien souvent la détection d'une dyscrasie plasmocytaire (Annexe 2). En effet, il s'agit de la première cause de syndrome de Fanconi chez l'adulte (38). Dans la série historique de Maldonado et al. (7), 11 cas sur 17 de LCPT sont découverts avant le développement du MM ou plus rare, de l'amylose, suggérant que le SF pourrait constituer une forme débutante de MM. Dans la littérature, nous retrouvons des données variables en fonction des séries. En effet, dans l'étude de Stokes et al. (13), conduite entre 2000 et 2015, la pathologie hématologique la plus souvent mise en évidence dans le cadre des LCPT est la MGRS (21%), suivie du MM (15%), puis du myélome indolent (7%). Au contraire, dans l'étude de Messiaen et al. (9), conduite entre 1979 et 1997, une prédominance des myélomes multiples est retrouvée (73%). Ces différences pourraient s'expliquer, en toute hypothèse, par l'évolution de la sensibilité des méthodes diagnostiques des gammopathies monoclonales, le dosage des chaînes légères libres sériques s'étant généralisé depuis les années 2000. Cependant, dans notre série, nous retrouvons un MM chez 100% des patients, témoignant donc d'une incidence plus élevée que dans la littérature. Ces éléments viennent corroborer les données insistant sur la nécessité de réaliser une recherche exhaustive de MM chez ces patients. De plus, la majorité de nos patients présentent des critères CRAB (39) et notamment une atteinte osseuse. En effet, même si aucune hypercalcémie n'est mise en évidence, 44% présentent des lésions osseuses lytiques ou fracturaires et 55% des douleurs osseuses. Dans ce contexte de SF et de MM, il semble difficile de distinguer des douleurs liées à des lacunes osseuses de celles liées à une ostéomalacie. Dans la série de Messiaen et al. (9), les lésions osseuses lytiques sont retrouvées dans 27% des cas. Dans la série de Stokes et al., la fréquence des lésions lytiques n'est pas abordée, mais seuls 3 patients (6,5%) ont des douleurs osseuses. La faible fréquence des douleurs osseuses dans cette étude qui comporte 40% de SF et 15% de MM suggère que les douleurs mises en évidence chez nos patients seraient en rapport avec le MM plutôt qu'avec une ostéomalacie. D'une part, elles ne sont pas retrouvées spécifiquement chez les patients présentant une hypophosphatémie profonde. D'autre part, la fréquence des lésions osseuses secondaires au MM n'est pas anodine, puisque dans l'étude de Kyle et al. (40), des lésions osseuses sont retrouvées chez 79% des patients sur les radiographies standard avec 67% de lésions lytiques.

De ce fait, ces éléments conduisent au diagnostic de tubulopathie proximale liée aux chaînes légères, nécessitant la réalisation d'une ponction biopsie rénale. Cette dernière est indispensable pour plusieurs raisons. En premier lieu, comme rapporté par Bridoux et al. (41), la gammopathie monoclonale de signification rénale et le myélome multiple regroupent un spectre d'atteintes rénales très large et déterminer les lésions exactes ainsi que leur sévérité apparaît essentiel. Ensuite, comme décrit par Herrera et al. (42), les lésions observées dans les LCPT sont extrêmement hétérogènes. En effet, il est le premier à séparer 4 variantes telles que la tubulopathie proximale avec inclusions cytoplasmiques, la tubulopathie proximale sans inclusions cytoplasmiques, la tubulopathie associée à une réaction inflammatoire interstitielle et la tubulopathie proximale avec indigestion/constipation lysosomale. A l'heure actuelle, cette classification présente un intérêt théorique mais une implication pratique limitée puisqu'elle ne modifie pas la prise en charge thérapeutique et ne permet pas d'évaluer le pronostic. Ainsi la majorité des études se sont limitées à la distinction de deux formes : tubulopathie proximale avec présence de cristaux et tubulopathie proximale sans cristaux. En effet, Kapur et al.(10) décrivent une tubulopathie proximale liée aux chaînes légères pouvant être associée à la présence de cristaux ou pouvant avoir comme seule anomalie la présence de phagolysosomes avec en immunofluorescence une restriction de chaînes légères. Ces données sont également confirmées par la série de Stokes et al., où 13% de LCPT non cristallines sont mises en évidence contre 77 (12) et 43% (42) dans certaines études. Dans l'étude de Ma et al., seulement 17 patients avaient bénéficié d'une PBR parmi lesquels 8 avaient des cristaux caractéristiques dans les cellules tubulaires proximales. La variabilité de ces résultats témoigne de la complexité de l'interprétation de la ponction biopsie rénale et de la classification des patients. Les résultats des biopsies rénales des patients de notre série sont proches de ceux de la littérature, puisque 8 patients avec SF sur 9 présentent des cristaux au sein des cellules épithéliales tubulaires proximales en microscopie optique ou électronique et une restriction de chaînes légères K en immunofixation (43). Ainsi, parmi les 4 variantes décrites par Herrera et al., la tubulopathie proximale avec inclusions cytoplasmiques semble être la plus fréquente dans notre série de patients atteints de SF. L'analyse en microscopie optique et électronique va s'attacher à la recherche de structures cristallines évocatrices mais ces dernières ne sont pas toujours présentes. L'IF sur tissus congelés systématique présente donc un intérêt diagnostique,

complétée par une IF sensibilisée par la pronase (11). A noter que dans notre série, ces techniques ont été prises en défaut chez un patient et la restriction de chaîne légère n'a pas été mise en évidence en immunofluorescence, alors qu'il présente une authentique LCPT avec cristaux intracytoplasmiques après étude ultrastructurale et immunogold. Comme le décrit Gu et al. (44) dans sa série de 7 cas, l'immunohistochimie et l'immunofluorescence peuvent échouer dans la détection de la chaîne légère monoclonale K au niveau des structures cristallines ou à cause d'un bruit de fond important. Dans ce contexte, les techniques ultrastructurales avec immunogold apparaissent comme les méthodes de choix. Même si la classification anatomo-pathologique s'attache dans de nombreuses études aux caractéristiques de l'atteinte tubulaire proximale, de nombreuses formes mixtes sont décrites. Les lésions les plus fréquemment associées sont l'atteinte interstitielle avec la présence d'une fibrose (76%, grade 1 à 3) ou d'une inflammation interstitielle (70%, grade 1 à 3), l'atrophie tubulaire ou l'atteinte du tubule distal à type de « cast nephropathy » (20%) (13). Dans notre série, nous retrouvons une « cast nephropathy » sur 3 biopsies, une nécrose tubulaire aiguë sur 3 biopsies, et une atteinte inflammatoire interstitielle sur 5 biopsies. Aucune de ces atteintes ne permet de préjuger de l'évolution sur le plan rénal mais cette conclusion est limitée par la faiblesse de notre effectif.

Ainsi, la diversité des formes cliniques et des lésions histologiques pourrait suggérer des propriétés propres aux chaînes légères impliquées. En effet, il a déjà été démontré par le biais d'un modèle murin que le domaine variable a un rôle direct sur la genèse du SF. Sirac et al. a étudié une souris transgénique qui présente une chaîne légère avec un domaine variable humain correspondant au domaine variable VK1 et un domaine constant murin (18). Cela conduit à l'apparition d'une néphrotoxicité similaire à celle observée dans la LCPT, suggérant un effet pathogène direct de ce domaine variable. Ces éléments ont déjà été évoqués dans l'étude de Messiaen et al. (9) qui rapporte les caractéristiques de la chaîne légère K chez les patients porteurs d'une LCPT et met en évidence la prédominance d'un domaine variable de sous-groupe VK1 associé au gène O2/O12 ou O8/O18. Une hypothèse serait donc que différentes chaînes légères soient impliquées, comportant alors des propriétés particulières rendant compte de la diversité des atteintes et peut être de l'impact pronostic de ces dernières.

En outre, notre travail s'est attaché à l'analyse des données évolutives et notamment rénales. D'une part, en ce qui concerne la fonction rénale dans la littérature, alors que la majorité des patients ont une dysfonction rénale modérée, certains développent une insuffisance rénale aiguë. Dans la série de 11 patients de Messiaen et al.(9), 4 patients ont présenté un doublement de leur créatinine ou la nécessité d'un recours à l'épuration extra-rénale. En 2004, Ma et al. (8) a rapporté l'expérience de 32 patients présentant un SF acquis, sur une période de 35 ans. De ce fait, les données de cette cohorte sont hétérogènes. Néanmoins, les découvertes sont intéressantes. Sur la période de suivi, 5 patients ont progressé vers l'insuffisance rénale chronique terminale, avec un délai de plus de 7 ans après le diagnostic initial. Le délai médian entre le diagnostic de Fanconi et la prise en charge en EER était de 196 mois. Là aussi, dans l'étude de Stokes et al. (13), 78% des patients présentent une IRC lors du dernier suivi, malgré une amélioration de la créatininémie dans 33% des cas. Ces données sont superposables dans notre série où 71% des patients présentent lors du dernier suivi une IRC. La fonction rénale est, par ailleurs, identique à celle retrouvée dans la littérature (créatininémie à 20 mg/L [9,0 ; 37 mg/L]) (8).

D'autre part, sur le plan de la fonction tubulaire proximale, nous retrouvons des données expérimentales. Notamment par le biais des modèles murins, et de l'étude de Sirac et al. (18) qui rapporte la réversibilité de l'atteinte de la fonction du tubule proximal après suppression de la sécrétion de chaîne légère K « toxique » chez une souris transgénique. Chez l'Homme, les données sont peu nombreuses. Bien que de nombreuses études considèrent le syndrome de Fanconi mis en évidence dans la tubulopathie proximale liée aux chaînes légères comme une entité réversible, aucune série ne rapporte son évolution à long terme. Il est souvent décrit comme « une condition réversible une fois l'étiologie sous-jacente corrigée » (8). Certains cas cliniques se sont intéressés à la réponse au traitement, présentant tantôt une résolution du syndrome de Fanconi (22), tantôt une absence d'amélioration (14). Dans les diverses séries de la littérature, l'évolution du syndrome de Fanconi n'est généralement pas rapportée. Toutefois, un « case report » décrit la régression partielle des désordres métaboliques avec une amélioration significative de la fonction tubulaire proximale et rénale après chimiothérapie (45). L'analyse de l'évolution de la fonction tubulaire chez 7 patients de notre série retrouve une



correction rapide de la bicarbonatémie lors de la réponse hématologique au traitement, en parallèle de la décroissance des chaînes légères libres sériques. Cette modification survient sans modification du DFG estimé et permet donc d'interpréter l'acidose métabolique comme la conséquence directe de l'accumulation des chaînes légères monoclonales dans les cellules tubulaires proximales. Plus tardivement, lors de la rémission hématologique, nous avons montré une correction possible de l'hypophosphatémie et de l'hypouricémie. Ce sont ces deux anomalies qui réapparaissent le plus précocement en cas de réévolutivité de l'hémopathie ; elles pourraient donc constituer un élément spécifique de surveillance.

Les découvertes physiopathologiques sont en accord de ces éléments puisque certaines études réalisées sur un modèle murin décrivent des altérations lysosomales directement induites par les chaînes légères monoclonales responsables de SF. Cela conduit à une augmentation de la prolifération cellulaire, une diminution de l'expression apicale des récepteurs endocytiques et donc à un défaut d'endocytose. Une accumulation des chaînes légères survient dans le lysosome, avec altération de la fonction protéolytique, entraînant une perte des capacités résorptives des cellules tubulaires proximales. Une diminution du taux de chaînes légères devrait théoriquement conduire à une correction de ces anomalies et donc des troubles de la fonction tubulaire proximale.

Par ailleurs, cette série comporte de nombreuses limites incluant des données cliniques incomplètes, comme toute série rétrospective. En l'absence de standardisation des pratiques, elle inclut des centres différents avec des pratiques diverses tant sur le plan néphrologique qu'hématologique, tant sur le plan diagnostique que thérapeutique. De plus, le faible effectif ne permet pas la réalisation d'analyse statistique, et ne permet des conclusions qu'à titre observationnel. Cependant à notre connaissance, il s'agit du seul travail s'intéressant à l'évolution de la fonction tubulaire proximale dans le cadre des LCPT en fonction de la progression de l'hémopathie. La correction retardée du SF malgré la réponse hématologique au traitement pose la question de son retentissement à long terme, notamment en terme d'acidose chronique et d'ostéomalacie associée à l'hypophosphatémie chronique. De plus, la place du suivi de la bicarbonatémie, des phosphates, de l'acide urique, de l'amino-acidurie et de la glycosurie en cas de rémission ou de récurrence reste aujourd'hui à définir mais semble nécessaire à la prise en charge des patients,

surtout à l'heure des progrès des chimiothérapies et de l'amélioration du pronostic hématologique.

## CONCLUSION

Le diagnostic de syndrome de Fanconi chez l'adulte peut s'inscrire dans le cadre d'une tubulopathie proximale liée aux chaînes légères dont le diagnostic représente un défi, puisqu'il permet fréquemment de découvrir un myélome multiple comme en témoigne notre série de 9 patients. Ainsi, une connaissance plus approfondie de cette pathologie est nécessaire. Certaines données apparaissent comme caractéristiques bien qu'inconstantes, telles que la présence d'une gammopathie monoclonale liée à une chaîne légère essentiellement K avec, au niveau anatomo-pathologique, une atteinte tubulaire proximale marquée par la présence de cristaux intracytoplasmiques.

Alors que l'évolution de la LCPT sur le plan hématologique et néphrologique en terme de fonction rénale est bien décrite dans la littérature, l'évolution de la dysfonction tubulaire proximale est à l'heure actuelle méconnue. Nous observons dans ce travail que sa résolution survient en parallèle de la réponse hématologique avec diminution des chaînes légères libres sériques. Le premier élément se corrigeant est la bicarbonatémie alors que l'uricémie et la phosphatémie ainsi que l'EF (AU) et le TmP/DFG se corrigent dans un second temps à distance de la rémission. Lors de la récurrence, la dysfonction tubulaire proximale réapparaît avec comme marqueur précoce, la diminution des phosphates et de l'acide urique sanguins associés à l'altération de l'EF (AU) et du TmP/DFG. La bicarbonatémie représente, dans ce cadre, un indicateur tardif. Dans ce contexte, la question du suivi métabolique de ces patients se pose donc en parallèle du suivi hématologique, tout comme la nécessité d'un traitement symptomatique adéquat chez ces patients présentant par ailleurs une amélioration de leur survie grâce aux progrès des chimiothérapies.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Oshima K, Kanda Y, Nannya Y, Kaneko M, Hamaki T, Suguro M, et al. Clinical and pathologic findings in 52 consecutively autopsied cases with multiple myeloma. *Am J Hematol.* 2001;67(1):1–5.
2. Herlitz LC, D'Agati VD, Markowitz GS. Crystalline nephropathies. *Arch Pathol Lab Med.* 2012;136(7):713–20.
3. Stokes MB, Aronoff B, Siegel D, D'Agati VD. Dysproteinemia-related nephropathy associated with crystal-storing histiocytosis. *Kidney Int.* 2006;70(3):597–602.
4. El Hamel C, Thierry A, Trouillas P, Bridoux F, Carrion C, Quellard N, et al. Crystal-storing histiocytosis with renal Fanconi syndrome: pathological and molecular characteristics compared with classical myeloma-associated Fanconi syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2010 Sep 1;25(9):2982–90.
5. Gupta V, El Ters M, Kashani K, Leung N, Nasr SH. Crystalglobulin-Induced Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2015 Mar 1;26(3):525–9.
6. Sirota J., Hamerman D. Renal Function Studies in an Adult Subject with the Fanconi Syndrome. *Am J Med.* 1954 Jan;16(1):138–52.
7. Maldonado JE, Velosa JA, Kyle RA, Wagoner RD. Fanconi syndrome in adults. A manifestation of a latent form of myeloma. *Am J Med.* 1975 Mar;354–64.
8. Ma CX. Acquired Fanconi syndrome is an indolent disorder in the absence of overt multiple myeloma. *Blood.* 2004 Jul 1;104(1):40–2.
9. Messiaen T., Deret S., Bridoux F., Aucouturier P., Ronco P. Adult Fanconi syndrome secondary to light chain gammopathy. *Medicine.* 2000;135–54.

10. Kapur U, Barton K, Fresco R, Leehy DJ, Picken MM. Expanding the pathologic spectrum of immunoglobulin light chain proximal tubulopathy. *Arch Pathol Lab Med.* 2007;131(9):1368.
11. Nasr SH, Galgano SJ, Markowitz GS, Stokes MB, D'Agati VD. Immunofluorescence on pronase-digested paraffin sections: a valuable salvage technique for renal biopsies. *Kidney Int.* 2006;70(12):2148–51.
12. Larsen CP, Bell JM, Harris AA, Messias NC, Wang YH, Walker PD. The morphologic spectrum and clinical significance of light chain proximal tubulopathy with and without crystal formation. *Mod Pathol.* 2011;24(11):1462–9.
13. Stokes MB, Valeri AM, Herlitz L, Khan AM, Siegel DS, Markowitz GS, et al. Light Chain Proximal Tubulopathy: Clinical and Pathologic Characteristics in the Modern Treatment Era. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2015 Sep 15 [cited 2016 Jan 3]; Available from: <http://www.jasn.org/cgi/doi/10.1681/ASN.2015020185>
14. Nishida Y, Iwama K, Yamakura M, Takeuchi M, Matsue K. Renal Fanconi syndrome as a cause of chronic kidney disease in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance: partially reversed renal function by high-dose dexamethasone with bortezomib. *Leuk Lymphoma.* 2012 Sep;53(9):1804–6.
15. Rikke Nielsen, Erik Ilso Christensen, Henrik Birn. Megalin and cubilin in proximal tubule protein reabsorption: from experimental models to human disease. *Kidney Intern.* 2016;(89):58–67.
16. Sirac C, Bridoux F, Essig M, Devuyst O, Touchard G, Cogné M. Toward understanding renal Fanconi syndrome: step by step advances through experimental models.
17. Déret S, Denoroy L, Lamarine M, Vidal R, Mougnot B, Frangione B, et al. Kappa light chain-associated Fanconi's syndrome: molecular analysis of monoclonal immunoglobulin light chains from patients with and without intracellular crystals. *Protein Eng.* 1999;12(4):363–9.
18. Sirac C. Role of the monoclonal chain V domain and reversibility of renal damage in a transgenic model of acquired Fanconi syndrome. *Blood.* 2006 Jul 15;108(2):536–43.
19. Wang P-X, Sanders PW. Immunoglobulin Light Chains Generate Hydrogen Peroxide. *J Am Soc Nephrol.* 2007 Apr 1;18(4):1239–45.

20. Sanders PW. Mechanisms of Light Chain Injury along the Tubular Nephron. *J Am Soc Nephrol*. 2012 Nov 1;23(11):1777–81.
21. Femand J-P, Bridoux F, Kyle RA, Kastritis E, Weiss BM, Cook MA, et al. How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Blood*. 2013;122(22):3583–90.
22. Duquesne A, Werbrouck A, Fabiani B, Denoyer A, Cervera P, Verpont MC, et al. Complete remission of monoclonal gammopathy with ocular and periorbital crystal storing histiocytosis and Fanconi syndrome. *Hum Pathol*. 2013 May;44(5):927–33.
23. Jeffrey A, Kraut, Earl M, Gordon, John C, Ransom, Ronald Horst, Kiyoshi Kurokawa. Effect of chronic metabolic acidosis on vitamin D metabolism in humans. *Kidney Intern*. 1983;24:644–8.
24. Hall AM, Bass P, Unwin RJ. Drug-induced renal Fanconi syndrome. *QJM*. 2014 Apr 1;107(4):261–9.
25. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, et al. Work group membership. *Kidney Int*. 2012;2:1.
26. Florkowski CM, Chew-Harris JS. Methods of estimating GFR-different equations including CKD-EPI. *Clin Biochem Rev*. 2011;32(2):75–9.
27. Payne RB. Renal tubular reabsorption of phosphate (TmP/GFR): indications and interpretation. *Ann Clin Biochem*. 1998 Mar;35 (Pt 2):201–6.
28. Bollee G, Dahan K, Flamant M, Moriniere V, Pawtowski A, Heidet L, et al. Phenotype and Outcome in Hereditary Tubulointerstitial Nephritis Secondary to UMOD Mutations. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Oct 1;6(10):2429–38.
29. Ethier JH, Kamel KS, Magner PO, Lemann J, Halperin ML. The transtubular potassium concentration in patients with hypokalemia and hyperkalemia. *Am J Kidney Dis*. 1990 Apr;15(4):309–15.
30. HAS. Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique. 2012.
31. Emmett M. Approach to the Patient With a Negative Anion Gap. *Am J Kidney Dis*. 2016 Jan;67(1):143–50.

32. Nanji A. Changes in serum anion gap and sodium level in monoclonal gammopathies. *Can Med Assoc J.* 1982;127(1):32.
33. Van Hoesen KH, Joseph RE, Gaughan WJ, McBride L, Bilotti E, McNeill A, et al. The Anion Gap and Routine Serum Protein Measurements in Monoclonal Gammopathies. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Dec 1;6(12):2814–21.
34. Burki R, Mohebbi N, Bettoni C, Wang X, Serra AL, Wagner CA. Impaired expression of key molecules of ammoniogenesis underlies renal acidosis in a rat model of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2015 May 1;30(5):770–81.
35. Isakova T, Wahl P, Vargas GS, Gutiérrez OM, Scialla J, Xie H, et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2011 Jun;79(12):1370–8.
36. Hong YA, Lim JH, Kim MY, Kim Y, Yang KS, Chung BH, et al. Assessment of tubular reabsorption of phosphate as a surrogate marker for phosphate regulation in chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol.* 2015 Apr;19(2):208–15.
37. Farrow EG, White KE. Recent advances in renal phosphate handling. *Nat Rev Nephrol.* 2010 Apr;6(4):207–17.
38. Haque SK, Ariceta G, Battle D. Proximal renal tubular acidosis: a not so rare disorder of multiple etiologies. *Nephrol Dial Transplant.* 2012 Dec 1;27(12):4273–87.
39. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M-V, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):e538–48.
40. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. In: *Mayo Clinic Proceedings [Internet]. Elsevier; 2003 [cited 2016 Apr 3]. p. 21–33.*
41. Bridoux F, Leung N, Hutchison CA, Touchard G, Sethi S, Ferman J-P, et al. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney Int.* 2015;87(4):698–711.

42. Herrera GA. Proximal tubulopathies associated with monoclonal light chains: the spectrum of clinicopathologic manifestations and molecular pathogenesis. *Arch Pathol Lab Med.* 2014;138(10):1365–80.
43. Sharma SG, Bonsib SM, Portilla D, Shukla A, Woodruff AB, Gokden N. Light Chain Proximal Tubulopathy: Expanding the Pathologic Spectrum with and without Deposition of Crystalline Inclusions. *ISRN Pathol.* 2012;2012:1–6.
44. Gu X, Barrios R, Cartwright J, Font RL, Truong L, Herrera GA. Light chain crystal deposition as a manifestation of plasma cell dyscrasias: The role of immunoelectron microscopy. *Hum Pathol.* 2003 Mar;34(3):270–7.
45. Bridoux F, Sirac C, Hugue V, Decourt C, Thierry A, Quellard N, et al. Fanconi's syndrome induced by a monoclonal V $\kappa$ 3 light chain in Waldenström's macroglobulinemia. *Am J Kidney Dis.* 2005 Apr;45(4):749–57.



## **ANNEXES**

### **Annexe 1 : Renal Function Studies in an Adult Subject with the Fanconi Syndrome, d'après Sirota et al. (6)**

## Annexe 2 : Etiologies du syndrome de Fanconi, d'après Haque et al. (38)

Table 2: Proximal RTA with Fanconi Syndrome

|   |   |
|---|---|
| Genetic   | NaPi-II cotransporter mutation  |
| Inherited systemic diseases                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cystinosis</li> <li>• Tyrosinemia</li> <li>• Hereditary fructose intolerance</li> <li>• Galactosemia</li> <li>• Glycogen Storage disease (type I)</li> <li>• Mitochondrial disorders</li> <li>• Wilson's disease</li> <li>• Lowe's syndrome</li> <li>• Den's disease</li> <li>• Fanconi-Bickel syndrome</li> </ul> |
| <b>Acquired causes</b>                              |   |
| <i>Drug-induced</i>                                 |   |
| Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors         | Tenofovir, Adefovir   |
| Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors         | Didanosine, Lamivudine, Stavudine   |
| Anticancer drugs                                    | Ifosfamide, Oxaplatin, Cisplatin,   |
| Anti-convulsant drugs                               | Valproic acid   |
| Antibiotics, and                                    | Aminoglycosides, expired tetracyclines  |
| Antivirals  | Cidofovir   |
| Others  | Streptozocin  |
| <i>Miscellaneous conditions</i>                     |   |
| Heavy Metals  | Lead, Cadmium, Mercury, Copper  |
| Vitamin D deficiency                                |   |
| Multiple myeloma                                    |   |
| Amyloidosis   |   |
| Renal transplantation                               |   |
| Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria                 |   |
| Aristolochic acid (Chinese herb nephropathy)        |   |
| Fumaric acid  |   |
| Suramin   |   |
| Paraquat  |   |
| L-Lysine and L-arginine                             |   |
| Tubulo-interstitial nephritis                       |   |
| Membranous nephropathy with anti-tubular antibodies |   |

**AUTEUR : Nom : VASSEUR**

**Prénom : Anne-Sophie**

**Date de Soutenance : 22 Avril 2016**

**Titre de la Thèse : « SYNDROME DE FANCONI DANS LA TUBULOPATHIE PROXIMALE LIEE AUX CHAINES LEGERES : A PROPOS DE 9 CAS.»**

**Thèse - Médecine - Lille 2016**

**Cadre de classement : Néphrologie / Métabolique**

**DES + spécialité : Néphrologie**

**Mots-clés : Tubulopathie proximale liée aux chaînes légères, syndrome de Fanconi, cristaux intracytoplasmiques, fonction tubulaire proximale.**

**Contexte :** La tubulopathie proximale liée aux chaînes légères (LCPT) est une cause commune de syndrome de Fanconi (SF). L'objectif de ce travail est de préciser les caractéristiques phénotypiques des LCPT au sein de notre population et d'évaluer l'évolution néphrologique avec analyse de la fonction tubulaire proximale, et hématologique.

**Méthode :** Nous avons mené une étude rétrospective multicentrique regroupant des patients ayant présenté un SF dans un contexte de gammopathie monoclonale avec un diagnostic de LCPT à la PBR, entre 2010 et 2016.

**Résultats :** 9 patients ont été inclus, majoritairement de sexe féminin (67%), âgés de 42 à 68 ans, consultant essentiellement pour insuffisance rénale chronique (67%). Tous présentent une gammopathie monoclonale à chaînes légères K avec diagnostic de MM à la BOM, compliqué de lésions osseuses chez 44% des patients. La créatininémie médiane est de 14 mg/L [8,7 ; 16,2]. Les désordres métaboliques caractéristiques sont l'hypophosphatémie (89%), la baisse des bicarbonates plasmatiques (89%), l'hypouricémie (89%), l'amino-acidurie (78%), et la glycosurie (75%). Tous les patients présentent à la PBR une atteinte tubulaire proximale caractérisée par la présence (67%) ou l'absence (33%) d'inclusions cytoplasmiques. Une positivité de l'anticorps anti-chaînes légères K est retrouvée au niveau du cytoplasme des cellules tubulaires. La créatininémie médiane est de 15,9 mg/L [9,0 ; 35,0] au dernier suivi avec, pour 6 patients sur 7, une maladie hématologique stable. Concernant l'évolution métabolique, la bicarbonatémie est le premier paramètre à se normaliser alors que des anomalies de la réabsorption du phosphate et de l'excrétion d'acide urique persistent, leur correction survenant à distance de la rémission hématologique. Lors de la récurrence, les premières modifications sont la diminution du TmP/DFG et l'augmentation de l'EF (AU) aboutissant à une hypophosphatémie et à une hypouricémie alors que la bicarbonatémie reste normale.

**Conclusion :** La tubulopathie proximale liée aux chaînes légères représente donc un challenge diagnostique devant faire rechercher un myélome. Elle constitue un point d'appel dont le SF est un élément clé. Le suivi de ce SF doit d'ailleurs faire partie intégrante du suivi du patient notamment à l'heure des progrès thérapeutiques, avec une évolution en parallèle de la maladie hématologique.

**Composition du Jury :**

**Président : Monsieur le Pr C. NOEL**

**Asseseurs : Monsieur le Pr M. HAZZAN, Madame le Pr M.-C. COPIN, Monsieur le Dr P. BATAILLE**

**Directeur de thèse : Monsieur le Dr R. MESBAH**