

**UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER**  
**FACULTÉS DE MÉDECINE**

---

ANNÉE 2017

2017 TOU3 1563

**THÈSE**

**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement

par

**Hélène EL HACHEM**

Le 06 SEPTEMBRE 2017

**EFFICACITE ET TOLERANCE DE L'ASSOCIATION  
RITUXIMAB-BENDAMUSTINE AU COURS DES  
COMPLICATIONS RENALES DES HEMOPATHIES  
LYMPHOIDES B INDOLENTES**

Directeur de thèse : Dr Stanislas FAGUER

**JURY**

Monsieur le Professeur Dominique CHAUVEAU  
Monsieur le Professeur Nassim KAMAR  
Monsieur le Professeur Loïc YSEBAERT  
Monsieur le Docteur David RIBES  
Madame le Docteur Inès FERRANDIZ  
Monsieur le Docteur Stanislas FAGUER

Président  
Assesseur  
Assesseur  
Assesseur  
Suppléant  
Membre invité



**A Monsieur le Professeur Dominique Chauveau**

*Président du Jury, Professeur des universités, Praticien hospitalier*

Vous me faites l'honneur de siéger dans mon jury de thèse et de juger ce travail.

J'ai pu, grâce à votre enseignement, bénéficier d'une formation de qualité, apprendre et développer la pratique de la néphrologie clinique.

Je vous remercie pour votre accueil au sein du service de néphrologie, pour votre bienveillance et votre soutien.

Veillez recevoir l'expression de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

**A Monsieur le Docteur Stanislas Faguer,**

*Directeur de thèse, Maître de conférences des universités, Praticien hospitalier*

Tu as été mon tout premier chef de clinique et dès le début de mon internat tu as su m'encadrer et m'épauler. J'ai appris à travailler avec rigueur et toujours dans la bonne humeur. Grâce à toi j'ai su prendre confiance en moi et je t'en suis très reconnaissante.

Durant ces années, tu as su me guider dans de multiples projets, ton aide m'a été très précieuse.

Merci pour ta disponibilité, la confiance que tu m'as accordée et surtout ta patience... (On s'en tient au texte).

Je suis très fière de présenter ce travail aujourd'hui, à tes côtés.

**A Monsieur le Professeur Nassim Kamar**

*Professeur des Universités, Praticien hospitalier*

Tu me fais l'honneur de siéger dans mon jury de thèse.

Pendant mon cursus d'interne, j'ai eu le plaisir d'apprendre à tes côtés et de partager tes connaissances. Merci pour ton dynamisme, ta disponibilité et ton soutien.

Je te prie de bien vouloir trouver ici le témoignage de ma gratitude et de mon profond respect.

**A Monsieur le Docteur Loïc Ysebaert**

*Professeur des universités, Praticien hospitalier*

Tu me fais l'honneur de siéger dans mon jury de thèse.

Merci d'avoir participé à ce travail.

J'ai appris à tes côtés durant ce semestre en Hématologie, merci pour tes conseils et ta bonne humeur.

**A Monsieur le Docteur David Ribes**

*Praticien hospitalier*

Tu me fais l'honneur de siéger dans mon jury de thèse et je t'en remercie car sans toi je ne serai pas là aujourd'hui. C'est toi qui m'as donné l'envie de choisir la Néphrologie comme spécialité. Dès mes premiers pas en tant qu'externe, tu as su me passionner pour cette discipline grâce à cette capacité que tu as de transmettre ta passion pour ce métier. J'ai appris énormément à tes côtés.

Merci pour tout ce que tu m'as enseigné tout au long de mon cursus, merci pour ton soutien et pour la confiance que tu m'as accordée.

**A Madame le Docteur Inès Ferrandiz**

*Chef de clinique*

Merci d'avoir accepté de siéger dans mon jury. Je t'ai connu en tant qu'externe, puis on a été co-internes et enfin tu as été ma chef de clinique (un semestre mémorable) et aujourd'hui dans mon jury de thèse.

Merci pour tous ces moments heureux et ces fous rires partagés (dont une histoire avec un vélo...).

Merci d'avoir été là pendant tout ce temps et merci pour ton soutien.

### A ma famille :

**Mes parents**, merci de m'avoir supportée et soutenue pendant ces longues années d'études. Merci d'avoir toujours cru en moi. Je ne serai jamais arrivée jusqu'ici sans vous. MERCI

**Alexandra, ma sœur**, merci d'être là pour moi ma sister.

**Mes tantes « ampté » (Marie, Eptisam, Rita et Lisa), mes oncles « khalo » (Charles et Ingrid, Mazen et Tata Nanou, Ghassan et Connie)** merci pour votre soutien pendant toutes ces années.

**Mes cousins et cousines adorés (Patrick le Boss, Natha, Jade, Omar, Lina, Sany, Samar, Rami, Anthony et Lauren).**

**Mehdinou**, merci pour ces merveilleux moments passés à tes côtés et pour les nombreux à venir !! Une nouvelle vie va commencer très bientôt.

**Zahoua et Jean Marc, Djebriil, Chaffa et Hanna**, merci pour votre accueil dans votre famille et votre gentillesse.

### A mes amis :

**A Cyrillia**, on se connaît depuis maintenant presque 20ans... Les années passent mais notre amitié reste !! Merci d'avoir toujours été là pour moi ma Cici !!!

**A Marie-Chantalannn**, je sais qu'on va se retrouver d'ici peu.

- Mes amis de l'externat qui resteront à jamais :

**A Marie** (ma Femme, alias Tchang, alias Marie de Mariequentin), merci pour tes conseils et ta présence bienveillante pendant toutes ces années, il s'en est écoulé du temps depuis « dans la vallée oh oh »

**A Quentin** (Quentinou...alias Quentin de Mariequentin), merci pour ces fous rires (que j'adore), ces fiestas à Seignosse et pour tous ces bons moments !!

**A Lucile** (ma préférée), c'est du pétillant... Merci d'être toi, ne change rien ! C'est ça la vie Yéyé.

**A Margaux** (ma Bibich, alias Margal/Gomar qui aime les moules-frites), je ne suis pas shy et l'aventure avec toi c'est extra !!

**A Popi** (alias Narco), merci pour toutes ces années de rigolade, ta bonne humeur, ta folie, « hey ho hey ho Matelohhh »

**A Bebe**, merci pour ces moments de franche camaraderie et ça clignote ?

**A Julietta** (ma Juliettaaa), merci pour ta présence, tu es parfaite (surtout au Ramier). **A Nico**, le pro du karting.

**A Lucie** (ma poissonnière), merci pour ta voix sans pareille... et ces fous rires partagés, à **Patoche** pour ta bonne humeur matinale et merci à vous deux pour la construction de ma nouvelle chambre dans votre future demeure...

**A Anaïs** (chérie de mon cœur), on aura bien rigolé tout au long de cet internat, merci pour tes cascades (non truquées) et ton accent magique (Ikeaa).

**A Vincent** (Baleckk pour les intimes), ta voix de tête sur « on s'attache » restera gravée dans les annales !

**A Clément**, qui aime s'amuser avec de la neige sur des portes vitrées, en tout cas on aura bien rigolé ! **Amandine et Charlie** : allez on va à la plage ?!!

**A Alain**, l'athlète et le pêcheur..., à **Manu et Candice**, nos Strasbourgeois préférés, à **Barty** (alias Barthéline), à **Laurence, Lucas et Olivier**, à **Guiginou** (mon crotal), à **Elsa, Chloé, FloFlo et Popo**.

- A tous ceux que j'ai rencontrés pendant mon internat :

**A Antoine H.**, merci pour tout ce que tu m'as appris, pour tes conseils, ta grande patience pendant les visites et ta bonne humeur. **A Joëlle**, merci pour tout ce que tu m'as transmis, pour ton soutien et ta présence.

**Arnaud**, merci pour ta bonne humeur et ta facilité à trouver des surnoms et merci pour tout ce que tu m'as appris. **A Anne-Laure**, tu as été ma première co-interne on aura bien rigolé.

**A Laure, Marie-Béatrice, Laurence, Pauline, Olivier, Bruno** : merci à tous pour tout ce que vous avez su m'enseigner. Merci à tous pour ces cinq années.

**A Antoine D., Gaëlle, Emilie, Julie, Mélodie, David M., Olivier R.** : merci pour ces quelques années d'internat partagées, les connaissances que m'avez transmises, les rires, votre bonne humeur et l'exemple que vous avez su me donner.

**Aux internes de néphrologie:** Jimmy, Olivier M, Nelly, Ruben, Amandine, Damien et Céline, Nicolas, Eloïse, Morgane, Alexis, Béatrice, Mathilde, Clément, Julien, Chloé, Anna, Maéva, Joseph, Clotilde. Merci à tous pour ces magnifiques années et ces superbes moments en DU, en DES, au CUEN et pour les soirées entre futurs néphrologues.

**A Anne et Sarah**, merci pour ce super semestre !

**A Camille**, ma super Camille, semestre de folie en Gériatrie à tes côtés !

**A mes co-internes Tarbais** : Virginie, ma Chacroune (alias Hélène sucrée), Philippine, Nicolas, Minet, Samy (can you feel Samy El-fil) et tous les autres.

**A mes co-internes Auscitains** : Clémence, Edouardo, Estelle, Audrey, Juliette, Marina, Camille P., Joris, Jérémy, François, Yann et tous les autres.

### **Aux membres des autres services dans lesquels j'ai eu le plaisir de poursuivre ma formation :**

**Dr Hemery** et à l'ensemble de l'équipe de néphrologie du centre hospitalier de Tarbes.

**Dr Oberic, Dr Tavitian, Dr Borel, Dr Huynh**, au **Dr Roussel** et à l'ensemble de l'équipe d'Hématologie de Toulouse.

**Dr Balardy**, au **Dr Gaudin** et à toute l'équipe de Gériatrie-Médecine Interne, secteur B.

**Valérie, Marion, Audrey, Ben, Marie, Julie, Joost** et à toute l'équipe 12 de l'Inserm.

**Et enfin à l'ensemble de l'équipe paramédicale du DNTO, la néphrologie 31, l'UTO1, l'UTO2, l'UTO3, la dialyse aigue et la dialyse chronique.**

Merci pour tout ce que vous m'avez appris, merci de nous permettre de travailler en équipe.

Vous êtes géniaux, merci !

# Table des matières

<b>Table des matières</b> .....	<b>1</b>
<b>Table des illustrations</b> .....	<b>2</b>
<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>3</b>
<b>1) Introduction</b> .....	<b>4</b>
1.1) Les lymphomes B indolents non hodgkiniens (LNHi B).....	4
1.2) Atteintes rénales et LNHi B indolents .....	5
1.3) Prise en charge thérapeutique .....	6
1.3.1- Traitement des LNHi B.....	7
1.3.2- Traitement des néphropathies associées aux LNHi B.....	8
<b>2) Matériels et Méthodes</b> .....	<b>11</b>
2.1) Critères d'inclusion .....	11
2.2) Critères de jugement .....	12
2.3) Analyses statistiques .....	13
<b>3) Résultats</b> .....	<b>14</b>
3.1) Présentation rénale .....	14
3.1.1-Concernant les patients avec une présentation glomérulaire (12 patients) .....	14
3.1.2-Concernant les patients avec une présentation tubulo-interstitielle (8 patients).....	15
3.2) Présentation hématologique .....	15
3.3) Réponse au traitement.....	19
3.3.1-Concernant le schéma thérapeutique.....	19
3.3.2- Concernant la réponse hématologique .....	19
3.3.3- Concernant la réponse néphrologique.....	20
3.3.4- Suivi à moyen terme .....	23
3.3.5- Tolérance du traitement .....	24
<b>4) Discussion</b> .....	<b>25</b>
<b>Conclusion</b> .....	<b>28</b>
<b>Références</b> .....	<b>29</b>

# Table des illustrations

## Figures

<b>Figure 1 :</b> Résultats en microscopie optique .....	18
<b>Figure 2 :</b> Réponse rénale: évolution du DFGe et de la protéinurie.....	21

## Tableaux

### **Tableau 1:**

Caractéristiques des 20 patients avec une néphropathie secondaire à un LNHi B. .... 17

### **Tableau 2 :**

Caractéristiques hématologiques et rénales, prise en charge thérapeutique et devenir des 20 patients avec néphropathies liées à un LNHi B, traités par l'association Rituximab-Bendamustine ..... 22

# Liste des abréviations

<b>BGSA</b>	Biopsie des Glandes Salivaires Accessoires
<b>DFGe</b>	Débit de Filtration Glomérulaire estimé
<b>GNMP</b>	Glomérulonéphrite Membrano-Proliférative
<b>GNRP</b>	Glomérulonéphrite Rapidement Progressive
<b>HSF</b>	Hyalinose Segmentaire et Focale
<b>Ig</b>	Immunoglobuline
<b>LBM</b>	Lymphocytose B Monoclonale
<b>LF</b>	Lymphome Folliculaire
<b>LGM</b>	Lésion Glomérulaire Minimale
<b>LLC</b>	Leucémie Lymphoïde Chronique
<b>LLP</b>	Lymphome Lympho-plasmocytaire
<b>LM</b>	Lymphome du Manteau
<b>LNHi B</b>	Lymphome B indolent Non Hodgkinien
<b>LZM</b>	Lymphome de la Zone Marginale
<b>RCD</b>	Rituximab-Cyclophosphamide-Dexaméthasone
<b>RCHOP</b>	Rituximab-Cyclophosphamide-Hydroxy-doxorubicine-Oncovin-Prednisone



## **1) Introduction**

Les lymphomes non Hodgkiniens B (LNH B) correspondent à une prolifération clonale de cellules lymphocytaires B bloquées à un de leurs stades de développement. Une atteinte rénale (glomérulaire et/ou tubulaire), associée ou non à une insuffisance rénale, peut compliquer l'évolution d'un LNH-B ou être le mode de découverte de l'hémopathie.

Les manifestations rénales associées aux LNH-B sont variées :

- Des phénomènes directs d'envahissement de l'hémopathie
- Des phénomènes indirects
- Une toxicité rénale directe ou indirecte des immunochimiothérapies (syndrome de lyse, drogues néphrotoxiques)

De plus, ces manifestations rénales peuvent également être intriquées et ainsi compliquer la prise en charge thérapeutique des hémopathies malignes. En particulier, la toxicité hématologique de certaines molécules et le risque infectieux qui en découle, incite habituellement à adapter les doses d'immunochimiothérapie au degré d'insuffisance rénale, avec le risque de sous-traiter l'hémopathie. A l'extrême, certaines molécules peuvent être contre-indiquées. A titre d'exemple, un débit de filtration glomérulaire estimé par la méthode du MDRD inférieur à 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> est significativement associé à un moins bon pronostic chez les patients âgés présentant une leucémie lymphoïde chronique [1].

### **1.1) Les lymphomes B indolents non hodgkiniens (LNHi B)**

Les LNH B indolents (de faible grade de malignité) sont un groupe hétérogène d'hémopathies [2]. Ils se caractérisent par un pronostic relativement bon, des symptômes généraux inconstants et peu sévères (altération de l'état général, fièvre). Ils présentent un profil chronique, lentement évolutif (habituellement plusieurs mois voire années). On regroupe sous le terme LNH-B indolents plusieurs pathologies (en accord avec la classification OMS des hémopathies malignes de 2016) [2] [3] :

- Les lymphomes B dérivant des cellules B pré-centres germinatifs : lymphocytose B monoclonale (LBM), lymphome lymphocytaire et leucémie lymphoïde chronique (LLC) (sous types les plus fréquents, représentant 19% des LNH)
- Les lymphomes dérivant des cellules B des centres germinatifs : c'est le cas des lymphomes folliculaires (LF), 2<sup>ème</sup> par ordre de fréquence parmi les LNH (12%)
- Les lymphomes dérivant des cellules B de la zone du manteau : lymphome du manteau (LM) dans sa forme lentement évolutive (car il en existe différents sous-types se traduisant par des manifestations clinico-pathologiques et des formes évolutives différentes : lentement évolutives ou formes agressives leucémiques)

- Les lymphomes dérivant des cellules B de la zone marginale (ganglionnaires ou extra-ganglionnaires) : lymphome de la zone marginale (LZM) et lymphome du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT) de localisation ORL ou digestive.
- Les lymphomes B dérivant des cellules B post-centres germinatifs : lymphome lymphoplasmocytaire (LLP) ou également appelé macroglobulinémie de Waldenström (MW).

Il est important de bien distinguer les différents sous-groupes de LNHi B. En effet, même si les manifestations cliniques sont peu spécifiques d'un sous-groupe à l'autre, ils diffèrent par leur présentation anatomo-pathologique, leur pathogénie et donc leur stratégie thérapeutique. Les manifestations cliniques peuvent être secondaires à l'infiltration du LNHi B avec apparition par exemple d'adénopathies (atteinte ganglionnaire sus et/ou sous diaphragmatique) voire une atteinte viscérale (foie, poumon) ou médullaire. Ces manifestations cliniques peuvent également être secondaires aux dépôts ou à l'activité d'une Immunoglobuline (Ig) monoclonale (complète ou tronquée) et/ou d'une cryoglobuline. Les hémopathies avec production d'une Ig monoclonale peuvent induire une maladie systémique caractérisée par des dépôts de chaîne d'Ig monoclonale (complète ou tronquée) dans des organes variés conduisant à des manifestations cliniques diverses. Le rein constitue un des principaux organes exposés en raison de son rôle de filtre de l'organisme.

### **1.2) Atteintes rénales et LNH B indolents**

Une atteinte rénale (glomérulaire et/ou tubulo-interstitielle) peut compliquer l'évolution d'un LNHi B. L'apparition d'une insuffisance rénale (associée ou non à un syndrome glomérulaire) peut ainsi être le mode de découverte de l'hémopathie.

Parmi les LNHi B, la LLC est la plus pourvoyeuse de complication rénale (40%) [4].

Les manifestations rénales secondaires à un LNHi B peuvent être de différents types et parfois même intriquées.

On retrouve des effets directs et indirects de l'hémopathie sur le rein [5] [6] :

- Des phénomènes directs d'envahissement
  - Infiltration interstitielle spécifique (néphropathie interstitielle)
  - Compression urétérale (adénopathie, infiltration rétro-péritonéale) compliquée d'insuffisance rénale obstructive
- Des effets indirects
  - glomérulopathie par dépôts d'immunoglobuline (Ig) monoclonale complète ou tronquée et/ou cryoglobulinémie (glomérulonéphrite cryoglobulinémique, glomérulonéphrite membrano-proliférative (GNMP), amylose AL ou AH/AL, glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM))
  - glomérulopathie sans dépôts d'Ig avec possiblement un mécanisme auto-immun induit par la cellule lymphomateuse qui est responsable de l'atteinte rénale (vascularite, hyalinose segmentaire et focale (HSF), lésion glomérulaire minime (LGM))

- tubulopathie (tubulopathie proximale avec syndrome de Fanconi sur toxicité de la chaîne légère)

Les mécanismes moléculaires précis aboutissant au développement des glomérulopathies listées ci-dessus demeurent incertains mais une distinction peut être faite entre les glomérulopathies à dépôts d'immunoglobulines (GEM, GNMP, cryoglobulinémies) et les glomérulopathies avec peu ou pas de dépôts (vascularite, LGM, HSF).

Le spectre des maladies rénales en lien avec une hémopathie lymphoïde B s'est donc considérablement étendu. Les présentations histologiques sont très variées et hétérogènes et la réalisation d'une ponction biopsie rénale est indispensable pour préciser le diagnostic et confirmer l'indication « rénale » d'un traitement de l'hémopathie.

Dans une étude analysant les atteintes rénales (prouvées par biopsie rénale) secondaires à des lymphomes non Hodgkiniens [4], la néphropathie interstitielle (infiltration lymphomateuse) tient une place importante puisque sur les 20 patients inclus, 40% avaient des lésions rénales d'infiltration lymphomateuse. Dans la seule grande étude rétrospective de la littérature [7], sur 700 patients porteurs de lymphome B non hodgkinien, 10% avaient une atteinte rénale. La défaillance rénale la plus fréquente était la conséquence directe de l'hémopathie avec l'infiltration interstitielle rénale par le clone (27%) puis les complications liées au traitement (21%). Dans les atteintes glomérulaires (10%) les plus fréquentes étaient la glomérulonéphrite membrano-proliférative (GNMP) puis la glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM).

Concernant la LLC, la principale atteinte glomérulaire était la GNMP (revue de la littérature reprenant 42 patients avec LLC) [7].

La présentation clinique des néphropathies (glomérulaires et/ou tubulo-interstitielles) secondaires à un LNHi reste assez diversifiée et reflète en cela leur hétérogénéité histologique. Les manifestations cliniques peuvent aller de la simple protéinurie ou hématurie microscopique isolée, au syndrome néphrotique voire même au tableau de glomérulonéphrite rapidement progressive (GNRP). C'est le cas par exemple des glomérulonéphrites cryoglobulinémiques qui se présentent fréquemment avec une insuffisance rénale, pouvant conduire à une GNRP. Dans l'étude de Li [4] portant sur 20 cas de LNHi avec atteinte rénale, tous les patients étaient porteurs d'une protéinurie (dont six avec un syndrome néphrotique) et quinze avaient une insuffisance rénale sévère (DFG < 60ml/min).

### **1.3) Prise en charge thérapeutique**

Les données concernant le traitement des néphropathies associées aux hémopathies B indolentes sont particulièrement éparses et confuses en raison de la description fréquente de cas isolés ou d'études rétrospectives [8] [9] ou d'études visant principalement à décrire l'histologie et la présentation clinique de ces néphropathies. Ces séries incluent à la fois des patients avec dyscrasie plasmocytaire et des patients avec hémopathie lymphoïde B, avec des traitements et des pronostics très différents. En particulier, aucune étude prospective n'a à ce jour évalué l'efficacité et la tolérance d'un schéma thérapeutique spécifique ciblant

l'hémopathie pour traiter ses conséquences rénales.

### 1.3.1- Traitement des LNHi B

Classiquement, en l'absence d'indication hématologique (anémie, thrombopénie), signes généraux sévères et/ou masse ganglionnaire volumineuse, une simple surveillance est préconisée [10]. Si un traitement doit être initié, celui-ci repose sur une chimiothérapie combinée à base de Rituximab. Les cellules lymphomateuses B exprimant le CD20, l'utilisation de cet anticorps monoclonal anti-CD20 a permis d'améliorer le pronostic des patients porteurs de LNH B. Dans les études de suivi, l'utilisation du Rituximab combinée à d'autres chimiothérapies (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone : CHOP) a montré non seulement un taux de rémission élevé mais aussi une plus longue période sans progression de la maladie [11] [12]. Le Rituximab peut être aussi associé à la Fludarabine (agent antimétabolite) qui est souvent utilisée en première ou deuxième ligne dans le traitement des hémopathies lymphoïdes de bas grade (particulièrement LLC, LF et LLP). Cette molécule étant principalement éliminée par voie rénale (60%), des adaptations posologiques sont nécessaires chez les patients présentant une altération de la fonction rénale au risque de sous-traiter l'hémopathie [13]. La combinaison Rituximab et Cyclophosphamide (agent alkylant) est également fréquemment utilisée dans le traitement des LNHi B, mais pose aussi le problème de l'élimination du Cyclophosphamide par voie rénale [14]. L'association Rituximab-Fludarabine-Cyclophosphamide est considérée à l'heure actuelle comme le traitement de choix dans la LLC en termes de taux de rémission et de survie sans progression de la maladie [15]. Chez les patients avec LLC et cytopénies auto-immunes, un traitement par une association Rituximab-Cyclophosphamide-Dexaméthasone (RCD) est utilisé et permet de cibler à la fois le clone malin et les manifestations auto-immunes avec un rapport bénéfique/risque favorable et un taux de réponse global à 89.5% [16].

L'utilisation de ces molécules (comme la Fludarabine ou le Cyclophosphamide) dans le traitement des LNHi B avec atteinte rénale est rendue difficile par leur élimination rénale. En l'absence d'abaque, la diminution arbitraire des posologies de Fludarabine ou de Cyclophosphamide expose à un risque de sous-traiter l'hémopathie sous-jacente.

Plus récemment, un autre agent alkylant a émergé dans le traitement (en première ou deuxième ligne) des hémopathies lymphoïdes de bas grade : la Bendamustine. Molécule unique avec une structure bi-fonctionnelle lui conférant à la fois des propriétés alkylantes et antimétabolites, elle est responsable de lésions plus extensives et plus durables de l'ADN par rapport aux autres agents alkylants (avec des mécanismes de réparation différents de l'ADN), c'est pourquoi elle est souvent utilisée en cas de non réponse à une autre molécule alkylante. Un autre avantage intéressant de cette molécule est qu'elle est très peu éliminée par voie rénale. Enfin, la Bendamustine a déjà fait la preuve de son efficacité dans les LNHi-B (progression/rechute LF, LLP, LLC et LZM) en association avec le Rituximab (action synergique) [17] [18]. Une étude de Rummel et coll. (groupe d'étude des lymphomes indolents) [19] a étudié l'association Bendamustine (90 mg/m<sup>2</sup> jour 1 et 2) et Rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>) toutes les 4 semaines pendant 4 cycles chez 63 patients avec LNHi B réfractaires (1/3)

ou en rechute après une ou plusieurs lignes de traitement (les 2/3 des patients n'avaient reçu qu'une seule ligne de traitement auparavant, le plus souvent CHOP). Le taux de réponse global était de 90% avec 60% de rémission complète. Ces résultats ont été confirmés par une étude américaine portant sur 66 patients [20] : le taux de réponse global était de 92% avec 41% de rémission complète. A noter que les patients pouvaient avoir reçu dans cette étude un premier traitement par Rituximab. Chez ces patients le taux de réponse global était un peu plus bas à 86% (dont 35% de rémission complète) mais cette différence était non significative. Ainsi l'efficacité de l'association Rituximab-Bendamustine dans le traitement des LNHi B réfractaires ou en rechute est reconnue.

Le groupe d'étude des lymphomes indolents a également étudié l'efficacité de cette association dans le traitement des LNHi B en première ligne, notamment dans une étude randomisée de non infériorité (versus un traitement standard par R-CHOP). La survie sans progression à 45 mois et le pourcentage de rémission complète (pour tous les types histologiques sauf le LZM) étaient significativement plus importants dans le bras Rituximab-Bendamustine (261 patients) que dans le bras R-CHOP (253 patients) [21].

Enfin la tolérance de ce schéma thérapeutique était bonne. Les deux effets indésirables les plus fréquents étaient la myélotoxicité (leucopénie 16%, thrombopénie 3%, grade 3 et 4 dans l'étude de Rummel et coll. [19] versus respectivement 36% et 9% dans l'étude de Robinson et coll. [20]), et les infections opportunistes.

La reconstitution du pool lymphocytaire est altérée chez les patients traités par Rituximab-Bendamustine au moins pendant les sept à neuf mois suivant le traitement [22], rendant nécessaire le maintien d'une prophylaxie anti-infectieuse au long cours.

Finalement, de nouvelles molécules sont de plus en plus utilisées dans le traitement des LNHi B en rechute ou réfractaire, par exemple l'Ibrutinib (un inhibiteur de tyrosine kinase Bruton) et l'idelalisib (inhibiteur phosphatidylinositol-3-kinase) [23].

### 1.3.2- Traitement des néphropathies associées aux LNHi B

Les données concernant le traitement des néphropathies associées aux LNHi B indolents sont particulièrement éparpillées et aucune étude prospective n'a à ce jour évalué l'efficacité et la tolérance d'un schéma thérapeutique spécifique et homogène ciblant l'hémopathie pour traiter ses conséquences rénales.

Le traitement de ces néphropathies peut se diviser en deux aspects : un traitement symptomatique et un traitement étiologique.

Le traitement symptomatique repose par exemple sur la prise en charge d'un syndrome néphrotique (et de ces complications) avec le respect des règles hygiéno-diététiques, le recours aux diurétiques et/ou à un traitement antihypertenseur.

Le traitement étiologique a pour objectif de cibler l'hémopathie afin d'obtenir une réponse rénale prolongée. Il pose surtout un problème dans les formes glomérulaires. En effet, dans les formes interstitielles (phénomène direct d'envahissement de l'hémopathie), l'indication de

traiter l'hémopathie ne se pose pas puisqu'en général le diagnostic est fait rapidement et les patients sont symptomatiques suites aux complications liées à l'infiltration (douleurs lombaires par exemple).

Dans les formes glomérulaires, notamment sans dépôts d'Ig, l'indication à débiter un traitement par immunochimiothérapie peut être plus incertaine. En effet, d'une part les mécanismes physiopathologiques sous-jacents demeurent largement méconnus, et d'autre part l'atteinte hématologique peut être au stade où une simple surveillance est préconisée. Une corticothérapie seule peut être initiée dans le cadre du traitement néphrologique (par exemple LGM satellite d'une lymphocytose B monoclonale) mais au risque de s'exposer à une rechute précoce à l'arrêt du traitement (en raison de la persistance de l'hémopathie causale) et de s'exposer aux conséquences d'un traitement au long cours par corticoïdes notamment chez des sujets de plus en plus âgés (diabète, infections...).

Concernant les glomérulopathies à dépôts d'immunoglobulines, le Groupe International de Recherche « Rein et Gammopathie monoclonale » a récemment proposé des recommandations pour uniformiser et codifier la prise en charge diagnostique [24] et thérapeutique des gammopathies monoclonales avec signification rénale. En 2013, ce groupe a défini le concept de MGRS (Monoclonal Gammopathy of Renal Significance) [25]. Ce terme doit désormais être utilisé devant les atteintes rénales liées spécifiquement aux gammopathies monoclonales. Ce concept permet de souligner pour la première fois le rôle direct de l'Ig monoclonale (sécrétée par le clone B) sur le rein. En conséquence, un diagnostic hématologique précis et un traitement spécifique ciblant le clone B seront nécessaires, même en l'absence d'indication 'hématologique' à débiter une immunochimiothérapie. L'initiation rapide d'un traitement spécifique permettra essentiellement de prévenir la détérioration rénale. A la lecture attentive de ces recommandations, on peut noter que les propositions faites pour les situations de dyscrasie plasmocytaire sont basées sur des études de cohorte relativement large, tandis que les données concernant les hémopathies lymphoïdes sont largement empiriques.

**On peut toutefois rappeler le message central de ces recommandations : quel que soit l'histologie rénale, l'amélioration du pronostic rénal passe par l'identification et la caractérisation précise de la maladie hématologique permettant un traitement ciblé efficace. Le choix des molécules utilisées devra tenir compte d'une part des recommandations actuelles dans le traitement des LNHi B, mais aussi des propriétés pharmacocinétiques (notamment les voies d'élimination du produit) afin de privilégier celles à élimination non rénale.**

Dans le cas des LNHi B indolents, les études de suivi ont montré que l'utilisation du Rituximab (combinée à d'autres molécules notamment un agent alkylant) permettait l'obtention d'un taux de rémission élevé et d'une plus longue période sans progression de la maladie [11] [12]. L'efficacité de l'association Rituximab-Bendamustine dans le traitement des LNHi B réfractaires ou en rechute a également été confirmée dans plusieurs études [19] [20] avec une bonne réponse hématologique mais aussi dans le traitement des LNHi B en première ligne [21]. L'avantage de l'utilisation de cette molécule dans le traitement des néphropathies secondaires aux LNHi B est qu'elle est très peu éliminée par voie rénale et peut

donc être utilisée sans adaptation posologique chez les patients avec une altération de la fonction rénale [18]. Il n'existe pas à ce jour d'étude prospective analysant l'efficacité d'un traitement homogène par Rituximab-Bendamustine chez les patients avec LNHi B et atteintes rénales secondaires.

Récemment, une étude a analysé pour la première fois (de manière rétrospective) chez 14 patients un traitement homogène par Rituximab-Cyclophosphamide-Dexaméthasone (RCD) dans les glomérulonéphrites à dépôts monoclonaux associées aux lymphomes non hodgkiniens B [26]. Deux enseignements peuvent être soulignés : (1) le schéma RCD est particulièrement efficace pour obtenir une rémission complète hématologique et rénale (de l'ordre de 63%) et (2) le schéma RCD est relativement bien toléré mais se complique principalement de pneumopathie (21% des patients ont présenté une infection bactérienne), en particulier chez les patients ayant reçu une corticothérapie orale continue associée en raison de leur atteinte rénale (prolifération extra-capillaire). Dès lors, les possibilités d'optimisation du traitement sont de deux ordres : minimiser (voir s'affranchir de) la corticothérapie et utiliser un alkylant mieux toléré chez le patient présentant une insuffisance rénale. La bendamustine revêt donc une place de choix dans ce traitement.

Un schéma de type Rituximab-Bendamustine (approuvé dans le traitement des LNHi B) présente donc plusieurs avantages : ne pas inclure de corticostéroïdes (intérêt chez les patients diabétiques avec des comorbidités, réduction du risque d'infections), d'être particulièrement bien toléré et d'induire une rémission prolongée [21].

**Dans cette étude prospective, monocentrique, observationnelle, ayant inclut 20 patients nous avons souhaité préciser l'efficacité et la tolérance de l'association Rituximab-Bendamustine avec épargne cortisonique dans le traitement des néphropathies associées aux hémopathies lymphoïdes B de bas grade (forme glomérulaire et/ou tubulo-interstitielle).**

## **2) Matériels et Méthodes**

Dans cette étude prospective monocentrique, observationnelle et non interventionnelle, nous avons inclus 20 patients avec néphropathies glomérulaires et/ou tubulo-interstitielles secondaires à un LNHi B entre Mai 2013 et Décembre 2016 au sein du Département de Néphrologie et Transplantation Rénale CHU Rangueil (Toulouse, France). Une équipe pluridisciplinaire, incluant des hématologistes ont approuvé tous les traitements administrés. L'étude a été approuvée par le comité d'éthique régional (comité d'éthique régional du CHU de Toulouse, n° 76-1014).

### **2.1) Critères d'inclusion**

Pour être inclus dans cette étude, les patients devaient satisfaire aux deux critères d'inclusions suivants :

- 1 : un diagnostic d'hémopathie lymphoïde B de bas grade (LBM, LLC, LF, LZM, LLP, LM) défini en fonction des critères standards (biopsie de moelle osseuse et/ou myélogramme, avec immunohistochimie, cytométrie en flux, biologie moléculaire pour la détection du clone B).  
Les patients souffrant de dyscrasies plasmocytaires (MGUS, myélome) ont été exclus de cette étude.
- 2 : la présence d'une atteinte rénale spécifique confirmée par une biopsie rénale : atteinte interstitielle avec infiltration clonale lymphomateuse (affirmée par l'immunohistochimie ou la recherche de clonalité par biologie moléculaire) et/ou atteinte glomérulaire avec dépôts monotypiques d'une Ig monoclonale complète ou tronquée (c'est-à-dire dépôts isolés de chaînes légères k ou  $\lambda$  : amylose AL, maladie à dépôts de chaînes légères ; dépôts isolés de chaînes lourdes : maladie à dépôts de chaînes lourdes; dépôts monotypiques de chaînes lourdes et chaînes légères ; ou glomérulonéphrite proliférative avec dépôts d'Ig monoclonale) ou atteinte glomérulaire sans dépôts (LGM ; HSF).

Les patients inclus ont ensuite tous été traités par l'association Rituximab-Bendamustine en suivant le schéma thérapeutique suivant :

- 6 cycles de 28 jours, avec Rituximab  $375 \text{ mg/m}^2$  par voie intraveineuse à J1 ( $500 \text{ mg/m}^2$  de C2J1 à C6J1 pour les LLC) et Bendamustine  $90 \text{ mg/m}^2$  par voie intraveineuse à J1 et J2 (pour les 6 cycles).
- Le recours à une corticothérapie orale (prednisone  $1 \text{ mg/kg/j}$  à doses décroissantes, pour une durée maximale de 4 semaines) était laissé à l'appréciation du néphrologue en charge du malade et était principalement réservé aux formes graves (critères histologiques : prolifération extra-capillaire, prolifération endocapillaire exsudative ou infiltration inflammatoire interstitielle non clonale sévère).
- Prophylaxie anti-infectieuse systématique par Amoxicilline, Bactrim et Zelitrex.



Pour caractériser la monoclonalité des cellules B dans la moelle osseuse et le sang périphérique, les techniques suivantes ont été utilisées : la cytométrie en flux (pour évaluer l'expression de CD3, CD5, CD19, CD45, et  $\lambda / k$  en surface) et l'amplification par PCR quantitative du locus IgH issus de l'ADN des cellules mononuclées issues du sang périphérique et de la biopsie ostéo-médullaire.

L'âge du patient se réfère à l'âge lors de l'admission.

Les taux anormaux de chaînes légères libres (CL) ont été définis par un rapport  $\lambda / k$  sérique inférieur à 0,26 ou supérieur à 1,65. La présence d'une Ig monoclonale a été recherchée dans le sérum des patients (électrophorèse et immunofixation). La recherche d'une hématurie et d'une leucocyturie ont été réalisées sur cytologie urinaire. La protéinurie a été évaluée grâce au rapport protéinurie/créatininurie sur échantillon urinaire. Le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) a été calculé selon la formule MDRD simplifiée, l'insuffisance rénale étant définie par un DFG  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Chez les patients nécessitant une hémodialyse, le DFG a été fixé arbitrairement à 0 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Les analyses histologiques rénales associaient une étude en microscopie optique (Hématoxyline-Eosine, acide périodique de Schiff, trichrome de Masson, Rouge Congo et coloration de Jones) et une étude en immunofluorescence (section de coupes de 3  $\mu$ m marquées par des anticorps anti-IgG, IgA, IgM, C3, C1q, CD3, CD19,  $\lambda$  et k).

## **2.2) Critères de jugement**

Les critères de jugement principaux sont l'évaluation de l'efficacité de l'association Rituximab-Bendamustine (par l'analyse de l'obtention d'une rémission hématologique et rénale) et l'évaluation de la tolérance de ce traitement.

- Rémission hématologique (clinique et biologique) : disparition d'une organomégalie (adénopathies, splénomégalie, hépatomégalie) à la palpation (confirmée par tomodensitométrie), un hémogramme normal (lymphocytose  $< 5$  G/l si les lymphocytes étaient supérieurs à 5 G/l, hémoglobine  $> 10$  g/dl, plaquettes  $> 100$  G/l), l'absence de pic monoclonal détectable dans le sérum si le pic était présent au diagnostic (et/ou normalisation du ratio sérique  $\lambda/k$ ) et disparition du clone lymphoïde B dans le sang et/ou la moelle (mesure de la maladie résiduelle par immunophénotypage lymphocytaire). Il n'a pas été réalisé de réévaluation médullaire systématique.
- Rémission rénale : protéinurie  $< 0.5$  g/g de créatininurie, absence d'hématurie et amélioration du DFGe  $> 15$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> chez les patients avec DFGe de base inférieur à 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. La réponse rénale partielle est définie par un DFGe stable ou amélioré, associée à une diminution de la protéinurie supérieure à 50%.
- Tolérance : épisodes infectieux (bactériens, viraux, parasitaires), neutropénie (grade 3 : PNN compris entre 1000/mm<sup>3</sup> et 500/mm<sup>3</sup> et grade 4 : PNN  $< 500$ /mm<sup>3</sup>), thrombopénie sévère (plaquettes  $< 50 000$ /mm<sup>3</sup>), anémie sévère (Hb  $< 8$  g/dl).

L'évaluation hématologique et rénale a été réalisée selon les règles habituelles de bonnes pratiques à savoir une évaluation de la réponse aux mois 1, 3, 6, 9 et 12.

### **2.3) Analyses statistiques**

Les variables continues étaient représentées par la médiane  $\pm$  écart interquartile et les variables nominales par le nombre absolu et le pourcentage. Les analyses univariées ont été effectuées à l'aide du test de Mann-Whitney ou du test one-way ANOVA en fonction du type de variable. Un  $p < 0,05$  était considéré statistiquement significatif. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel GraphPad Prism 6 (San Diego, Californie, USA).

### **3) Résultats**

Entre Mai 2013 et Décembre 2016, vingt patients avec une médiane d'âge de 70 ans [61 - 76] avec LNHi-B et néphropathies glomérulaires et/ou tubulo-interstitielles ont été inclus dans cette étude. Leurs principales caractéristiques démographiques, cliniques, biologiques et histologiques sont détaillées dans le **Tableau 1**.

#### **3.1) Présentation rénale**

A l'admission, 12 patients (60%) avaient une présentation glomérulaire (protéinurie composée d'albumine et/ou hématurie associée) et 8 patients (40%) une présentation tubulo-interstitielle.

##### **3.1.1-Concernant les patients avec une présentation glomérulaire (12 patients)**

Une protéinurie était présente chez 11 (92%) de ces patients avec un ratio protéinurie/créatininurie médian à 4.7 g/g [2.9 - 7] ; 8 (67%) avaient un syndrome néphrotique. Une hématurie était présente chez 7 (58%) de ces patients et 9 (75%) patients étaient porteurs d'une hypertension artérielle (récente (n=5) ou décompensée (n=4)).

Une patiente avait une hématurie, une hypertension artérielle et une insuffisance rénale aiguë sans protéinurie (cryoglobulinémie).

A l'admission, le DFGe médian était de 38 ml/min/1,73m<sup>2</sup> [24 - 59] avec une créatininémie médiane à 155 µmol/l [110 - 213] (versus un DFGe médian à 76 ml/min/1,73m<sup>2</sup> [67 - 86] et une créatininémie médiane à 88 µmol/l [73 - 98] avant le diagnostic rénal). A l'admission, dix patients (83%) avaient une insuffisance rénale avancée avec un DFG ≤ 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

L'analyse histologique, qui a portée sur 11 biopsies rénales et 1 biopsie des glandes salivaires accessoires (BGSA), a permis de caractériser précisément le type d'atteinte : glomérulonéphrite cryoglobulinémique (n = 5), amylose AL ou AL/AH (n = 4) (dont 1 a été diagnostiquée par la BGSA), lésions glomérulaires minimales (n = 2) et glomérulonéphrite membrano-proliférative (n = 1) (**Figure 1**).

Aucune prolifération extra-capillaire avec croissants n'a été observée. Il n'y avait pas d'infiltration interstitielle lymphomateuse associée sur les biopsies rénales.

On retrouvait la présence de dépôts monotypiques d'Ig (chaîne lourde et/ou chaîne légère) chez 6 patients, l'isotype était une IgM chez 5 patients (dont une sous la forme d'une amylose AH/AL IgM λ) et IgG chez 1 patient. Trois patients avaient par ailleurs une amylose AL avec dépôts monotypiques de type λ.

Des lésions de fibrose interstitielle sévères (> à 20%) étaient identifiées chez 1 patient, les autres patients n'avaient pas ou très peu de lésions de fibrose interstitielle (< 10%).

### 3.1.2-Concernant les patients avec une présentation tubulo-interstitielle (8 patients)

Quatre patients (50%) avaient une protéinurie tubulaire entre 0.5 g/g et 1 g/g (les autres patients n'avaient pas de protéinurie), 2 (25%) patients avaient une hématurie et 2 (25%) patients étaient porteurs d'une hypertension artérielle récente. Les patients avaient tous des reins de taille normale.

A l'admission, le DFGe médian était de 29 ml/min/1,73m<sup>2</sup> [21 - 38] avec une créatininémie médiane à 220 µmol/l [167 - 264] (versus un DFGe médian à 70 ml/min/1,73m<sup>2</sup> [60 - 79] avec une créatininémie médiane à 99 µmol/l [82 - 113] avant le diagnostic rénal). Tous les patients avaient une insuffisance rénale avancée avec un DFG ≤ 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

A noter, un patient avait un syndrome de Fanconi biologique rénal incomplet (hypophosphorémie, hypouricémie et hypokaliémie).

L'analyse histologique, qui a portée sur 7 biopsies rénales, a permis d'identifier des atteintes tubulo-interstitielles chez les 7 patients (un patient sur les huit avec présentation tubulo-interstitielle n'a pas pu être biopsié). Cinq patients avaient une néphropathie infiltrative lymphomateuse et 2 patients une tubulopathie sans infiltration (**Figure 1**). Enfin, un patient avec une infiltration lymphomateuse, présentait également des dépôts immuns (IgG λ) le long des membranes basales glomérulaires et tubulaires, sans contrepartie glomérulaire biologique. Des lésions de fibrose interstitielle modérée (≤ à 20%) étaient identifiées chez 2 patients, les autres patients n'avaient pas ou très peu de lésions de fibrose interstitielle (< 10%).

### 3.2) Présentation hématologique

Sept patients (35%) avaient une Leucémie lymphoïde chronique (stade de Binet A (n = 6) ou C (n = 1)), sept (35%) un lymphome lympho-plasmocytaire, cinq (25%) une lymphocytose B monoclonale et un (5%) un lymphome du manteau.

A noter, les 8 patients avec présentation tubulo-interstitielle étaient majoritairement porteurs d'une LLC (5/8). A l'inverse, un LLP et une LBM étaient retrouvés majoritairement chez les patients avec présentation glomérulaire (respectivement 6/12 et 4/12).

Un syndrome tumoral était présent chez treize patients (65%) (adénomégalias pour huit, et hépato-splénomégalie pour cinq). Le diagnostic de LNHi-B précédait le diagnostic de la néphropathie chez dix-neuf patients (95%), tandis que l'atteinte rénale précédait le diagnostic de LNHi B chez 1 patient. Quatre patients (20%) avaient reçu au moins une ligne de chimiothérapie avant l'inclusion (LLP (n = 3) et LM (n = 1)) : une ligne de chimiothérapie avant l'inclusion chez 3 patients (3 cures de melphalan-dectancyl pour un patient, 6 cures de RCD pour un autre patient et 7 cures de RCHOP pour le troisième patient) et deux lignes de traitement pour un patient avant l'inclusion (5 cures de RCHOP et 6 cures de Fludarabine-Cyclophosphamide-Rituximab).

### Dans le groupe des 12 patients avec présentation glomérulaire

Une Ig monoclonale circulante (complète et/ou tronquée) a été identifiée chez 10 patients

(isotype IgM chez 8 patients et IgG chez 2 patients). Pour les 4 patients avec une amylose AL : ils avaient tous une Ig monoclonale circulante de type IgM dont 2 associée à une chaîne légère circulante de type  $\lambda$ .

Une consommation du complément a été observée chez 4 patients, avec une consommation du C4 isolée (n = 2) ou combinée au C3. Une cryoglobuline était détectable chez 6 patients (type I [n = 1]; type II [n = 3]; type III [n = 2]). A noter, les sérologies VHB, VHC et VIH étaient négatives chez tous les patients.

Dans le groupe des 8 patients avec présentation tubulo-interstitielle

Une Ig monoclonale circulante (complète et/ou tronquée) a été identifiée chez 4 patients (IgG $\kappa$ , IgG (n = 2) et un patient avait 2 clones circulants [IgM $\kappa$  + IgG $\lambda$ ]).

Une cryoglobuline était détectable chez 2 patients (Type II [n = 1] ; type III [n = 1]) avec consommation du complément (C3 et C4) pour un des deux patients.

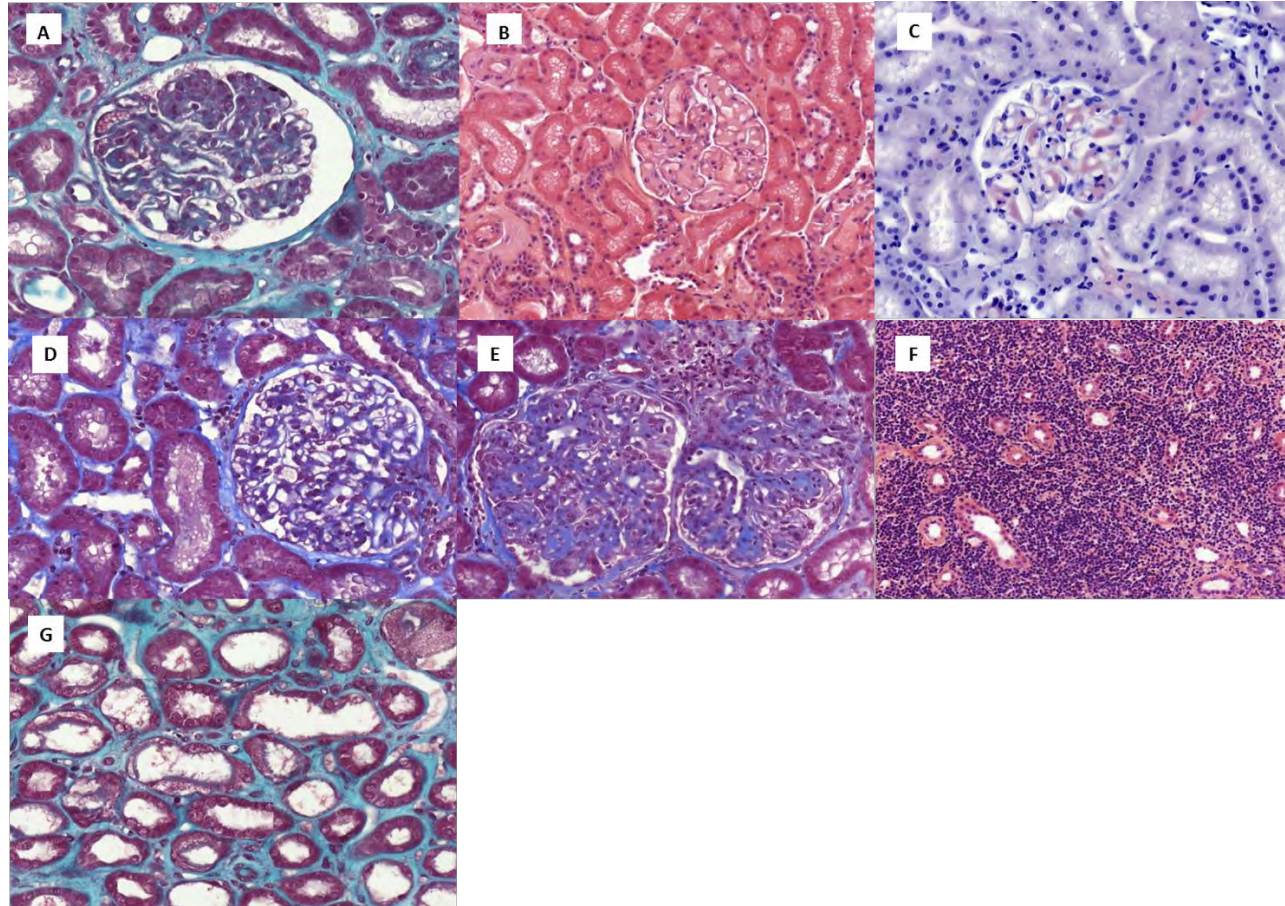
Caractéristiques	Patients avec présentation glomérulaire (n=12)	Patients avec présentation tubulo-interstitielle (n=8)
Femme/homme, n (%)	5/7 (42/58)	1/7 (12.5/87.5)
Age, médiane [écart interquartile]	69 [61 – 73]	71 [67 – 76]
<b>Caractéristiques Rénales</b>		
-Hématurie, n (%)	7 (58)	2 (25)
-Hypertension, n (%)	9 (75)	2 (25)
Récente	5	2
Décompensée	4	0
-Protéinurie, n (%)	11 (92)	4 (50)
-Ratio urinaire P/Cr, g/g médiane [écart interquartile]	4.7 [2.9-7]	0.3 [0-0.8]
-Syndrome néphrotique, n (%)	8 (67)	0
-Créatininémie, µmol/L médiane [écart interquartile]	155 [110 – 213]	220 [167 – 264]
-DFGe, mL/min/1.73m <sup>2</sup> médiane [écart interquartile]	38 [24 – 59]	29 [21 – 38]
<b>Résultats histologiques</b> (11 biopsies rénales et 1 BGSA pour le groupe glomérulaire) (7 biopsies rénales pour le groupe tubulo-interstitiel)	GN Cryo (n=5) Amylose AL ou AL/AH (n=4) LGM (n=2) GNMP (n=1)	Néphropathie infiltrative lymphomateuse (n=5) Tubulopathie (n=2)
Croissants, n	0	0
Infiltration lymphomateuse, n, (%)	0	5 (62.5)
Dépôts d'Ig monotypique, n, (%)	9 (75)	1 (12.5)
Fibrose interstitielle, n		
≤ 10%	10	5
entre 10% et 30%	0	2
≥ 30%	1	0
<b>Caractéristiques hématologiques</b>		
LLC, n, (%)	2 (17)	5 (62.5)
LLP, n, (%)	6 (50)	1 (12.5)
LBM, n, (%)	4 (33)	1 (12.5)
LM, n, (%)	0	1 (12.5)
Syndrome tumoral, n, (%)	5 (42)	8 (100)
Adénopathies, n	4	4
Hépto- splénomégalie, n	1	4
<b>Test immunologiques</b>		
Pic monoclonal circulant, n, (%)	10 (83)	4 (50)
IgG	2	4*
IgM	8	1
Cryoglobulinémie, n, (%)	6 (50)	2 (25)
Type I	1	0
Type II	3	1
Type III	2	1
Consommation du complément, n	4 (33)	1 (12.5)
Consommation C3	0	0
Consommation C4	2	0
Consommation C3 et C4	2	1

**Tableau 1 :** Caractéristiques des 20 patients avec une néphropathie secondaire à un LNHi B.

DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé (MDRD), P / Cr : protéinurie/créatinurie.

\*un patient avait deux clones circulants (IgMκ+IgGλ)





**Figure 1** : Résultats en microscopie optique

(A) patient 1 (glomérulonéphrite cryoglobulinémique, trichrome de Masson X20) ; (B) patient 9 (amylose AH/AL, Hemalun eosine X20) ; (C) patient 9 (amylose AH/AL, coloration Rouge Congo X20) ; (D) patient 11 (lésion glomérulaire minime, trichrome de Masson X20) ; (E) patient 10 (glomérulonéphrite membrano-proliférative, trichrome de Masson X20) ; (F) patient 20 (néphropathie infiltrative lymphomateuse interstitielle, Hemalun eosine X10) ; (G) patient 14 (tubulopathie, trichrome de Masson X40).

### 3.3) Réponse au traitement

La réponse rénale et hématologique des 20 patients ainsi que leur devenir sont résumées dans le **Tableau 2**.

#### 3.3.1-Concernant le schéma thérapeutique

Quinze patients ont reçu le schéma conventionnel de traitement associant Rituximab-Bendamustine et huit patients (40%) ont reçu en plus de ce traitement standard une prise orale et continue de prednisone (débutée à 1 mg/kg/jour, avec arrêt à 1 mois), en raison de lésions inflammatoires rénales (prolifération endocapillaire sévère et/ou forme interstitielle infiltrative majeure).

Quatre patients (20%) n'ont pas reçu les six cures prévues initialement dans le cadre du protocole. Deux patients n'ont reçu respectivement que 3 et 4 cures en raison d'une non réponse à la fois hématologique et rénale et ont bénéficié d'une autre ligne thérapeutique (Velcade-Cyclophosphamide-Dexaméthasone et Ibrutinib respectivement). Un patient n'a reçu que 2 cures du traitement Rituximab-Bendamustine en raison de sa mise en dialyse (non réponse rénale chez un patient qui n'avait qu'une atteinte rénale liée à sa LBM). Enfin, un patient n'a reçu que 5 cures en raison d'une toxicité médullaire (neutropénie) et d'une hépatotoxicité.

A noter, un patient n'a reçu que 2 cycles de Rituximab (mais 6 cycles de Bendamustine) en raison d'une réaction allergique (urticaire cutané diffus) suite à la perfusion de Rituximab.

Six patients (30%) (dont un patient qui avait reçu une autre ligne de chimiothérapie par 7 RCHOP avant son inclusion) ont eu une réduction de posologie de la Bendamustine à 70 mg/m<sup>2</sup> (en raison d'une toxicité médullaire avec neutropénie).

#### 3.3.2- Concernant la réponse hématologique

A l'issue du traitement, 12/20 patients étaient en réponse complète (RC) hématologique (60% ; LLC 7/7, LLP 1/7, LBM 3/5, LM 1/1) et cinq patients en réponse partielle (RP) hématologique (25% ; LLP 4/7, LBM 1/5). Trois patients n'ont pas répondu (NR) au traitement : 2 patients avec LLP (dont un qui avait déjà reçu deux autres lignes de traitement avant l'inclusion) et un avec une LBM.

Les patients avec une LLC ont tous répondu au traitement avec une réponse hématologique complète. Les patients avec LBM ont eu une RC dans 60% des cas (20% de RP et 20% de NR). En revanche, les patients avec LLP ont eu une RC dans 14% des cas (57% de RP et 29% de NR).



### 3.3.3- Concernant la réponse néphrologique

- Dans le groupe des 12 patients avec présentation glomérulaire :

A l'issue du traitement, 6 patients (50%) étaient en RC rénale et 3 patients (25%) en RP rénale. Parmi les 6/12 patients en RC hématologique, 5 patients (83%) étaient en RC rénale. A l'inverse, un seul patient seulement (17%) était en RC rénale sur les 6 (qui n'étaient pas en RC hématologique) ( $p = 0.08$ ).

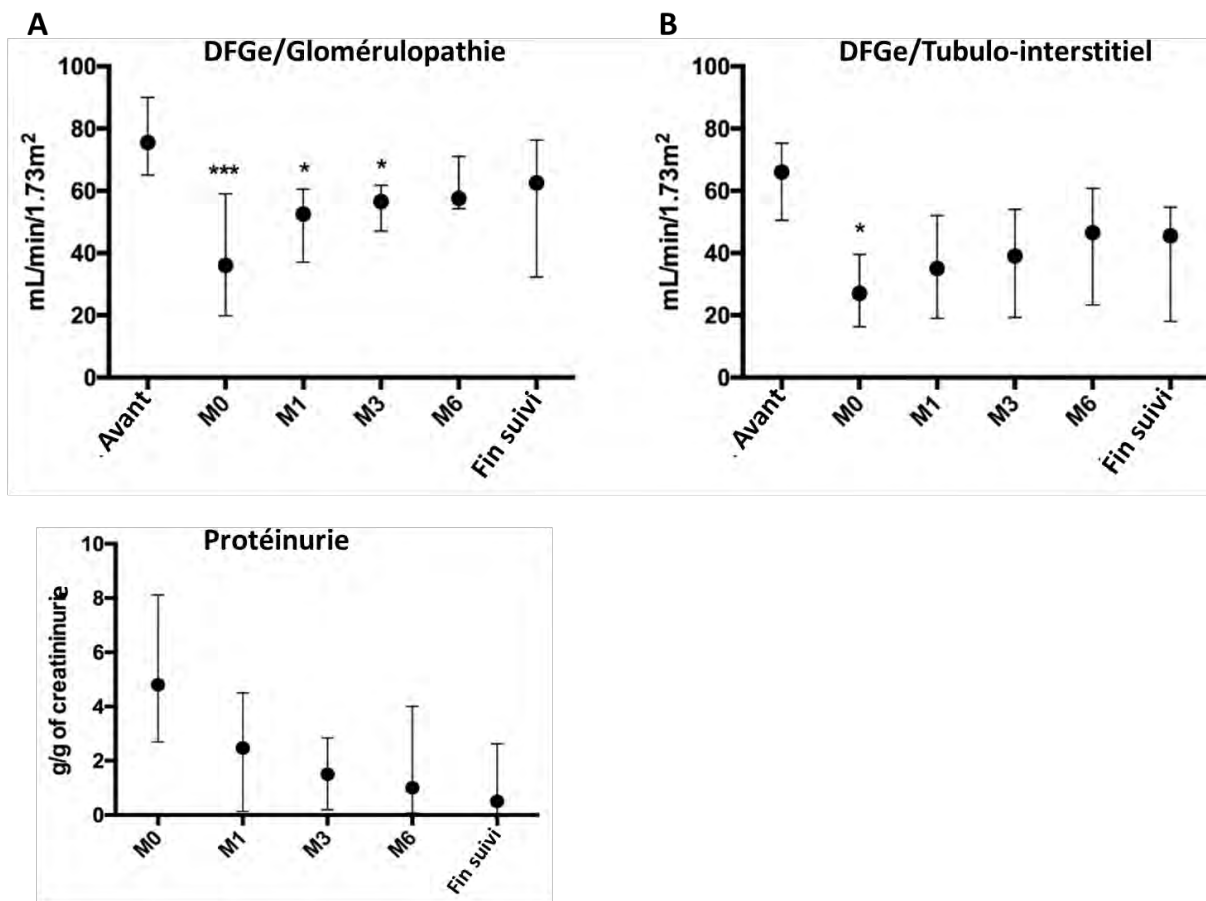
Trois patients (25%) étaient en non réponse rénale (il s'agissait de patients porteurs d'amylose AL avec atteinte cardiaque, dont un qui avait reçu 2 lignes de traitement avant l'inclusion). Parmi ces 3 patients, 2 n'ont pas répondu non plus sur le plan hématologique et un était en RP hématologique.

A l'issue du traitement, la fonction rénale s'était nettement améliorée, mais cette augmentation n'était pas significative avec un DFGe médian à 58 ml/min/1,73m<sup>2</sup> [40-69] (vs 38 ml/min/1,73m<sup>2</sup> [24-59]) (**Figure 2**). Cinq patients ont récupéré leur fonction rénale de base à la fin du traitement. La protéinurie avait également nettement diminuée avec une protéinurie médiane à 0.5 g/g (vs 4.7 g/g au diagnostic) (3 patients avaient une protéinurie comprise entre 1 et 1.5 g/g et étaient en RP rénale et 3 patients avaient une protéinurie > 3 g/g donc en NR rénale) (**Figure 2**). L'hématurie a disparu chez 6/7 patients.

- Dans le groupe des 8 patients avec présentation tubulo-interstitielle :

A l'issue du traitement, 5 patients (62.5%) étaient en RC rénale et 1 patient (12.5%) en RP rénale. Parmi les 6/8 patients en RC hématologique, 5 patients (83%) étaient en RC rénale. Deux patients (25%) étaient en NR rénale (il s'agissait de patients porteurs d'une néphropathie infiltrative lymphomateuse). Un patient était en NR hématologique et l'autre en RP hématologique.

A l'issue du traitement, la fonction rénale s'était améliorée avec un DFGe médian à 48 ml/min/1,73m<sup>2</sup> [37-55] (vs 29 ml/min/1,73m<sup>2</sup> [21-38]) (**Figure 2**). La protéinurie s'était négativée pour tous les patients (vs protéinurie médiane à 0.3 g/g au diagnostic) sauf un patient qui gardait une protéinurie à 1.5 g/g (il s'agissait d'un patient en NR rénale). L'hématurie a disparu chez les 2 patients.



**Figure 2 :** Réponse rénale : évolution du DFGe et de la protéinurie

(A) Evolution du DFGe (\*  $p < 0.05$  et \*\*\*  $p < 0.001$  vs avant) et de la protéinurie dans le groupe des 12 patients avec présentation glomérulaire.

(B) Evolution du DFGe (\*  $p < 0.05$  vs avant) dans le groupe des 8 patients avec présentation tubulo-interstitielle.

Patient	Age	Néphropathie	Dépôts		Hémopathie	Pic monoclonal sérique	Traitement antérieur	Schéma	Suivi (en mois)	Décès	Réponse			Rechute (en mois après RB)	
			Classe d'Ig	κ / λ							Hémato	Rénale	Délai	Rénale	Hémato
1	66	GN Cryo	IgM	λ	MBL	IgM κ	Non	6-RB	20	Non	RC	RC	6	Non	Non
2	51	GN Cryo	IgG	κ	LLC	IgG κ	Non	6-RB	20	Non	RC	RC	6	Non	Non
3	71	GN Cryo	Non	Non	MBL	IgM κ	Non	6-RB	20	Non	RC	RC	3	Non	Non
4	56	GN Cryo	IgM	κ	MBL	IgG κ	Non	5-RB	20	Non	RC	RP	9	Non	Non
5	78	GN Cryo	IgM	κ	LLP	IgM κ	Non	6-RB	6	Non	RP	RC	3	Non	Non
6	73	Amyl.AL	#	#	LLP	IgM λ	<b>3Mel-Dex</b>	6-RB	20	<b>Oui</b>	RP	RP	6	<b>Oui (6)</b>	<b>Oui (5)</b>
7	54	Amyl.AL	Non	λ	LLP	IgM λ	<b>5RCHOP, 6FCR</b>	4-RB	22	Non	NR	NR	-	Non	Non
8	81	Amyl.AL	Non	λ	LLP	IgM λ	Non	3-RB	7	<b>Oui</b>	NR	NR	-	Non	Non
9	72	Amyl.AH/AL	IgM	λ	MBL	IgM λ	Non	6-RB	6	Non	RP	NR	-	Non	Non
10	82	GNMP	IgM	λ,κ	LLP	IgM κ	Non	6-RB	17	Non	RP	RP	6	Non	Non
11	61	LGM	Non	Non	LLP	IgM κ	<b>RCD</b>	2R-6B	22	Non	RC	RC	6	Non	Non
12	61	LGM	Non	Non	LLC	Non	Non	6-RB	10	Non	RC	RC	3	Non	Non
13	78	NTI	Non	Non	LLC	Non	Non	6-RB	9	<b>Oui</b>	RC	RC	6	Non	<b>Oui (4)</b>
14	68	NTI	Non	Non	LLC	κ	Non	6-RB	24	Non	RC	RP	6	Non	Non
15	65	NTI	-	-	LLC	IgG κ	Non	6-RB	21	Non	RC	RC	9	Non	Non
16	67	NTI	Non	Non	LLC	Non	Non	6-RB	19	Non	RC	RC	1	Non	Non
17	84	NTI	IgG	λ	MBL	IgG κ	Non	2-RB	20	Non	NR	NR	-	Non	Non
18	74	NTI	Non	Non	LLP	IgG λ +M κ	Non	6-RB	20	Non	RP	NR	-	Non	Non
19	61	NTI	Non	Non	LLC	IgG κ	Non	6-RB	7	Non	RC	RC	3	Non	Non
20	75	NTI	Non	Non	LM	Non	<b>7RCHOP</b>	6-RB	8	Non	RC	RC	3	Non	Non

**Tableau 2 :** Caractéristiques hématologiques et rénales, prise en charge thérapeutique et devenir des 20 patients avec néphropathies liées à un LNHi B, traités par l'association Rituximab-Bendamustine

*Patient 6 et 15 : pas de biopsie rénale*

*# : le diagnostic d'amylose AL a été posé sur le résultat de la biopsie des glandes salivaires accessoires*

*Mel-Dex : Melphalan-Dexaméthasone ; RCHOP : Rituximab Cyclophosphamide Hydroxydoxorubicine Oncovin Prednisone ; FCR : Fludarabine Cyclophosphamide Rituximab ;*

*RCD : Rituximab Cyclophosphamide Dexaméthasone ; RB : Rituximab Bendamustine*

*RC : Rémission complète ; RP : Rémission partielle ; NR : pas de réponse*

*Délai : délai entre l'instauration du traitement et l'obtention de la meilleure réponse rénale*

### 3.3.4- Suivi à moyen terme

La durée médiane de suivi a été de 20 mois [9.5 - 20 mois].

Parmi les 12 patients avec une réponse hématologique complète, 10 (83%) ont atteint une réponse complète rénale (délai médian entre la réponse hématologique et la rénale réponse complète de 4,5 mois [1-9]).

Une rechute rénale a été observée 6 mois après la fin du traitement chez un seul patient ayant précédemment obtenu une réponse rénale partielle. La rechute hématologique a précédé la rechute rénale (pas de nouveau traitement immunosuppresseur introduit dans les suites, car patient âgé avec des comorbidités et porteur d'une amylose cardiaque et rénale (en RP) et en RP de son LLP).

Une transformation en lymphome de Hodgkin a également été observée 3 mois après la fin du traitement chez un patient, sans rechute néphrologique.

Parmi les cinq patients non répondeurs, deux ont reçu un traitement de sauvetage : un patient a reçu une chimiothérapie (6 cycles) associant Velcade-Endoxan-Dexaméthasone (après 4 cycles de Rituximab-Bendamustine), un autre a reçu un traitement par Ibrutinib (après 3 cycles de Rituximab-Bendamustine). Ces deux traitements n'ont pas permis d'obtenir de réponse hématologique. Les trois autres n'ont pas reçu d'autres traitements (un a été mis en dialyse, un autre a été perdu de vue et le dernier étant en RP hématologique, une surveillance rénale seule a été mise en place).

Trois patients sont décédés. Le premier est décédé à distance du traitement (20 mois après l'inclusion) des suites d'infections à répétitions chez un patient en rechute de son LLP et avec une amylose multi-viscérale progressive. Le deuxième est décédé 9 mois après le début du traitement suite à une complication infectieuse dans un contexte de transformation de son hémopathie de bas grade (LLC) en lymphome Hodgkinien agressif. Un troisième est décédé des suites d'une insuffisance cardiaque réfractaire à 7 mois de l'initiation du traitement (amylose AL avec LLP en non réponse hématologique après 2 lignes de traitements).

### 3.3.5- Tolérance du traitement

Quatre patients (20%) ont présenté une infection bactérienne dans la première année (quatre infections bactériennes non documentées), en l'absence de prophylaxie par amoxicilline pour trois d'entre eux. Trois étaient non graves, sans nécessité d'hospitalisation : pneumonie (n = 2, sans documentation bactériologique) et prostatite (n = 1). Un patient avec une évolutivité de l'hémopathie (contexte de transformation en lymphome Hodgkinien) a présenté une endocardite infectieuse (11 mois après l'inclusion) avec abcès cérébraux ayant nécessité une hospitalisation.

Tous les patients sauf un, avaient une prophylaxie anti-infectieuse en monothérapie ou en association (Bactrim n = 18, Zelitrex n = 14 et Amoxicilline n = 6).

Sept patients (35%) ont présenté un à trois épisodes (médiane : un épisode, [1-3]) de neutropénies (grade 3 : (n=4) 20% et grade 4 : (n=3) 15%) sans fièvre, évoluant favorablement après injection de facteur de croissance hématopoïétique spécifique de la lignée granulocytaire G-CSF (7/7) et réduction de la posologie de la Bendamustine pour six d'entre eux. Quatre patients (20%) ont présenté une anémie profonde (hémoglobine  $\leq$  8g/dl), et trois d'entre eux ont dû être transfusés. Dix patients étaient sous érythropoïétine (EPO). Un seul patient (5%) a présenté un épisode de thrombopénie sévère (plaquettes  $<$  50 000/mm<sup>3</sup>), sans nécessité de transfusion.

Deux patients (10%) ont présenté des manifestations allergiques. Un des 2 patients a présenté un urticaire cutané diffus suite à la perfusion de Rituximab et n'a reçu que de 2 cycles de Rituximab mais 6 cycles de Bendamustine. Un autre patient a présenté une cytolysé hépatique majeure après le 5<sup>ème</sup> cycle de Rituximab-Bendamustine et n'a pas reçu de 6<sup>ème</sup> cycle.

Aucun patient n'a développé de néoplasie y compris de syndrome myélodysplasique au cours du suivi.

#### **4) Discussion**

Dans cette étude prospective, nous avons évalué l'efficacité et la tolérance de l'association Rituximab-Bendamustine (avec peu ou pas de cortisone) dans le traitement des néphropathies secondaires aux lymphomes B de bas grade.

Les présentations rénales (glomérulaires et/ou tubulo-interstitielles) secondaires aux LNHi B sont hétérogènes et la ponction biopsie rénale a permis de mieux préciser le diagnostic néphrologique chez 2 des 20 patients de notre série (infiltration interstitielle lymphomateuse massive chez un patient qui avait une présentation plutôt glomérulaire et à l'inverse un autre patient avec présentation plutôt tubulo-interstitielle qui avait des dépôts immuns IgG  $\lambda$  le long des membranes basales glomérulaires et tubulaires). Ceci confirme la nécessité de réaliser un diagnostic pathologique précis chez les patients présentant un LNHi B et une atteinte rénale associée (insuffisance rénale et/ou anomalie du sédiment urinaire) [4]. Il faudra également rechercher une hémopathie sous-jacente chez tous les patients avec une atteinte rénale suggestive d'un clone B circulant. Dans notre série, cinq patients avaient une population clonale B circulante (LBM) associée à une atteinte rénale concomitante, détectée uniquement par l'étude de la cytométrie en flux.

Dans notre série, les atteintes hématologiques les plus fréquentes étaient la LLC et le LLP. Les atteintes tubulo-interstitielles étaient plus fréquemment associées à une LLC. En revanche, alors que les LLP sont plutôt associés à des glomérulonéphrites cryoglobulinémiques [30], dans notre cohorte, les atteintes rénales en lien avec un LLP étaient beaucoup plus hétérogènes (amylose AL ou AH/AL, GNMP ou LGM).

Le schéma Rituximab-Bendamustine a permis d'obtenir une réponse hématologique de 85% (réponse hématologique complète chez 12 patients (60%) et réponse partielle chez 5 patients (25%)). Ces résultats sont plutôt meilleurs que ceux précédemment décrits dans la littérature. En effet dans l'étude de Rummel et coll. [21] portant sur 261 patients avec un LNHi-B (lymphome lymphocytaire (n = 10) ; LLP (n = 22)), la RC hématologique après un traitement en première ligne par Rituximab-Bendamustine était de 40%. Dans l'étude de Robinson et coll. [20] portant sur 66 patients avec un LNHi-B en rechute ou réfractaire, la RC était de 41%. Enfin, consécutivement, une réponse rénale a été obtenue chez 75% des patients (réponse rénale complète chez 11 patients (55%) et réponse partielle chez 4 patients (20%)). Cinq patients (25%) n'ont pas répondu sur le plan rénal, quatre d'entre eux n'avaient pas non plus de réponse sur le plan hématologique (1/5 avaient une RP hématologique). Enfin, trois des 5 patients non répondeurs étaient porteurs d'une amylose AL ou AH/AL, pathologie caractérisée par un mauvais pronostic notamment quand une atteinte cardiaque y est associée [31].

Plus précisément, le taux de RC rénale était de 10/12 (83%) dans le groupe des malades en RC hématologique, vs. 1/8 (12.5%) dans le groupe en RP hématologique ou NR (p = 0.0008). A noter, dans l'étude de Perry et coll. testant l'efficacité du RCD dans les LNHi-B avec glomérulonéphrite à dépôts monoclonaux [26], le taux de RC rénale était de 6/9 (67%) dans le groupe des malades en RC hématologique.

Nos données confirment donc que l'obtention d'une réponse hématologique complète est l'indicateur principal de l'obtention d'une réponse rénale. Afin d'améliorer le pronostic rénal, l'objectif principal du traitement est ainsi d'obtenir la meilleure réponse hématologique [25].

Dans notre étude, la réponse hématologique des LLP était de 71% (mais seulement 14% des patients présentaient une RC en fin de traitement). Ces données sont comparables à celles de l'étude de Tedeschi et coll. [27] où le taux de réponse dans une cohorte de 71 patients (traités en 1<sup>ère</sup> ligne par Rituximab-Bendamustine) était de 75% (avec 7% de RC). Le taux de réponse hématologique des LLP semble également équivalent avec le schéma RCD ou le schéma Rituximab-Bendamustine [28] (respectivement 74% sur les 72 patients inclus dans l'étude de Dimopoulos et coll. avec un protocole RCD [29] versus 75% dans l'étude de Tedeschi et coll. sur les 71 patients traités par Rituximab-Bendamustine [27] avec 7% de RC dans les 2 études). Enfin dans l'étude de Perry et coll. [26], parmi les 5 patients avec LLP et atteintes glomérulaires associées (traités par le schéma RCD), le taux de réponse hématologique était de 60% (3/5 en RC) et 2 patients (40%) n'ont pas répondu sur le plan hématologique.

A contrario, une réponse complète a été obtenue chez les 7 patients de notre étude qui présentaient une LLC, suggérant que cette association thérapeutique est particulièrement bien adaptée à ce type d'hémopathie.

Dans une étude rétrospective incluant 775 patients avec LLC (57% ayant plus de 70 ans) recevant de la Bendamustine seule ou en association avec du Rituximab, le taux de survie à 3 ans était de 72% [32]. Dans notre série, le taux de survie était proche (85% après un suivi médian de 20 mois). Trois patients (15%) sont décédés (à 7, 9 et 20 mois du début du traitement), dans un contexte d'amylose réfractaire ou de transformation en lymphome de Hodgkin.

De plus, dans notre cohorte, l'association Rituximab-Bendamustine était associée à un faible nombre d'épisodes infectieux (quatre patients, soit 20%, avec une infection bactérienne peu sévère au cours de la première année). A titre de comparaison, le schéma RCD [26] était associé principalement au développement de pneumopathies, en particulier chez les patients ayant reçu une corticothérapie orale continue associée (en plus de la Dexaméthasone) en raison de leur atteinte rénale (5/6 ; 83 %). Les patients ayant présenté une infection bactérienne ne recevaient pas de prophylaxie.

Dans une étude incluant 261 malades ( $DFG > 60\text{ml/min/1,73m}^2$ ) [21], le principal effet indésirable de l'association Rituximab-Bendamustine était une myélotoxicité avec une incidence de neutropénie (grade 3 et 4) de 29%, de thrombopénie profonde (plaquettes  $< 50000$ ) de 5% et d'anémie (hémoglobine  $< 8\text{ g/dl}$ ) de 3%. Dans notre étude, 35% des patients ont présenté un ou plusieurs épisodes de neutropénie (grade 3 : 20% et grade 4 : 15%) (mais sans épisode de neutropénie fébrile), 5% de thrombopénie profonde et 20% d'anémie.

Ainsi, l'association Rituximab-Bendamustine (sans cortisone ou pour une durée  $< 1$  mois) semble être bien tolérée et diminuer le risque infectieux par rapport au schéma RCD, et ceci malgré un âge médian de 70 ans dans notre étude et l'atteinte rénale sévère initiale. Ces

résultats devront être confirmés dans une étude de plus large ampleur incluant des patients en 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> ligne.

Le recours à un schéma associant un anticorps anti-CD20 et un agent alkylant a pour objectif d'obtenir la meilleure réponse hématologique mais également de maintenir la réponse dans le temps. Dans l'étude de Perry et coll. [26], l'association RCD était associée à un risque important de rechute rénale (2 patients sur les 12 évaluables (17%) avec un suivi de  $18 \pm 4$  mois). Ici, l'association Rituximab-Bendamustine a été suivie d'une seule rechute rénale chez un patient en RP hématologique (1 patient sur 17 évaluables (6%) avec un suivi de 20 mois).

Les limites de notre étude sont d'une part sa faible puissance, 20 patients inclus, mais il s'agit de pathologies rénales rares et la plupart des études, rétrospectives, incluaient moins de 15 malades, avec un traitement hétérogène. Ici, il s'agit de la 1<sup>ère</sup> étude prospective dans cette thématique.

Les atteintes histologiques rénales étaient hétérogènes (glomérulaires et/ou tubulo-interstitielles) mais l'analyse a été effectuée en respectant cette dichotomie.

L'absence d'analyse systématique en microscopie électronique n'a pas permis une caractérisation nosologique fine dans certaines sous classes de glomérulopathies à dépôts non amyloïdes. Cependant, aucune étude n'a jusqu'à présent montré un impact de la caractérisation en microscopie électronique de la glomérulopathie sur le schéma thérapeutique à utiliser et sur le pronostic global.

Enfin de nouvelles molécules (impliquées dans les voies de signalisation des cellules B) émergent et sont de plus en plus utilisées dans le traitement des LNHi B en monothérapie ou en association au Rituximab. C'est le cas de l'Ibrutinib (un inhibiteur de tyrosine kinase Bruton) et de l'idelalisib (inhibiteur phosphatidylinositol-3-kinase) qui présentent un certain nombre d'avantages : facilité d'utilisation (prise orale), bonne tolérance et élimination par voie rénale faible. L'utilisation d'un schéma associant Rituximab-Ibrutinib pourrait donc être une autre alternative thérapeutique dans le traitement des LNHi-B avec atteinte rénale secondaire. Leur coût les rend pour l'instant difficilement accessibles en première intention.



## Conclusion

Ce travail a évalué prospectivement et pour la première fois l'association d'un traitement par Rituximab-Bendamustine dans une série de vingt patients pris en charge pour un LNH B indolent compliqué d'atteinte rénale. Les hémopathies B en cause ainsi que les néphropathies consécutives étaient hétérogènes. L'impact du schéma thérapeutique retenu en raison du profil pharmacocinétique favorable de la Bendamustine (par comparaison à d'autres agents alkylants nécessitant une adaptation posologique) a été nettement favorable, puisqu'objectivement 85% de réponse hématologique et 75% de réponse rénale ont été observées. En particulier, une amélioration du DFGe médian a été observée (pré-traitement, 33 ml/min/1.73m<sup>2</sup> [22-49] ; post-traitement 58 ml/min/1.73m<sup>2</sup> [40-69]). La tolérance hématologique du traitement est acceptable (neutropénie de grade 3 et de grade 4 chez 20% et 15% des patients respectivement ; thrombopénie sévère 5%) et quatre accidents infectieux bactériens dans l'année du traitement. En résumé, le schéma thérapeutique Rituximab-Bendamustine est associé à une bonne réponse hématologique et rénale dans le traitement des lymphomes non hodgkiniens B indolents avec atteinte rénale secondaire. Il est bien toléré, et permet une épargne cortisonique.

*Vu permis à l'usage de :*  
**Le Doyen de la Faculté**  
*de Médecine Toulouse - Purpan*



**Didier CARRIÉ**

**Pr Dominique CHAUVEAU**  
Département de Néphrologie et Transplantation d'Organes  
CHU RANGUEIL  
1, avenue Jean Poulhès - TSA 50032  
31059 TOULOUSE Cedex  
Tél. 05 61 32 32 83 - Fax 05 61 32 23 51  
N° RPPS : 10000449693



10.07. 2017

## Références

- [1] Michallet AS, Cazin B, Bouvet E, Oberic L, Schlaifer D, Mosser L, Salles G, Coiffier B, Laurent G and Ysebaert L. First immunochemotherapy outcomes in elderly patients with CLL: A retrospective analysis. *J Geriatr Oncol.* 2013 Apr; 4(2):141-7.
- [2] Teras LR, DeSantis C, Cerhan J, Morton L, Jemal A, Flowers C. 2016 US Lymphoid Malignancy Statistics by World Health Organization Subtypes. *Ca Cancer J Clin.* 2016.
- [3] Swerdlow S, Campo E, Pileri S, Harris N, Stein H, Siebert R, Advani R, Ghielmini M, Salles G, Zelenetz A, Jaffe E. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016. Volume 127, Number 20.
- [4] Shi-Jun Li, Hui-Ping Chen, Ying-Hua Chen, Li-hua Zhang, Yuan-Mao Tu, Zhi-hong Liu. Renal Involvement in Non-Hodgkin Lymphoma: Proven by Renal Biopsy. *Plos One.* 2014.
- [5] Coggins CH. Renal failure in lymphoma. *Kidney International*, Vol 17, pp 847-855. 1980.
- [6] Cohen LJ, Rennke HG, Laubach JP and Humphreys BD. The Spectrum of Kidney Involvement in Lymphoma: a Case Report and Review of the Literature. *Am J Kidney Dis.* 2010 December ; 56(6) : 1191–1196
- [7] Da'as N, Polliack A, Cohen Y, Amir G, Darmon D, Kleinman Y, Goldfarb AW, Ben-Yehuda D. Kidney involvement and renal manifestations in non-Hodgkin's lymphoma and lymphocytic leukemia: a retrospective study in 700 patients. *Eur J Haematol.* 2001.
- [8] Chauvet S, Bridoux F, Ecotièrè L, Javaugue V, Sirac C, Arnulf B, Thierry A, Quellard N, Milin S, Bender S, Goujon JM, Jaccard A, Femand JP, Touchard G. Kidney Diseases Associated With Monoclonal Immunoglobulin M–Secreting B-Cell Lymphoproliferative Disorders: A Case Series of 35 Patients. *AJKD.* 2015, Volume 66, Pages 756–767.
- [9] Audard V, Georges B, Vanhille P, Toly C, Deroure B, Fakhouri F, Cuvelier R, Belenfant X, Surin B, Aucouturier P, Mougenot B et Ronco P. Renal Lesions Associated with IgM-Secreting Monoclonal Proliferations: Revisiting the Disease Spectrum. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008.
- [10] Ardeshtna KM, Smith P, Norton A, Hancock BW, Hoskin P, MacLennan K, Marcus R, Jelliffe A, Vaughan G Hudson, Linch DC, on behalf of the British National Lymphoma. Investigation Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic

treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003 ; 362 : 516–22.

- [11] Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*. 2005 ;106:3725–3732).
- [12] Czuczman MS, Weaver R, Alkuzweny B, Berlfein J, Grillo-López AJ. Prolonged clinical and molecular remission in patients with low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab plus CHOP chemotherapy: 9-year follow-up. *J Clin Oncol*. 2004 Dec 1 ;22(23):4711-6
- [13] Lichtman SM, Etcubanas E, Budman DR, Eisenberg P, Zervos G, D'Amico P, O'Mara V, Musgrave K, Cascella P, Melikian A, Hinderling PH, Ferrer JM, Williams GJ. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of fludarabine phosphate in patients with renal impairment: a prospective dose adjustment study. *Cancer Invest*. 2002 ;20(7-8) :904-13
- [14] Haubitz M, Bohnenstengel F, Brunkhorst R, Schwab M, Hofmann U, Busse D. Cyclophosphamide pharmacokinetics and dose requirements in patients with renal insufficiency. *Kidney Int*. 2002 Apr ;61(4) :1495-501
- [15] Bouvet E, Borel C, Obéric L, Compaci G, Cazin B, Michallet AS, Laurent G, Ysebaert L. Impact of dose intensity on outcome of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen given in the first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. 2013 Jan ;98(1) :65-70.
- [16] Michallet AS, Rossignol J, Cazin B, Ysebaert L. Rituximab–cyclophosphamide–dexamethasone combination in management of autoimmune cytopenias associated with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia and Lymphoma*. July 2011 ; 52(7) : 1401–1403.
- [17] Wataru Munakata et Kensei Tobinai. The discovery and the development of bendamustine for the treatment of non-Hodgkin lymphoma, *Expert Opinion on Drug Discovery*. 2016.
- [18] Derenzini E, Zinzani PL et Cheson BD. Bendamustine: role and evidence in lymphoma therapy, an overview. *Leukemia & Lymphoma*. 2014.
- [19] Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim SZ, Welslau M, Hecker R, Kofahl-Krause D, Josten KM, Dürk H, Rost A, Neise M, von Grünhagen U, Chow KU, Hansmann ML, Hoelzer D, Mitrou PS. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile

in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005 May 20 ;23(15) :3383-9.

- [20] Robinson KS, Williams ME, van der Jagt RH, Cohen P, Herst JA, Tulpule A, Schwartzberg LS, Lemieux B, Cheson BD. Phase II multicenter study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent B-cell and mantle cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008 Sep 20 ;26(27):4473-9.
- [21] Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grünhagen U, Losem C, Kofahl-Krause D, Heil G, Welslau M, Balsler C, Kaiser U, Weidmann E, Dürk H, Ballo H, Stauch M, Roller F, Barth J, Hoelzer D, Hinke A, Brugger W; Study group indolent Lymphomas (StiL)..Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2013 Apr 6 ;381(9873) :1203-10
- [22] Saito H, Maruyama D, Maeshima AM, Makita S, Kitahara H, Miyamoto K, Fukuhara S, Munakata W, Suzuki T, Kobayashi Y, Taniguchi H, Tobinai K. Prolonged lymphocytopenia after bendamustine therapy in patients with relapsed or refractory indolent B-cell and mantle cell lymphoma. *Blood Cancer J*. 2015 Oct 23;5:e362.
- [23] Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, Barrientos JC, Zelenetz AD, Kipps TJ, Flinn I, Ghia P, Eradat H, Ervin T, Lamanna N, Coiffier B, Pettitt AR, Ma S, Stilgenbauer S, Cramer P, Aiello M, Johnson DM, Miller LL, Li D, Jahn TM, Dansey RD, Hallek M, O'Brien SM. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2014 Mar 13 ;370(11) :997-1007.
- [24] Bridoux F, Leung N, Hutchison CA, Touchard G, Sethi S, Ferman J, Picken MM, Herrera GA, Kastiris E, Merlini G, Roussel M, Ferencik FC, Dispenzieri A, Kyle RA, Nasr SH, on behalf of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney International*. 2015.
- [25] Ferman J, Bridoux F, Kyle RA, Kastiris E, Weiss BM, Cook MA, Drayson MT, Dispenzieri A, Leung N, on behalf of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Blood*. 2013.
- [26] Perry M, Delarche A, Ribes D, Vergez F, Guilbeau-Frugier C, Laurent C, Huart A, Tavitian S, El Hachem H, Oberic L, Chauveau D, Michallet AS, Ysebaert L et Faguer S. Rituximab–cyclophosphamide–dexamethasone is highly effective in patients with monoclonal Ig deposit related glomerulopathy and indolent non-Hodgkin lymphomas. *Am J Hematol*. 2014.

- [27] Tedeschi A, Picardi P, Ferrero S, Benevolo G, Margiotta Casaluci G, Varettoni M, Baratè C, Motta M, Gini G, Goldaniga MC, Visco C, Zaja F, Belsito Petrizi V, Ravelli E, Gentile M, Urbano MA, Franceschetti S, Ghione P, Orsucci L, Frustaci AM, Gaidano G, Vitolo U, Morra E. Bendamustine and rituximab combination is safe and effective as salvage regimen in Waldenström macroglobulinemia.. *Leuk Lymphoma*. 2015 ;56(9):2637-42.
- [28] Leblond V, Kastritis E, Advani R, Ansell SM, Buske C, Castillo JJ, García-Sanz R, Gertz M, Kimby E, Kyriakou C, Merlini G, Minnema MC, Morel P, Morra E, Rummel M, Wechalekar A, Patterson CJ, Treon SP, Dimopoulos MA. Treatment recommendations from the Eighth International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Blood*. 2016 Sep 8 ;128(10) :1321-8. doi: 10.1182/blood-2016-04-711234. Epub 2016 Jul 18. Review.
- [29] Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtsolis MC, Zervas K, Tsatalas C, Kokkinis G, Repoussis P, Symeonidis A, Delimpasi S, Katodritou E, Vervessou E, Michali E, Pouli A, Gika D, Vassou A, Terpos E, Anagnostopoulos N, Economopoulos T, Pangalis G. Primary treatment of Waldenström macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide. *J Clin Oncol*. 2007 Aug 1 ;25(22) :3344-9. Epub 2007 Jun 18
- [30] Audard V, Georges B, Vanhille P, Toly C, Deroure B, Fakhouri F, Cuvelier R, Belenfant X, Surin B, Aucouturier P, Mougnot B and Ronco P. Renal Lesions Associated with IgM-Secreting Monoclonal Proliferations: Revisiting the Disease Spectrum. *Clin J Am Soc Nephrol* 3 : 1339–1349, 2008
- [31] Kastritis E, Gavriatopoulou M, Roussou M, Migkou M, Fotiou D, Ziogas DC, Kanellias N, Eleutherakis-Papaiakovou E, Panagiotidis I, Giannouli S, Psimenou E, Marinaki S, Apostolou T, Gakiopoulou H, Tasidou A, Papassotiriou I, Terpos E, Dimopoulos MA. Renal outcomes in patients with AL amyloidosis : Prognostic factors, renal response and the impact of therapy. *Am J Hematol*. 2017 ;92 :632–639
- [32] Kleeberg UR, Linde H, Gunther G, Tessen HW and Kersting M. Bendamustin–Rituximab Combination Is a Safe and Effective, Ambulatory Treatment for Elderly Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia : Retrospective Real-world Analysis by Age from a German Registry and Review of the Literature. *Anticancer Research* 36 : 2827-2838 (2016)

---

## EFFICACITE ET TOLERANCE DE L'ASSOCIATION RITUXIMAB-BENDAMUSTINE AVEC EPARGNE CORTISONIQUE AU COURS DES COMPLICATIONS RENALES DES HEMOPATHIES LYMPHOIDES B INDOLENTES

---

### RESUME EN FRANÇAIS :

Le traitement des néphropathies associées aux lymphomes B indolents (LNHi-B) est mal codifié. Dans cette étude prospective, nous avons évalué l'efficacité et la tolérance d'un traitement par Rituximab-Bendamustine sans cortisone (ou  $\leq 1$  mois). Vingt patients (F/H 6/14 ; âge médian 70ans [61-76]) ont été inclus entre mars 2013 et décembre 2016. Douze patients sur les vingt avaient une atteinte glomérulaire pure (cryoglobulinémie n=5; amylose AL ou AL/AH n=4; LGM n=2; GNMP n=1). La protéinurie médiane chez ces 12 patients était de 4.7g/g [2.9-7] et le DFGe médian à 38 ml/min/1,73m<sup>2</sup> [24-59] à l'admission (vs 76 ml/min/1,73m<sup>2</sup> [67 - 86] avant le diagnostic). Les huit autres patients avaient une atteinte tubulo-interstitielle (infiltration lymphomateuse interstitielle n=5, tubulopathie n=2 et 1 une présentation interstitielle non biopsiée). Le DFGe médian de ces 8 patients était de 29 ml/min/1,73m<sup>2</sup> [21-38] à l'admission (vs 70 ml/min/1,73m<sup>2</sup> [60-79] avant le diagnostic). L'hémopathie sous-jacente était une LLC (n=7), un lymphome lymphoplasmocytaire (n=7), une lymphocytose B monoclonale (n=5) ou un lymphome du manteau (n=1). 4 patients avaient reçu au moins une ligne de chimiothérapie avant l'inclusion. 8 patients ont reçu une corticothérapie orale continue pendant 1 mois. Après un suivi médian de 20 mois [9.5-20], 85% des patients étaient en réponse hématologique (60% en réponse complète (RC) et 25% en réponse partielle (RP)) et 75% étaient en réponse rénale (55% RC et 20% RP). Trois patients sont décédés (2 avec une amylose cardiaque réfractaire). Un patient en RP hématologique a présenté une rechute rénale (M12). Quatre patients ont présenté des infections bactériennes dans la première année de suivi (pneumopathie n= 2, prostatite n=1, endocardite n=1) en l'absence de prophylaxie par amoxicilline pour 3 d'entre eux. Alors que 4/20 patients avaient déjà reçu au moins une ligne de chimiothérapie pour leur iLNH, et que l'atteinte rénale était sévère au diagnostic, le pronostic hématologique et rénal après Rituximab-Bendamustine était favorable malgré la minimisation de la corticothérapie. L'association Rituximab-Bendamustine est corrélée à une bonne réponse hématologique et rénale, et permet une épargne cortisonique.

---

TITRE EN ANGLAIS : Bendamustine plus Rituximab for indolent B-cells disorders of renal significance : the prospective RiBe-KID study

---

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

---

MOTS-CLÉS : néphropathie, lymphome B indolent, Rituximab, Bendamustine

---

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier  
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,  
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

---

Directeur de thèse : Stanislas FAGUER

---