

2022-2023

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Qualification en NEPHROLOGIE

Presentation and Outcome of Patients with Monoclonal Gammopathy at Diagnosis of ANCA-Associated Vasculitis with Renal Involvement

Présentation et devenir des patients ayant une gammopathie monoclonale au diagnostic d'une vascularite à anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles avec atteinte rénale

DESOUCHE Alice

Né le 15 Décembre 1993 à Saint Michel (16)

Sous la direction du Docteur GARNIER Anne-Sophie
et du Professeur AUGUSTO Jean-François

Membres du jury

Monsieur le Professeur SUBRA Jean-François	Président
Monsieur le Professeur AUGUSTO Jean-François	Directeur
Madame le Docteur GARNIER Anne-Sophie	Codirecteur
Madame le Docteur DESPORT Estelle	Membre
Monsieur le Docteur ORVAIN Corentin	Membre

Soutenue publiquement le :
16 Octobre 2023

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée Alice DESOUCHE
déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant(e) le **23/09/2023**

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu (e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré (e) et méprisé(e) si j'y manque ».

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Nicolas Lerolle

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie : Pr Sébastien Faure

Directeur du département de médecine : Pr Cédric Annweiler

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	PHYSIOLOGIE	Médecine
ANGOULVANT Cécile	MEDECINE GENERALE	Médecine
ANNWEILER Cédric	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT	Médecine
ASFAR Pierre	REANIMATION	Médecine
AUBE Christophe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
AUGUSTO Jean-François	NEPHROLOGIE	Médecine
BAUFRETON Christophe	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BELLANGER William	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELONCLE François	REANIMATION	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
BIERE Loïc	CARDIOLOGIE	Médecine
BIGOT Pierre	UROLOGIE	Médecine
BONNEAU Dominique	GENETIQUE	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
BOURSIER Jérôme	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
BOUVARD Béatrice	RHUMATOLOGIE	
BRIET Marie	PHARMACOLOGIE	Médecine
CALES Paul	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CAMPONE Mario	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CASSEREAU Julien	NEUROLOGIE	Médecine
CLERE Nicolas	PHARMACOLOGIE / PHYSIOLOGIE	Pharmacie
CONNAN Laurent	MEDECINE GENERALE	Médecine
COPIN Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
COUTANT Régis	PEDIATRIE	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	PHYSIOLOGIE	Médecine
CRAUSTE-MANCIET Sylvie	PHARMACOTECHNIE HOSPITALIERE	Pharmacie
DE CASABIANCA Catherine	MEDECINE GENERALE	Médecine
DESCAMPS Philippe	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
D'ESCATHA Alexis	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
DINOMAS Mickaël	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
DIQUET Bertrand	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE ; PHARMACOLOGIE CLINIQUE ; ADDICTOLOGIE	Médecine
DUBEE Vincent	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
DUVAL Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
DUVERGER Philippe	PEDOPSYCHIATRIE	Médecine
EVEILLARD Mathieu	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
FAURE Sébastien	PHARMACOLOGIE PHYSIOLOGIE	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	ANATOMIE	Médecine
FOUQUET Olivier	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
FURBER Alain	CARDIOLOGIE	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	PNEUMOLOGIE	Médecine
GOHIER Bénédicte	PSYCHIATRIE D'ADULTES	Médecine
GUARDIOLA Philippe	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
GUILLET David	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
HAMY Antoine	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
HENNI Samir	MEDECINE VASCULAIRE	Médecine

HUNAUT-BERGER Mathilde	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
IFRAH Norbert	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
JEANNIN Pascale	IMMUNOLOGIE	Médecine
KEMPF Marie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE	Médecine
LACOEUILLE FRANCK	RADIOPHARMACIE	Pharmacie
LACCOURREYE Laurent	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	Médecine
LAGARCE Frédéric	BIOPHARMACIE	Pharmacie
LANDREAU Anne	BOTANIQUE/ MYCOLOGIE	Pharmacie
LARCHER Gérard	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRES	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION	Médecine
LEBDAI Souhil	UROLOGIE	Médecine
LEGENDRE Guillaume	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
LEGRAND Erick	RHUMATOLOGIE	Médecine
LERMITE Emilie	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
LEROLLE Nicolas	REANIMATION	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
LUQUE PAZ Damien	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE	Médecine
MARCHAIS Véronique	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
MARTIN Ludovic	DERMATO-VENEREOLOGIE	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION	Médecine
MENEI Philippe	NEUROCHIRURGIE	Médecine
MERCAT Alain	REANIMATION	Médecine
PAPON Nicolas	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
PELLIER Isabelle	PEDIATRIE	Médecine
PETIT Audrey	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
PICQUET Jean	CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
PODEVIN Guillaume	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
PROCACCIO Vincent	GENETIQUE	Médecine
PRUNIER Delphine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
PRUNIER Fabrice	CARDIOLOGIE	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	MEDECINE GENERALE	Médecine
REYNIER Pascal	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
RICHOMME Pascal	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
RINEAU Emmanuel	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION	Médecine
RIOU Jérémie	BIostatistiques	Pharmacie
RODIEN Patrice	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
ROQUELAURE Yves	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
ROUSSEAU Audrey	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROUSSEAU Pascal	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROY Pierre-Marie	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
SAULNIER Patrick	BIOPHYSIQUE ET BIostatistiques	Pharmacie
SERAPHIN Denis	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
SCHMIDT Aline	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	MEDECINE GENERALE	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	PNEUMOLOGIE	Médecine
UGO Valérie	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
URBAN Thierry	PNEUMOLOGIE	Médecine

VAN BOGAERT Patrick	PEDIATRIE	Médecine
VENARA Aurélien	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
VERNY Christophe	NEUROLOGIE	Médecine
WILLOTEAUX Serge	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

AMMI Myriam	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BAGLIN Isabelle	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	IMMUNOLOGIE	Médecine
BEGUE Cyril	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELIZNA Cristina	MEDECINE INTERNE	Médecine
BENOIT Jacqueline	PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BESSAGUET Flavien	PHYSIOLOGIE PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BERNARD Florian	ANATOMIE ; discipline hospit : NEUROCHIRURGIE	Médecine
BLANCHET Odile	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
BOISARD Séverine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
BRIET Claire	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
BRIS Céline	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
CANIVET Clémence	GASTROENTEROLOGIE-HEPATOLOGIE	Médecine
CAPITAIN Olivier	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CHAO DE LA BARCA Juan-Manuel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
CHEVALIER Sylvie	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
CHOPIN Matthieu	MEDECINE GENERALE	Médecine
CODRON Philippe	NEUROLOGIE	Médecine
COLIN Estelle	GENETIQUE	Médecine
DEMAS Josselin	SCIENCES DE LA READAPTATION	Médecine
DERBRE Séverine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
DESHAYES Caroline	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE	Pharmacie
DOUILLET Delphine	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
FERRE Marc	BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	PHYSIOLOGIE	Médecine
GHALI Maria	MEDECINE GENERALE	Médecine
GUELFF Jessica	MEDECINE GENERALE	Médecine
HAMEL Jean-François	BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
HERIVAUX Anaïs	BIOTECHNOLOGIE	Pharmacie
HINDRE François	BIOPHYSIQUE	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	MEDECINE GENERALE	Médecine
KHIATI Salim	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
LEGEAY Samuel	PHARMACOCINETIQUE	Pharmacie
LEMEE Jean-Michel	NEUROCHIRURGIE	Médecine
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
LEPELTIER Elise	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
LETOURNEL Franck	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
LIBOUBAN Hélène	HISTOLOGIE	Médecine
MABILLEAU Guillaume	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE	Médecine
MALLET Sabine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
MAROT Agnès	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
MESLIER Nicole	PHYSIOLOGIE	Médecine
MIOT Charline	IMMUNOLOGIE	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	PHILOSOPHIE	Médecine

NAIL BILLAUD Sandrine	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
PAILHORIES Hélène	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Médecine
PAPON Xavier	ANATOMIE	Médecine
PASCO-PAPON Anne	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
PECH Brigitte	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	SOCIOLOGIE	Médecine
PIHET Marc	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
POIROUX Laurent	SCIENCES INFIRMIERES	Médecine
PY Thibaut	MEDECINE GENERALE	Médecine
RIOU Jérémie	BIostatistiques	Pharmacie
RIQUIN Elise	PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE	Médecine
RONY Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	Médecine
ROGER Emilie	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
SAVARY Camille	PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE	Pharmacie
SCHMITT Françoise	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	PHARMACIE CLINIQUE ET EDUCATION THERAPEUTIQUE	Pharmacie
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	MEDECINE GENERALE	Médecine
VIAULT Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie

AUTRES ENSEIGNANTS

PRCE		
AUTRET Erwan	ANGLAIS	Santé
BARBEROUSSE Michel	INFORMATIQUE	Santé
COYNE Ashley-Rose	ANGLAIS	Santé
O'SULLIVAN Kayleigh	ANGLAIS	Santé
RIVEAU Hélène	ANGLAIS	
PAST/MAST		
BEAUVAIS Vincent	OFFICINE	Pharmacie
BRAUD Cathie	OFFICINE	Pharmacie
DILÉ Nathalie	OFFICINE	Pharmacie
GUILLET Anne-Françoise	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
MOAL Frédéric	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
CHAMPAGNE Romain	MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION	Médecine
GUITTON Christophe	MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION	Médecine
KAASSIS Mehdi	GASTRO-ENTEROLOGIE	Médecine
LAVIGNE Christian	MEDECINE INTERNE	Médecine
PICCOLI Giorgia	NEPHROLOGIE	Médecine
POMMIER Pascal	CANCEROLOGIE-RADIOThERAPIE	Médecine
SAVARY Dominique	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
PLP		
CHIKH Yamina	ECONOMIE-GESTION	Médecine

Monsieur le Professeur Jean-François Subra,

Merci de l'honneur que vous me faites de présider ma soutenance de thèse. Mes premiers pas en tant qu'interne de néphrologie dans le service de néphrologie lorsque vous en étiez à sa tête ont guidé mes autres pas en néphrologie.

Monsieur le Professeur Jean-François Augusto,

Je vous remercie d'avoir co-diriger ma thèse et d'avoir guidé mon internat et mon master 2 de recherche par vos conseils avisés. Votre écoute et votre disponibilité, malgré un emploi du temps de plus en plus chargé, sont des qualités qui m'ont permis de vivre mon internat de néphrologie sereinement.

Madame la Docteure Anne-Sophie Garnier,

Je te remercie d'avoir co-diriger ma thèse pendant toutes ces années, en sus de toutes tes sollicitations quotidiennes, médicales, universitaires et familiales. Ce temps donné était très précieux et j'espère en avoir fait bon usage. Je te remercie également de ce dernier semestre d'internat ; tu as été le soutien de nombreuses de mes interrogations y compris personnelles.

Madame la Docteure Estelle Desport,

Je te remercie de venir de loin pour être membre du jury. Ce fut un réel plaisir de travailler ensemble : bienveillant, formateur et serein sont les 3 adjectifs qui me viennent à l'esprit de ce semestre à Poitiers et en grande partie grâce à toi. Ce n'est peut-être que partie remise.

Je voulais remercier aussi les médecins et les internes de votre service, pour votre accueil très chaleureux.

Monsieur le Docteur Corentin Orvain,

Je vous remercie pour l'intérêt porté à ma thèse et d'avoir accepté de composer mon jury. L'exigence et l'esprit synthétique cultivés en hématologie sont des atouts que j'essaie d'entretenir autant que possible dans ma pratique.

A tous les praticiens hospitaliers, chefs assistants ou chefs de clinique de néphrologie au cours de mes stages : Agnès et Martin, Maud, Virginie, Anne-Sophie, Benoit, Fanny, Mickaël, Jean-Philippe, Romain, Samuel... avec qui j'ai pu travailler au cours de ces années et avec qui je continuerai à progresser avec beaucoup de plaisir. J'espère garder la bienveillance dont vous m'avez fait preuve envers moi au cours de ces dernières années.

A toute l'équipe du service de Néphrologie du CHU d'Angers, je continuerai à travailler avec beaucoup d'enthousiasme.

Mes remerciements vont également à **l'équipe de cardiologie du CH de Laval et à mes co-internes de ce semestre**, dont particulièrement Hélène : vous m'avez fait découvrir et apprécier cette spécialité passionnante !

A toute **l'équipe d'hématologie du CHU d'Angers et mes anciens co-internes** : ce semestre « covidé » m'aurait semblé beaucoup plus long sans vous et votre humour parfois piquant !

A la **réanimation médicale du CHU d'Angers et la fameuse équipe « Satardamanger »** : c'était un sacré bon semestre, avec de bonnes barres de rire, photos et bateaux gonflables....

A tous mes co-internes de néphrologie d'Angers et de Poitiers, qui savent pourquoi un interne de néphrologie a des cernes, ce qu'un appel d'une infirmière à 2h du matin pour un doliprane coûte, le plaisir d'une canicule endurée dans le bureau des internes... Merci pour tous les moments partagés, chantés ou sifflés, autour d'une pinte de Bête ou plutôt deux ou trois (dédicace à mes co-internes poitevins) ... Je suis heureuse de vous compter parmi mes futurs confrères et parmi mes amis.

Merci particulièrement à Clément, Charlotte, Nicolas et Pierre pour avoir contribué à ce recueil de données multisites, depuis plus de 3 ans maintenant.

Plus personnellement,

A Arthur,

Tu es toujours présent : merci de ta patience, tu sais si bien m'apaiser lors de mes moments de stress. Merci de toutes tes petites et grandes attentions quotidiennes : petits plats « simples » où le mot simple est un euphémisme, vacances idylliques préparées par tes soins, un petit mot laissé sur la table de la cuisine... Le plus beau projet dans ma vie est de la construire avec toi.

A ma famille,

Un soutien indéfectible malgré mes longues années d'étude, si longues que personne, ni même moi, ne sait plus les compter. J'y suis enfin arrivée au bout. Merci pour votre présence tous les jours et pendant cette thèse où ce n'est finalement que du charabia... Merci de tout le soutien que vous m'apportez tous les jours, mes passages à la maison ont toujours été une source de motivation pour faire toujours mieux. J'espère que ce jour vous rend fier. Je vous aime tant.

A ma belle-famille,

Merci de m'avoir accueillie dans votre belle famille aussi largement que vous l'avez fait : chez vous pendant les week-ends, pendant les vacances, ou même pendant 6 mois... Etant pour beaucoup bercés également par la médecine, vous avez su écouter mes doutes en médecine et guider mon internat dans le milieu parfois hostile de l'hôpital.

A mes copines d'externat,

Marion, Léa, Lauriane : toujours là, autour de révisions, d'examens, mais surtout de piscine/mer, d'apéros ou de verres, et bientôt autour de poussettes (pour certaines). Des amitiés si belles sont vraiment des trésors que je chéris tous les jours. Hâte de vivre nos prochaines années d'amitié ensemble !

A mes amis angevins,

Constance et Bastien, amis des premiers instants angevins, amis de toujours, en espérant continuer de partager jeux de société, soirées bien arrosées, danses sur des musiques rythmées et vacances calientes...

Camille, Justine, trio de choc de la néphrologie mancelle ! A tous nos prochains diners et autres verres, à Angers ou même à Chartres...

Clara, nos moments privilégiés autour d'un verre ou souvent d'un truc à manger ont toujours été si doux. Hate de pouvoir continuer cela dans votre nouvelle maison...

Valentin et Christopher, vous savez toujours « taper là où ça fait mal » avec humour !

Hélène, Léa, Ludmilla et Tiphaine : la coloc de choc au pays Lavallois, quel été doux passé avec vous, autour de la piscine (plus que dedans au final)...

Marion, Dabolu et le pirate, toujours là pour raconter les potins du CHU, pour gonfler des bateaux dans des bureaux ou pour se réjouir de bonnes nouvelles...

A mes amis d'enfance, mes amis d'ailleurs, vous êtes toujours là à me rappeler que la vraie vie n'est pas celle de l'hôpital et j'espère que nos moments partagés de vacances, de dîner, de ginguettes ou de fêtes se poursuivront encore et encore....

Liste des abréviations

ANCA	Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles
ANCA-GN	Glomérulonéphrite secondaire à une vascularite associée aux ANCA
BMI	Body Mass Index / index de masse corporelle
BVAS	Birmingham vasculitis activity score
C3-C4	Complément C3-C4
CKD	Chronic kidney disease / insuffisance rénale chronique
CNIL	Commission Nationale Informatique et Liberté
CRP	C-reactive protein
DAH	Diffuse alveolar hemorrhage / hémorragie intra-alvéolaire
DFG	Débit de filtration glomérulaire
ENT	Ear nose throat / voies aériennes supérieures
ESKD	End-stage kidney disease / insuffisance rénale chronique terminale
GFR	Glomerular Filtration Rate / débit de filtration glomérulaire
GPA	Granulomatose avec polyangéite
ICU	Intensive unit care / unités de soins intensifs
IgG/-A/-M	Immunoglobuline G /-A /-M
MGUS	Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance / gammopathie monoclonale de signification indéterminée
MGCS	Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance / gammopathie monoclonale de signification clinique
MGRS	Monoclonal Gammopathy of Renal Significance / gammopathie monoclonale de signification rénale
MM	Myélome multiple
MPA	Micropolyangéite
MPO	Myéloperoxydase
PNN	Polynucléaires neutrophiles
PR3	Protéinase 3
RRT	Renal replacement therapy / traitement de suppléance rénale
SGS	Syndrome de Gougerot Sjögren
VAA	Vascularites Associées aux ANCA

Plan

SERMENT D'HIPPOCRATE

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

REMERCIEMENTS

LISTE DES ABREVIATIONS

INTRODUCTION

1. Les vascularites associées aux ANCA (VAA)

1.1. Généralités

1.1.1. Définition et classification

1.1.2. Epidémiologie

1.2. Description clinique, biologique et histologique

1.3. Pronostic des VAA

1.3.1. Survie des patients

1.3.2. Rechute

1.4. Traitement des VAA

2. LES GAMMAPATHIES MONOCLONALES A SIGNIFICATION INDETERMINEE

2.1. Généralités

2.1.1. Définitions

2.1.2. Epidémiologie

2.1.3. Dépistage des MGUS

2.2. Risque évolutif

2.3. Indications de traitement du clone B

2.4. Impact des MGUS sur les maladies auto-immunes

3. HYPOTHESE ET OBJECTIFS

ARTICLE ORIGINAL

BIBLIOGRAPHIE

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

TABLE DES MATIERES

ANNEXES

INTRODUCTION

1. Les vascularites associées aux ANCA (VAA)

1.1. Généralités

1.1.1. Définition et classification

Les vascularites forment un groupe hétérogène de maladies liées à la présence d'un infiltrat inflammatoire induisant une nécrose fibrinoïde de la paroi des vaisseaux artériels ou veineux. Elles peuvent provoquer des atteintes d'organe isolé ou des atteintes systémiques.

Les vascularites sont classées au sein de la classification internationale des vascularites systémiques de Chapel-Hill, publiée en 1994, révisée en 2012 selon le calibre des vaisseaux atteints.

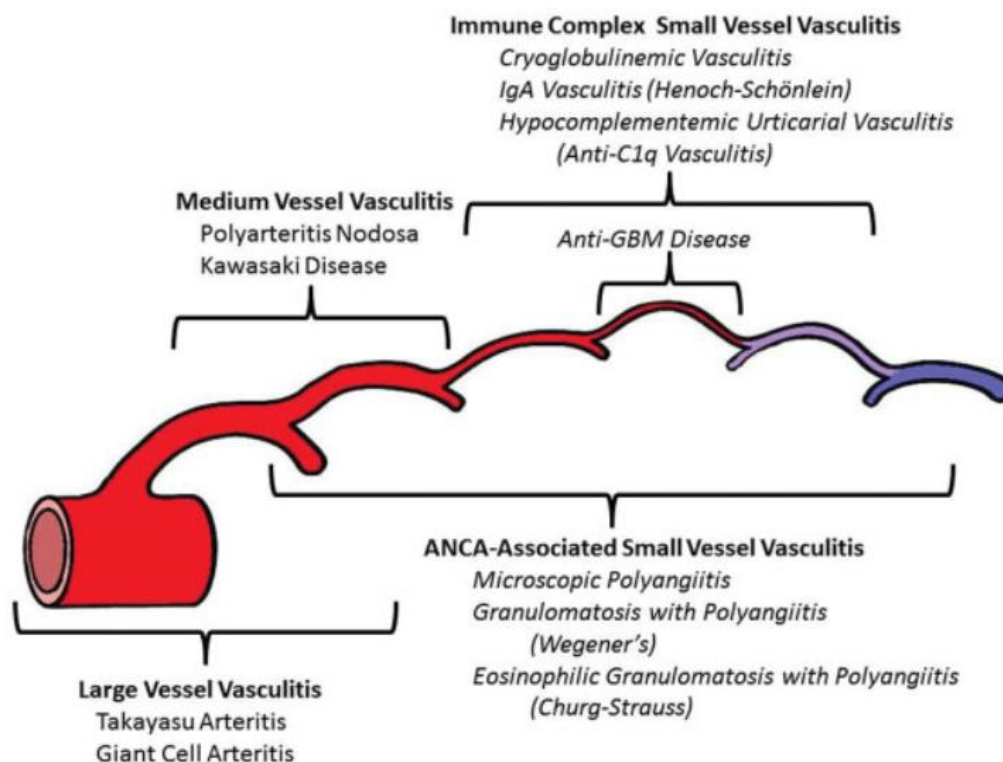


Figure 1. Classification de Chapel Hill : classification des vascularites en fonction de la taille des vaisseaux atteints.⁽¹⁾

Les vascularites associées aux ANCA (VAA) atteignent les vaisseaux de petits et moyens calibres : elles sont dites « pauci-immunes » car sans dépôt visualisable en immunofluorescence à l'analyse histologique, en opposition aux vascularites à dépôts de complexes immuns.

1.1.2. Épidémiologie

Les vascularites à ANCA sont des maladies rares : en Europe, l'incidence des VAA est estimée inférieure à 16 cas par an par million d'habitants pour une prévalence oscillant entre 24 et 218 cas/million d'habitants.

Ce sont des maladies pouvant toucher les 2 sexes à tout âge de la vie, avec une prédominance chez les sujets de plus de 60 ans.⁽²⁾

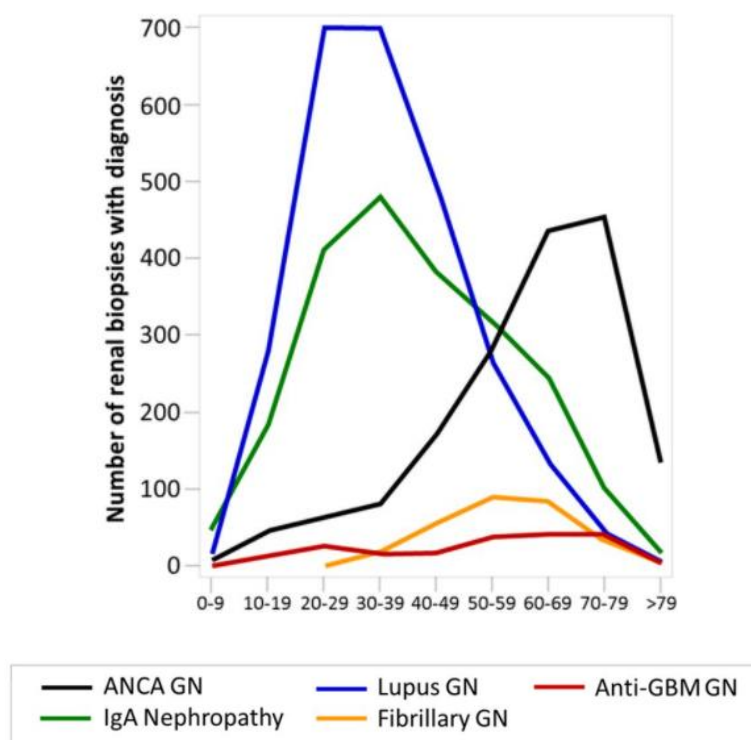


Figure 2. Ces données sont issues de 21 374 patients atteints de n'importe quel type de maladie glomérulaire identifiée par des biopsies rénales, évaluées par le laboratoire d'anatomopathologie de l'université de Caroline du Nord, de 1986 à 2015.⁽³⁾

1.2. Description clinique, biologique et histologique

La phénotype clinique des vascularites associées aux ANCA est hétérogène. Elles peuvent être responsables de signes généraux (fièvre, asthénie, anorexie, amaigrissement) et d'atteintes d'organes : atteintes rénale, pulmonaire, oto-rhino-laryngologique, cutanée, neurologique, cardiaque, digestive, articulaire, musculaire, toutes polymorphes et associées à des degrés et des intensités variables chez les patients⁽⁴⁾.

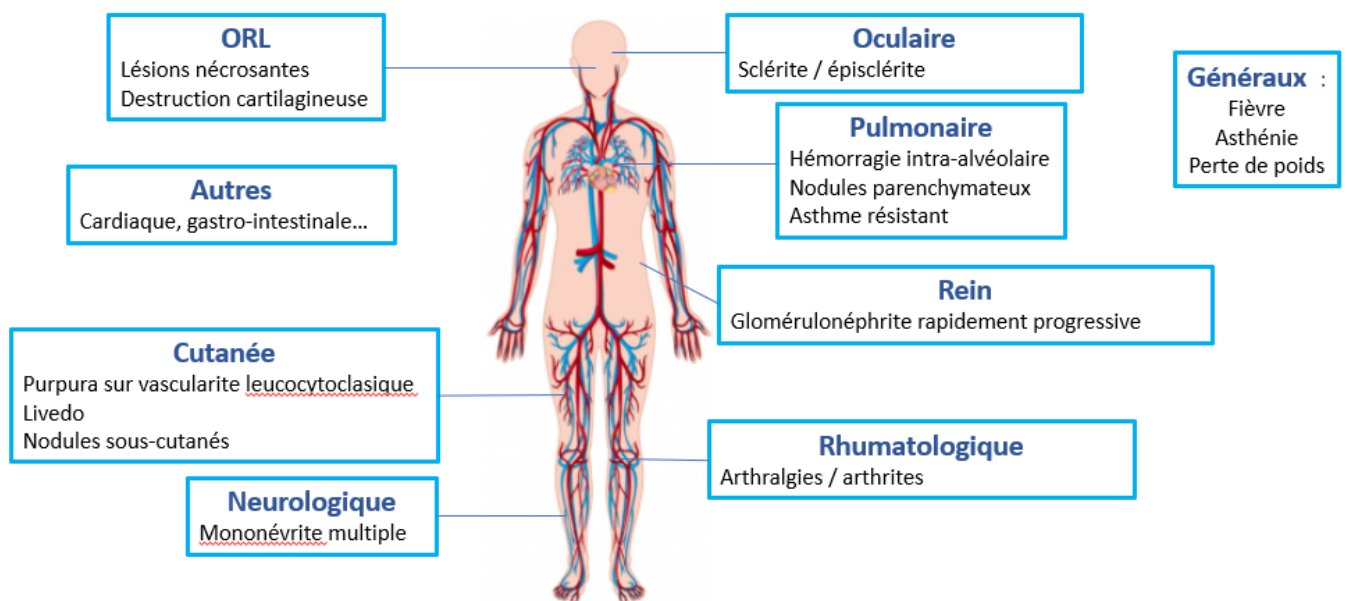


Figure 3. Phénotype clinique des vascularites à ANCA

L'atteinte rénale typique de la vascularite à ANCA est un tableau de glomérulonéphrite rapidement progressive avec présence d'une hématurie microscopique et d'une protéinurie glomérulaire. L'analyse histologique retrouve une glomérulonéphrite pauci immune nécrosante avec croissants extra-capillaires dont le stade évolutif est la glomérulosclérose, associées à différents degrés de lésions tubulo-interstitielles +/- chroniques (fibrose interstitielle et atrophie tubulaire).

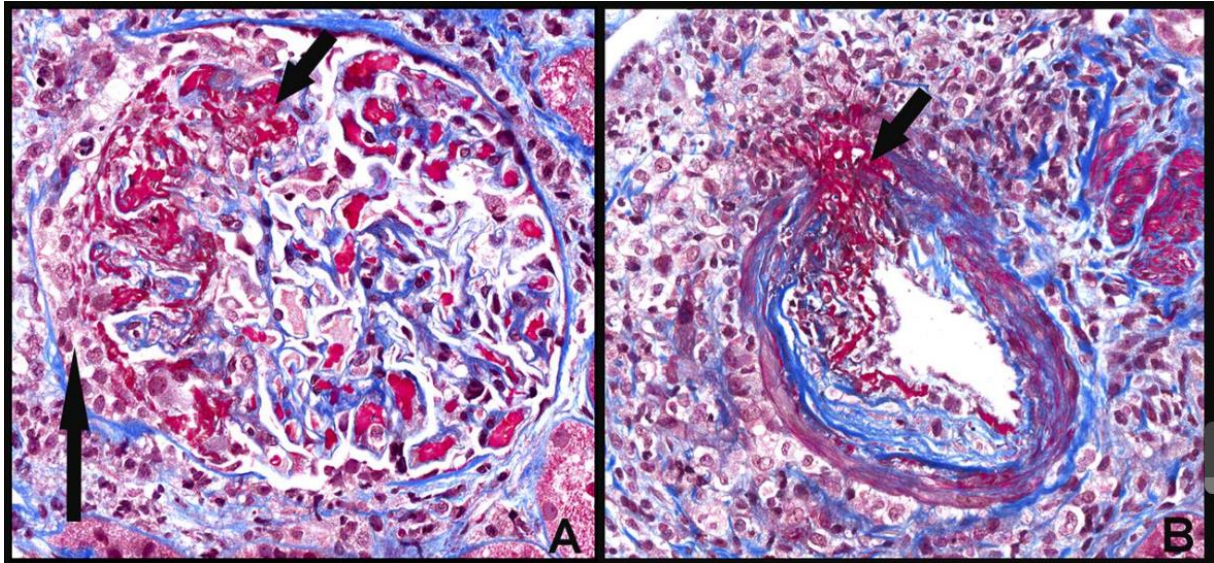


Figure 4. Analyse au microscope optique (au trichrome de Masson) d'une biopsie rénale d'un patient atteinte d'une vascularite à ANCA retrouvant une nécrose fibrinoïde segmentaire. Dans un glomérule (A) et dans une artère interlobulaire (B) (flèche courte). Le glomérule présente un un peu croissant cellulaire (flèche longue) et une rupture de la capsule de Bowman dans le coin supérieur gauche.(3)

Ce sont des maladies auto-immunes le plus souvent liées à la présence d'auto-anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) qui ciblent 2 auto-antigènes au sein des granules primaires des polynucléaires neutrophiles : la protéinase 3 (PR3) ou la myéloperoxydase (MPO).⁽⁵⁾

La polyangéite microscopique ou micropolyangéite (MPA) atteint préférentiellement les glomérules rénaux et est le plus souvent associées aux anticorps anti-MPO, tandis que la granulomatose avec polyangéite (GPA) présente une atteinte respiratoire privilégiée et est le plus souvent associée aux anticorps anti-PR3.

Tableau I. Fréquence approximative des manifestations d'organes dans plusieurs vascularites atteignant les petits vaisseaux.(4)

ORGAN SYSTEM	HENOCH-SCHÖNLEIN PURPURA	CRYOGLOBULINEMIC VASCULITIS	MICROSCOPIC POLYANGIITIS	WEGENER'S GRANULOMATOSIS	CHURG-STRAUSS SYNDROME
	percent				
Cutaneous	90	90	40	40	60
Renal	50	55	90	80	45
Pulmonary	<5	<5	50	90	70
Ear, nose, and throat	<5	<5	35	90	50
Musculoskeletal	75	70	60	60	50
Neurologic	10	40	30	50	70
Gastrointestinal	60	30	50	50	50

*Approximate frequencies are estimated from data in previous reports.⁴⁹⁻⁶⁵

Le score Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)⁽⁶⁾ basé sur les symptômes et les signes physiques de neuf systèmes d'organes différents, permet d'évaluer l'activité de la maladie au diagnostic et au cours du suivi et permet également de définir la rémission et la rechute de la maladie. Il s'agit d'un score pronostic : un score élevé au diagnostic est associé à une augmentation du risque de mortalité.⁽⁷⁾

1.3. Pronostic des VAA

1.3.1. Survie des patients

Les vascularites à ANCA sont des maladies sévères mettant en jeu le pronostic vital et fonctionnel : en l'absence de traitement, la GPA conduit constamment au décès du patient.⁽⁸⁾ Sous traitement, il existe une amélioration franche du pronostic vital avec une survie à 10 ans estimée à 75%. La mortalité des patients atteints de PAM est de l'ordre de 30 % à 5 ans : la surmortalité de la MPA comparée à la GPA est en partie expliquée par l'âge au diagnostic de 10 ans plus élevé pour la MPA.

Malgré les traitements actuellement utilisés, les patients atteints de VAA présentent une surmortalité 2,7 fois plus importante que la population générale.⁽⁹⁻¹¹⁾

Au cours de la première année, les patients décèdent principalement d'une cause infectieuse alors qu'après un an, la principale cause de mortalité est d'origine cardiovasculaire et néoplasique.⁽¹⁰⁾

Au diagnostic de vascularite à ANCA, les facteurs de risque de décès sont l'âge, l'insuffisance rénale terminale et le taux de créatinine, le score d'activité de la maladie (BVAS), et le type d'ANCA au diagnostic.^(10,12,13)

1.3.2. Rechute

L'évolution des VAA est caractérisée par un risque de rechute prédominant dans le groupe des GPA : dans les 5 ans suivant le diagnostic de la maladie, 55% des patients atteints de GPA rechutent, alors que seulement un tiers des patients atteints de MPA rechutent.

Au diagnostic, les facteurs de risque à la rechute sont la présence d'ANCA anti-PR3^(14,15), l'atteinte des voies aériennes supérieures et l'atteinte pulmonaire^(15,16), l'atteinte cardio-vasculaire^(14,15) et une meilleure fonction rénale.^(14,15,17)

La fréquence des rechutes justifie un traitement immunosuppresseur lourd et prolongé responsables d'une iatrogénie importante comme un diabète cortico-induit, des infections et des complications cardiovasculaires.⁽¹⁸⁾

En phase chronique, le traitement de la VAA repose sur une immunodépression prolongée sur plusieurs années, associée également à des effets secondaires oncologiques, métaboliques et cardiovasculaires, impactant le pronostic des patients.

1.4. Traitement des VAA

Le traitement des VAA avec atteinte rénale est répartie en 2 phases consécutives.

La première phase consiste en un traitement d'induction de la rémission, d'une durée d'environ 6 mois, par l'utilisation combinée d'une corticothérapie et de traitements immunosuppresseurs (cyclophosphamide ou rituximab). La deuxième phase correspond au traitement permettant le maintien de la rémission, actuellement basé une corticothérapie en décroissance progressive associée à des injections de rituximab tous les 6 mois pour une durée de 18 mois à 48 mois. ^(6,19)

2. Les gammopathies monoclonales à signification indéterminée

2.1. Généralités

2.1.1. Définitions

La gammopathie monoclonale à signification indéterminée ou MGUS (Monoclonal gammopathy of undeterminant significance) est définie par la présence d'un pic monoclonal inférieur à 30g/L et d'une plasmocytose médullaire inférieure à 10%, en l'absence d'atteinte d'organe définie par les critères CRAB si la protéine monoclonale est non-IgM :

- C pour hypercalcémie ;
- R pour insuffisance rénale liée à une néphropathie à cylindres myélomateux ;
- A pour anémie ;
- B pour atteintes osseuses. ⁽²⁰⁾

Si la protéine monoclonale concernée est une IgM, les critères d'atteintes d'organe sont :

- L'anémie ;
- La présence d'une hyperviscosité sanguine ;
- La présence de signes B comprenant fièvre inexpliquée, sueurs nocturnes, perte de poids et fatigue ;
- La présence d'adénopathies ;
- La présence d'une hépatosplénomégalie ;
- Ou autre atteinte d'organe en lien avec la lymphoprolifération. ⁽²⁰⁾

La protéine monoclonale est habituellement produite par un clone plasmocytaire en cas d'IgA ou d'IgG ou bien d'un clone lymphoplasmocytaire en cas d'IgM.

Il s'agit un état pré-cancéreux : les MGUS forment un continuum clinico-biologique avec le myélome indolent et le myélome multiple ou avec une hémopathie lymphoïde, pathologies vers lesquelles elles risquent d'évoluer au cours du temps.

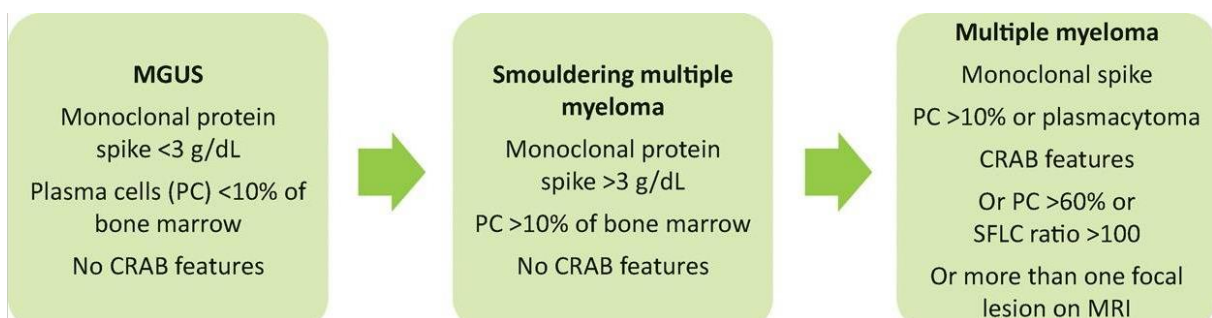


Figure 5. Définition de myélome multiple et troubles précurseurs des plasmocytes, y compris gammopathie monoclonale de signification indéterminée (adapté de la définition de l'International Myeloma Working Group). *SFLC* = chaînes légères libres sériques⁽²¹⁾

2.1.2. Epidémiologie

La présence d'une gammopathie monoclonale à signification indéterminée est une anomalie biologique fréquente : en effet, la prévalence dans population générale est estimée entre 0.5 et 3.6% selon les cohortes⁽²²⁾ et la prévalence augmente chez les sujets âgés : 3.5% chez > 50 ans, 5.3% chez > 70 ans⁽²²⁾ avec un âge médian au diagnostic de 72 ans. Les MGUS concernent plus fréquemment les hommes que les femmes.

Elle est le plus souvent d'isotype IgG (70-75%) et plus rarement d'isotypes IgM (15-20%), IgA (10%) ou à chaînes légères (2%).⁽²³⁾ Les chaînes légères sont le plus souvent kappa (61%).

2.1.3. Dépistage des MGUS

Il n'est actuellement pas recommandé de réaliser un dépistage systématique d'une MGUS chez un patient asymptomatique. Toutefois, la réalisation d'une électrophorèse des protéines sériques et d'une immunofixation sérique est indiquée devant une insuffisance rénale ou une protéinurie, ce pourquoi elles sont très largement pratiquées dans le bilan glomérulaire.

2.2. Risque évolutif

Le principal risque de la MGUS est l'évolution vers un myélome multiple (si IgG ou IgA) de 1% par an, de 0 à 3% par an (si MGUS à chaînes légères) ou vers une maladie de Waldenström (si IgM) de 1 à 5% par an.⁽²⁰⁾

Toutefois, la présence de certains critères augmente le risque de progression : la présence d'un pic supérieur à 15g/L, un isotype non IgG ou un rapport kappa/lambda anormal. La Mayo Clinic a développé un score estimant le risque absolu de transformation de la MGUS à 20 ans d'évolution selon ces 3 paramètres permettant de définir 4 catégories de risque : faible risque (0 point), risque intermédiaire faible (1 point), risque intermédiaire élevé (2 points) et risque élevé (3 points) avec un risque absolu de transformation à 20 ans évalué respectivement à 5%, 21%, 37% et 58%.⁽²⁴⁾

2.3. Indications de traitement du clone B

De signification indéterminée, soit en l'absence de conséquences cliniques en lien avec cette dysglobulinémie, les MGUS ne présentent pas de critères de traitement par chimiothérapie.

En présence d'une protéine monoclonale, les indications à un traitement visant le clone plasmocytaire ou lymphoplasmocytaire comprennent actuellement :

- La présence d'une protéine monoclonale avec plasmocytose médullaire > 10% et d'un ou plusieurs critères CRAB (cf supra) ;
- La présence d'une plasmocytose médullaire > 60% ;
- Un ratio de chaînes légères libres sériques impliquées sur non impliquées > 100 ;
- Plus de 1 lésion focale $\geq$ 5 mm en IRM.

Toutefois, il existe des exceptions qui sont inclus dans le concept de MGCS « Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance » : la présence d'une gammapathie monoclonale responsables de dépôts d'immunoglobulines monoclonales dans les tissus y compris rénal (compris dans le terme MGRS « Monoclonal Gammopathy of Renal Significance »), d'activité auto-anticorps, d'activation du complément ou la production de cytokines est une indication à une chimiothérapie du clone B.^(21,25,26)

2.4. Impact des MGUS sur les maladies auto-immunes

L'association entre MGUS et maladies de système n'a été que peu étudiée.

Une immunoglobuline monoclonale est observée chez 10 à 15 % des patients présentant un syndrome de Gougerot Sjögren (SGS) et l'apparition d'une gammapathie monoclonale au cours de cette maladie est associée à une majoration du risque de lymphome B non hodgkinien.⁽²⁷⁾

Chez les patients atteints de pathologies rhumatismales comprenant la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé, le SGS et la sclérodermie suivis pendant

8 ans en moyenne, la présence d'une MGUS est associée à une augmentation du risque d'évolution vers une maladie lymphoproliférative (lymphome ou myélome).⁽²⁸⁾

Toutefois, il n'existe que peu de données sur l'impact d'une MGUS sur l'évolution des maladies de système : au cours du lupus érythémateux disséminé, la présence d'une MGUS n'a pas d'impact sur l'activité de la maladie lupique, sur l'incidence de néphropathie lupique ou sa présentation histologique, sur la fonction rénale ou sur le risque néoplasique.⁽²⁹⁾

3. Hypothèse et objectifs

Les vascularites à ANCA sont des maladies en lien avec la présence d'auto-anticorps, les ANCA, responsables d'une surmortalité des patients malgré la mise en place rapide d'un traitement. Cette surmortalité est en lien avec les rechutes de la maladie, des évènements cardiovasculaires, infectieux et néoplasiques, complications favorisées par le traitement immunosuppresseur, l'âge et la présence d'une insuffisance rénale chronique. Toutefois, d'autres facteurs peuvent également être impliqués et des études complémentaires doivent être poursuivies pour affiner la physiopathologie des vascularites à ANCA et pour déterminer des sous-groupes de moins bon pronostic.

Les patients atteints de vascularite à ANCA avec atteinte rénale ayant un complément C3 plus bas au diagnostic présentent un risque plus élevé d'évoluer vers une insuffisance rénale terminale et leur survie est moindre.⁽³⁰⁾ La baisse du C3 est probablement le reflet chez ces malades d'une activation plus forte de la voie alterne du complément ^(31,32).

Les MGUS sont des immunoglobulines produites par un clone monoclonale ne présentant pas les critères de malignité hématologies ; elles peuvent présenter des caractéristiques physico-chimiques particulières responsables de conséquences tissulaires notamment par l'activation du complément, comme illustrés dans les glomérulopathies à dépôts de C3⁽³³⁾, et par la formation de dépôts d'immunoglobulines dans les tissus avec une prédisposition pour le rein comme, en autres, dans l'amylose AL.⁽³⁴⁾

Par ailleurs, les vascularites à ANCA avec atteinte rénale et les MGUS partagent des risques communs notamment infectieux, ostéoporotiques et néoplasique.^(21,35,36)

Dans ce contexte, la présence d'une immunoglobuline monoclonale pourrait être impliquée l'immunopathogénèse de la vascularite à ANCA ou influencer sur son pronostic en majorant le risque infectieux ou néoplasique.

Dans une étude multicentrique comprenant le registre Maine Anjou et 3 hôpitaux universitaires du grand Ouest de la France (CHU de Rennes, de Tours et de Poitiers), nous souhaitons déterminer si la présence d'une gammapathie monoclonale au diagnostic de vascularite à ANCA avec atteinte rénale est associée à une présentation clinique et histologique ou pronostic spécifique.

ARTICLE ORIGINAL

Presentation and Outcome of Patients with Monoclonal Gammopathy at Diagnosis of ANCA-Associated Vasculitis with Renal Involvement

Alice Desouche¹; Anne-Sophie Garnier¹, MD MSc ; Cécile Vigneau², MD PhD ; Philippe Gatault³, MD PhD ; Frank Bridoux⁴, MD PhD; Charlotte Boud'hors^{1,5}, MD ; Nicolas Henry⁶, MD; Samuel Wacrenier⁷, MD; Assia Djema⁸, MD; Clément Samoreau^{1,8}, MD ; Jean-Philippe Coindre⁷, MD; Giorgina Barbara Piccoli⁷, MD; Benoit Brilland^{1,5}, MD PhD; Jean-François Augusto^{1,5†}, MD PhD.

- 1- Service de Néphrologie-Dialyse-Transplantation, Université d'Angers, CHU Angers, Angers, France
- 2- Service de Néphrologie, Université de Rennes, CHU Rennes, Rennes, France
- 3- Service de Néphrologie, Université de Tours, CHRU Tours, Tours, France
- 4- Service de Néphrologie, Université de Poitiers, CHU Poitiers, Tours, France
- 5- Université d'Angers, Inserm, CNRS, Nantes Université, CRCI2NA, Angers, France,
- 6- Service de Néphrologie-Dialyse, CH de Laval, Laval, France
- 7- Service de Néphrologie-Dialyse, CH du Mans, Le Mans, France
- 8- Service de Néphrologie-Dialyse, CH de Cholet, Cholet, France

† Corresponding author :

Professeur Jean-François Augusto, MD, PhD

Service de Néphrologie Dialyse Transplantation

CHU Angers, 4 rue Larrey, 49033 Angers CEDEX 09, France.

jfaugusto@chu-angers.fr

Text word count: **3582**.

Abstract word count: **257**.

Tables: **4**.

Figures: **1**.

Supplemental Tables: **4**.

Supplemental Figure: **1**.

Short title: Monoclonal gammopathy in ANCA-glomerulonephritis

Keyword: Monoclonal gammopathy, ANCA; Glomerulonephritis; End-stage kidney disease; kidney biopsy

Disclosure: all the authors declared no competing interests.

ABSTRACT

Introduction. The association between monoclonal gammopathy and ANCA-glomerulonephritis presentation, renal pathology and patient's outcome has not been fully investigated.

Materials and Methods. We conducted a retrospective study in the centers of the Maine-Anjou Registry, Rennes, Poitiers and Tours University Hospitals. Patients with ANCA-GN diagnosed since 2000, with MPO or PR3 ANCA at diagnosis, and with serum electrophoresis performed at diagnosis were included. Patients with monoclonal gammopathy (MG) were compared to those without MG at presentation. We investigated their presentation, renal pathology, and outcomes.

Results. Three hundred and thirty-three patients met the criteria for inclusion and were analyzed. Twenty-seven patients (8.1%) had MG based on serum electrophoresis and 50 (15.1%) based on serum electrophoresis and serum immunofixation. Patients with MG were more frequently males, were older and had lower serum albumin than patients without MG. There was no difference regarding renal pathology between groups. Patients with MG had a higher death rate at the end of follow-up. Univariable analysis for death confirmed that MG was associated with an increased risk of death (HR=2.78, 95% CI 1.45-5.34 for serum electrophoresis subgroup, and HR= 2.19, 95% CI 1.28-3.75 for electrophoresis and/or immunofixation). However, after adjustment on risk factors, the presence with MG was no more associated with death. No progression of MG to myeloma or other hemopathy was observed.

Conclusion. MG was not associated with a specific pattern regarding presentation, renal pathology and outcome of ANCA-GN. However, MG was associated with risk of death in univariable analyses which may be useful to assess the survival of ANCA-GN at disease onset.

Introduction.

Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis (AAV) are autoimmune systemic diseases that affect small to medium-sized vessels. Microscopic polyangiitis (MPA) is associated with myeloperoxidase-ANCA (MPO-ANCA), while granulomatosis with polyangiitis (GPA) is most frequently associated with proteinase-3 ANCA (PR3-ANCA) [1-4]. The renal involvement of AAV is frequent in both AAV subtypes as the consequence of pauci-immune crescentic necrotizing glomerulonephritis, typically resulting in rapidly progressive renal failure [5]. Treatments associating steroids and immunosuppressants are mandatory to control the disease and to allow kidney lesions to recover.

However, despite prompt initiation of immunosuppressants, still 20 to 35% of patients will develop end-stage kidney disease (ESKD) by 5-years [6, 7]. Some patients require renal replacement at ANCA-glomerulonephritis (ANCA-GN) diagnosis and do not recover renal function. Others with dialysis-dependence at diagnosis partially recover renal function under treatment allowing to stop renal replacement therapy (RRT). ESKD may also result from progressive renal failure usually in patients with chronic kidney disease (CKD) resulting from ANCA-GN.

In addition, and as compared to the general population, long term outcome of AAV patients is poorer with a higher mortality, especially in those with ANCA-glomerulonephritis (ANCA-GN) [6]. Indeed, mortality rates of 25 to 40% at 5 years have been reported in recent studies [8]. The higher mortality is mainly related to disease relapses, cardiovascular events, cancer, and infections. The immunosuppressive treatments, age and the presence of CKD have been well recognized as risk factors of these complications [8]. However, other underlying factors may also be implicated. Their study remains important to help understanding pathophysiology and identifying subgroups of patients with poorer prognosis. As an illustration, low serum complement C3 level at ANCA-GN diagnosis has been associated with ESKD and with poorer patients' survival [9, 10]. In light with the recent advances in AAV pathophysiology understanding, these patients with lower serum complement C3 are probably those with the most activated alternative complement pathway [11, 12].

Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) is a pre-malignant clonal expansion of plasma cells [13, 14]. It is defined as serum monoclonal immunoglobulin at a concentration <30 g/L,

with <10% of clonal plasma cells in bone marrow and, importantly, without organ damage related to the plasma cell proliferative disorder [13, 14]. MGUS is commonly observed with ageing. Based on serum electrophoresis and serum immunofixation, the prevalence of MGUS is 3% in Europeans ancestry after 50 years old, and 5.3% in patients older than 70 years [13]. MGUS confers a risk of progression to multiple myeloma (MM) of 1% per year and is also associated with AL amyloidosis, Waldenstrom's macroglobulinemia and lymphoproliferative disorders [13].

Besides its association with hematological malignancies, the monoclonal gammopathy may be responsible for kidney damage in the absence hematological malignancy, a condition that has been termed monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) [15]. MGRS is usually associated with small B cell clones that produce a toxic monoclonal protein. Most MGRS-associated lesions are related to the deposition of the MG in the kidney. However, the MG may also promote nephrotoxicity without being deposited in the kidney. This is well illustrated in C3 glomerulopathy where the MG acts as a C3 nephritic factor or an anti-factor H antibody and in thrombotic microangiopathy where the MG may act as an autoantibody against a complement regulatory protein [16-18].

The association between MG and auto-immune diseases and especially AAV has been poorly analyzed. In such context, the MG could be implicated in the immunopathogenesis by modulating the complement pathways for example, or in prognosis by favoring infectious episodes. Moreover, focusing on AAV-GN, whether the renal pathology is modulated by the presence of a MG remains to be explored. Thus, the purpose of the present study from the Maine Anjou Registry, extended to 3 University Hospitals, was to determine if the presence of a MG at diagnosis of ANCA-GN was associated with specific patterns of clinical presentation, renal pathology and outcomes.

Methods

Study population.

The population of the study was recruited from the Maine-Anjou registry and from the consecutive patients diagnosed with ANCA-glomerulonephritis in the Nephrology departments of the University hospitals of Rennes, Tours and Poitiers. The Maine-Anjou registry is a multicenter database which began on 01/01/2018. It includes data from all adult patients with ANCA-glomerulonephritis (ANCA-GN) diagnosed since 01/01/2000 in the Nephrology departments of 4 hospitals (Angers University Hospital and the Regional Hospitals of Le Mans, Cholet and Laval). The present study included patients aged over 18 years-old, with a diagnosis of ANCA-associated vasculitis based on the revised 2012 Chapel Hill Consensus Conference of Vasculitis, with renal involvement (active urinary sediment, proteinuria, and/or impaired renal function) diagnosed since 2000. Only patients with serum protein electrophoresis performed at ANCA-GN diagnosis were included for the purpose of the study. ANCA negative patients and with uncomplete follow-up were excluded.

Data collection and definitions.

The following baseline data were collected: age, gender, weight, height, body mass index (BMI), comorbidities (hypertension and diabetes mellitus), and organ involvement at AAV diagnosis. The AAV activity was determined using the Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) 2003 [19]. The following biological data at the time of diagnosis were collected: renal parameters (creatinine, proteinuria), C-reactive protein (CRP), serum albumin, level of serum complement C3 and C4, ANCA isotype, anti-GBM antibody, cryoglobulin and hematological parameters such as complete blood count, serum electrophoresis and immunofixation when available. Induction remission and maintenance regimens were also collected. Patients were followed from ANCA-GN diagnosis until last clinical follow-up or death. The estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated using the CKD-EPI formula [20]. The following outcomes were collected: AAV relapses, end-stage kidney disease (ESKD), cancer, cardiovascular events, severe infections and deaths.

Relapse was defined as the recurrence or new appearance of organ involvement attributable to AAV activity, requiring the need to increase steroids or to start a novel immunosuppressive drug. ESKD was defined as the need for renal replacement therapy for more than 3 months or kidney transplantation. Cardiovascular events were defined as the onset of myocardial infarction, stroke, or lower limb ischemic events. Severe infections were defined as infectious events requiring hospitalization.

Renal histopathology and calculation of the renal risk score.

All kidney biopsies from the centers of the Maine Anjou registry were analyzed in a centralized manner in the Pathology Department of the University Hospital of Angers. The kidney biopsies from Rennes, Tours and Poitiers University Hospital were reviewed and data were extracted from the pathological report. The histopathological classification was determined as described by Berden et al [21] according to the percentage of sclerotic glomeruli, normal glomeruli and cellular crescents, in that order. The number and percentage of normal, crescentic and sclerotic glomeruli were also retrieved. The kidney deposits (IgA, IgG, IgM, C3, fibrinogen, kappa and lambda light chain) were scored as follow: absence, presence, light (+), medium (++), strong (+++).

Monoclonal gammopathy.

Monoclonal gammopathy was diagnosed based on serum electrophoresis and/or serum immunofixation performed at ANCA-GN diagnosis. The MG was classified as MGUS in accordance with the criteria of the international myeloma working group (IMWG) [14]. Multiple myeloma (MM) was defined according to the revised IMWG criteria [14]. To explore the association between MG and ANCA-GN, we performed two analyses: in the first, we considered only patients with MG detected on serum electrophoresis; in the second, we considered patients with MG detected on serum electrophoresis and/or serum immunofixation. We also collected the diagnosis of MM, lymphoma, AL-amyloidosis and plasmacytoma that occurred in the follow-up in the whole study population.

Ethical issues

The Maine-Anjou Registry has been declared and authorized by the "Commission Nationale Informatique et Liberté" (CNIL, agreement number 2018-MR03-02). In accordance with French Law, participants gave their non-opposition to be included in the study and for the use of their data anonymously. The present study was approved by the local ethics committee of Angers University Hospital (CE 2021-209).

Statistical analysis.

Continuous variables are presented as median and interquartile range. Categorical variables are presented as numbers and percentage. Differences between groups are analyzed using the χ^2 test (or Fisher exact test when applicable) for categorical variables and the Mann-Whitney U test for continuous variables. The Kaplan-Meier method was used to estimate survival. A log-rank test was used to compare the survival curves. Univariable and multivariable Cox analysis were performed to examine factors associated with death. In the multivariable analysis, only factor with $p < 0.100$ in univariable analysis were considered. Results are presented as hazard ratio (HR) with 95% CIs. All the statistical tests were performed to the two-sided 0.05 level of significance. Statistical analysis was performed using SPSS software[®] 23.0 and GraphPad Prism[®].

RESULTS.

Baseline characteristics of the population

Among 442 patients, 332 patients could be included in the study. The flow chart of the study is reported in **Supplemental Figure 1**. The median age of patients was 65 [56-76] years old and 59% were males. Past medical history of hypertension and diabetes was present in 45% and 9% of patients, respectively. Median BVAS at diagnosis was 15 [12-20]. All patients had kidney involvement and 90% of them had kidney biopsy performed at ANCA-GN diagnosis. Median serum creatinine and proteinuria at diagnosis were 342 [148-414] mmol/L and 1.5 [0.8-3.1] g/g, respectively. About half of patients had lung involvement and one third Ear-Nose-Throat involvement. As a criterium required for inclusion, all patients had ANCA positivity, with 72% of them having MPO-ANCA and 27% PR3-ANCA detected. Only 3 patients had bispecific ANCAs (both MPO and PR3 ANCAs). According to kidney biopsy, the crescentic form (according to Berden classification) was the most represented (38.6%), followed by the focal form (27.9%), the mixed form (21.4%) and the sclerotic form (12.1%). These data are summarized in **Table 1**, that also details the characteristics according to the center of inclusion.

Therapeutic management and main outcomes

The median follow-up of the population was 56.8 [9-88] months. Most patients received methylprednisolone pulses as part of the remission induction treatment and 25.3% had plasma exchanges. Cyclophosphamide administered intravenously was the most used immunosuppressant (82.5%) for remission induction, while rituximab was used in only 26.5% of patients. Rituximab was the most used regimen for maintenance therapy (49.8% of patients).

Kidney replacement therapy was required at least once in 33.1% of patients. The rate of ESRD was 23.5% at 5 years and 27.7% at the end of follow-up. ANCA vasculitis relapse, severe infection and cardiovascular event occurred in 23.5%, 49.7% and 12.3% of patients at the end of follow-up, respectively. Death occurred in 16.9% of patients at 5 years and 25.9% at the end of follow-up. Most

deaths were related to infection (**Supplemental Figure 2**). **Table 2** details the therapeutic management and the main outcomes.

Monoclonal gammopathy

Monoclonal gammopathy was assessed using serum electrophoresis and immunofixation electrophoresis. In 9 cases, the MG was detected in serum electrophoresis but serum immunofixation was not available. In 41 cases, the MG was detected at serum immunofixation, and it could be quantified at serum electrophoresis in 18/41 cases (43.9%). The median level of the MG, available in 27 patients, was 3.1 [1.5-18.5] g/L. The isotype of the MG was IgA in 2 patients (4.9%), IgG in 30 patients (73.1%), and IgM in 9 patients (22.0%). The light chain was of kappa isotype in 26 patients (63.4%) and lambda in 15 patients (36.6%). Thus, the most frequent MG was IgG kappa detected in 19 patients (46.3%).

Among patients with MG, one had light chain amyloidosis diagnosed concomitantly with ANCA-GN and another one had smoldering multiple myeloma that did not require chemotherapy in the follow-up. A third patient had history of B cell lymphoma diagnosed 5-years before ANCA-GN diagnosis that did not relapse. Finally, no progression from MGUS to higher grade hemopathy was observed in any patient during the follow-up.

Association between monoclonal gammopathy and patients' characteristics and outcomes

We next analyzed and compared the characteristics of patients with and without MG based on 1) serum electrophoresis or on 2) electrophoresis and/or immunofixation electrophoresis at ANCA-GN diagnosis (**Table 3**).

Patients with MG at serum electrophoresis (n=27) were older (p=0.043), had more frequently hypertension (p=0.004) and had less frequently skin involvement (p=0.020) than patients without MG. They also had lower levels of serum albumin at ANCA-GN diagnosis (p=0.028) and were less frequently treated with azathioprine for maintenance (p=0.028). They tended to have a higher death rate at 5 years (p=0.065) and at the end of follow-up (p=0.060).

Patients with MG at serum electrophoresis and/or immunofixation electrophoresis (n=50) were more frequently males ($p=0.048$), tended to be older ($p=0.057$), and had more frequently hypertension ($p=0.001$) than patients without MG. Their serum albumin was also significantly lower ($p=0.002$). Their death rate was significantly higher as compared to patients without MG at 5 years ($p=0.007$) and at the end of follow-up ($p=0.029$).

There was no difference between subgroups for renal function at diagnosis, organ involvement at ANCA-vasculitis onset (except skin involvement for MG detected on serum electrophoresis), ANCA subtype, ESKD, rates of relapses, severe infections, cardiovascular events, and cancer development.

Renal histology and complement levels according to the presence of monoclonal gammopathy.

Renal biopsy was analyzed according to the presence or absence of MG (**Supplemental Table 1**). No significant difference was evidenced based on light microscopy analyses whatever the subgroup (MG at electrophoresis or MG at electrophoresis or immunofixation). At immunofluorescence analysis, patients with MG at serum electrophoresis had more frequently IgG and Kappa deposits than patients without MG. In the subgroup of patients with MG at electrophoresis and/or immunofixation, no significant differences were observed. Moreover, no differences were observed according to complement serum levels (low C3 or C4) and cryoglobulin detection.

Survival according to the presence or absence of monoclonal gammopathy.

At the end of follow-up, 86 patients (25.9%) died. We analyzed survival according to the presence or absence of MG, based on serum electrophoresis or serum electrophoresis and/or immunofixation. Patients with MG at ANCA-GN diagnosis had a lower survival as compared to patients without MG, whatever MG was considered only based on electrophoresis or on electrophoresis and/or immunofixation (**Figure 1**).

Univariable and multivariable analysis of factors associated mortality.

We next analyzed the factors associated with death. The **Table 4** reports the univariable cox analysis of factors associated with death. Age (HR=1.08, 95% CI 1.05-1.10), hypertension at diagnosis (HR=3.19, 95% CI 2.01-5.08), renal function at diagnosis (serum creatinine, HR=1.16 per 100 mmol/L increment, 95% CI 1.10-1.22), and proteinuria at diagnosis (HR=1.14 per 1 g/g increment, 95% CI 1.07-1.22) were significantly associated with death risk. The presence of diffuse alveolar hemorrhage at ANCA-GN onset was also associated with death (HR=1.90, 95% CI 1.01-3.59). Among biological parameters, hemoglobin level was associated with death (HR=0.86, 95% CI 0.76-0.96). Both MG at serum electrophoresis (HR=2.78, 95% CI 1.45-5.34) and at serum electrophoresis and/or immunofixation (HR=2.19, 95% CI 1.28-3.75) were significantly associated with death.

However, in the multivariable analyses, factors independently associated with death were age, hypertension at diagnosis, renal function, and hemoglobin level at diagnosis. Monoclonal gammopathy was not significantly associated with death, whatever if it was considered only based on serum electrophoresis or on electrophoresis and/or serum immunofixation. These data are reported in

Supplemental Table 3.

DISCUSSION

To our knowledge, the present study is the first multicentre study to investigate the role of MG in ANCA-GN. Given the large number of patients included, we were able to do an depth analysis of the association of MG with renal pathology, and to perform multivariable analyses. Only one previous study, which was published very recently, has analysed MG in ANCA-GN patients [22]. However, the latter was limited by its monocentric design and by the low number of patients included (91 patients), which also limited the analysis of the kidney pathology.

We observed that patients with MG were older, had more frequently hypertension, and had lower serum albumin level at presentation of ANCA-GN. Importantly, their renal function was not significantly different at ANCA-GN onset. Outcomes including ESKD, severe infections, cardiovascular events and cancer occurrence were not significantly different between groups. However, patients with MG had a higher risk of death in univariable analysis, but was not an independent factor of death, after adjustment on confounding factors.

Finally, our conclusions are very similar to those of Wang Y et al [22]. Our results support and extend those of this last study regarding renal pathology. We were able to study the renal biopsy of 280 patients (84.3%) and did not observe any significant difference in renal lesions on light microscopy between patients with and without MG. Given the usual pauci-immune pattern of ANCA-GN, in the immunofluorescence study, we choose to consider immune deposits as significant when at least medium deposits (++) were observed. Based on this definition, patients with MG at electrophoresis (but not when both electrophoresis and immunofixation were considered) had more frequently significant deposits (++) of IgG and of kappa light chain. Keeping in mind that IgG kappa was the most frequently MG observed in the ANCA-GN population, this suggests that IgG kappa MG can deposit within the glomeruli. However, our observations suggest this deposition is not associated with worse kidney function or more proliferative glomerular lesions.

The association of MG with age and male gender has been widely reported in the literature [13, 23]. We observed a prevalence of MG at 8.1%, which was slightly higher than the usual prevalence observed in European ancestries (about 5% in patients aged over 70 years), given the median age of

our population (65 years) [13, 23]. The association of MG with lower levels of serum albumin has also already been reported largely [22, 24]. We suggest it may be related to the older age of the patients. Given that proteinuria was not significantly different between groups, an increased urinary loss of albumin in the MG group is unlikely. In opposition to the study of Wang et al [22], we did not observe any association between MG and haemoglobin level or infectious events. In the study of Wang et al, patients with MG showed a higher rate of pulmonary infections as compared to patients without MG [22]. Unfortunately, we did not collect the nature of infectious events in our study and could not perform subgroup analyses for infections.

When we design our study, we believed that MG could be a trigger or an amplifying factor implicated in the pathogenesis of ANCA vasculitis. We raised this hypothesis because MG has been shown to have a pathogenic role in other immune-mediated diseases, as underlined upper [16, 17]. We and others have demonstrated that low complement serum C3 at ANCA glomerulonephritis diagnosis is associated with a worse kidney and patient survival [9]. The low serum complement C3 may reflect patients with the highest activated alternative complement pathway [11]. In line with the role of MG reported in C3 glomerulonephritis, we hypothesized that MG was a trigger for activation of alternative complement pathway in ANCA-GN. However, our results do not support these hypotheses. Indeed, there was no association between MG and ANCA serology, nor between MG and ANCA-vasculitis organ involvement or disease activity assessed using BVAS. Moreover, there was no association between MG and low serum complement C3 (data available at diagnosis in 271 patients (81.6%)). We have to acknowledge that we only analyse patients with low serum C3 levels, which level was below the lower normal value. Given that the serum C3 level was measured using 4 different tests in 3 centres, we preferred not to analyse the serum C3 level as a continuous variable. We also did not specifically analyse the renal biopsy for TMA lesions to look for an association between MG and TMA. However, TMA lesions are detected very rarely in kidney biopsies of ANCA-GN patients in our experience [25]. Also, the lack of differences regarding AAV relapses between groups do not support a pathogenic role of MG in ANCA-GN patients.

We did not observe any difference in remission induction regimens, including the use of steroid pulses and of plasma exchange, between patients with and without MG. Patients with MG were less likely to be treated with azathioprine for maintenance regimen. While we don't have any clear explanation for this observation, we have to underline that our study covers at least 20 years with changes of gold standard for treatments, notably the replacement of azathioprine by rituximab for maintenance in the last 10 years.

The rate of progression of MGUS to myeloma or other hemopathies has been reported to be 1.5% per year [13, 23]. Importantly, and this is one of the main findings of our study, no patient with MG developed progression to hemopathy during the follow-up of ANCA-GN. Thus, despite the limitation related to the follow-up duration (median follow-up of 38 months in the MG group), MG at diagnosis of ANCA-GN does not appear to increase the risk of progression to a higher grade hemopathy. This suggests that MG detection at diagnosis should not drive the choice of immunosuppressive drugs for AAV treatment.

Our study has several limitations including its retrospective design, the large period that is covered, and the short follow-up regarding the outcomes that were analysed. However, we could include a large and well phenotyped population allowing us to perform a detailed analysis. Moreover, we could study in detail the association between MG and renal pathology at diagnosis.

In conclusion, having a MG at ANCA-GN diagnosis is not an independent factor of death. However, presence of MG identifies a subgroup of patients with a higher risk of death. Our study suggests that MG in ANCA-GN is not associated with presentation or pathophysiology of ANCA-GN. Importantly, and with the limitations of our study, patients with MG at ANCA-GN do not show an increased risk of progression to multiple myeloma.

REFERENCES

1. Jennette, J.C., et al., *Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated small-vessel vasculitis*. Annu Rev Pathol, 2013. **8**: p. 139-60.
2. Beauvillain, C., et al., *Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies: how should the biologist manage them?* Clin Rev Allergy Immunol, 2008. **35**(1-2): p. 47-58.
3. Sayegh, J., et al., *Emergency testing for antineutrophil cytoplasmic antibodies combined with a dialog-based policy between clinician and biologist: effectiveness for the diagnosis of ANCA-associated vasculitis*. Intern Emerg Med, 2015. **10**(3): p. 315-9.
4. Binda, V., G. Moroni, and P. Messa, *ANCA-associated vasculitis with renal involvement*. J Nephrol, 2018. **31**(2): p. 197-208.
5. Boud'hors, C., et al., *Histopathological prognostic factors in ANCA-associated glomerulonephritis*. Autoimmun Rev, 2022. **21**(9): p. 103139.
6. Brilland, B., et al., *Assessment of Renal Risk Score and Histopathological Classification for Prediction of End-Stage Kidney Disease and Factors Associated With Change in eGFR After ANCA-Glomerulonephritis Diagnosis*. Front Immunol, 2022. **13**: p. 834878.
7. Kitching, A.R., et al., *ANCA-associated vasculitis*. Nat Rev Dis Primers, 2020. **6**(1): p. 71.
8. Sanchez Alamo, B., et al., *Long-term outcomes and prognostic factors for survival of patients with ANCA-associated vasculitis*. Nephrol Dial Transplant, 2023. **38**(7): p. 1655-1665.
9. Augusto, J.F., et al., *Low Serum Complement C3 Levels at Diagnosis of Renal ANCA-Associated Vasculitis Is Associated with Poor Prognosis*. PLoS One, 2016. **11**(7): p. e0158871.
10. Manenti, L., et al., *Association of Serum C3 Concentration and Histologic Signs of Thrombotic Microangiopathy with Outcomes among Patients with ANCA-Associated Renal Vasculitis*. Clin J Am Soc Nephrol, 2015. **10**(12): p. 2143-51.
11. Brilland, B., et al., *Low Complement C3 Levels at Diagnosis of ANCA-Associated Glomerulonephritis, a Specific Subset of Patients to Target With Anti-C5aR Therapy?: In response to: Hypocomplementemia at Diagnosis of Pauci-immune Glomerulonephritis Is Associated with Advanced Histopathological Activity Index and High Probability of Treatment Resistance (Lionaki et al., Kidney International Reports, June 2021, DOI: 10.1016/j.ekir.2021.05.043)*. Kidney Int Rep, 2021. **6**(11): p. 2931-2933.

12. Brilland, B., et al., *Complement alternative pathway in ANCA-associated vasculitis: Two decades from bench to bedside*. Autoimmun Rev, 2020. **19**(1): p. 102424.
13. Kyle, R.A., et al., *Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management*. Leukemia, 2010. **24**(6): p. 1121-7.
14. Rajkumar, S.V., et al., *International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma*. Lancet Oncol, 2014. **15**(12): p. e538-48.
15. Leung, N., et al., *The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group*. Nat Rev Nephrol, 2019. **15**(1): p. 45-59.
16. Blanc, C., et al., *Anti-factor H autoantibodies in C3 glomerulopathies and in atypical hemolytic uremic syndrome: one target, two diseases*. J Immunol, 2015. **194**(11): p. 5129-38.
17. Chauvet, S., et al., *Both Monoclonal and Polyclonal Immunoglobulin Contingents Mediate Complement Activation in Monoclonal Gammopathy Associated-C3 Glomerulopathy*. Front Immunol, 2018. **9**: p. 2260.
18. Ravindran, A., et al., *Thrombotic microangiopathy associated with monoclonal gammopathy*. Kidney Int, 2017. **91**(3): p. 691-698.
19. Luqmani, R.A., et al., *Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis*. QJM, 1994. **87**(11): p. 671-8.
20. Levey, A.S., et al., *A new equation to estimate glomerular filtration rate*. Ann Intern Med, 2009. **150**(9): p. 604-12.
21. Berden, A.E., et al., *Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis*. J Am Soc Nephrol, 2010. **21**(10): p. 1628-36.
22. Wang, Y., et al., *The clinical value of monoclonal protein in ANCA-associated vasculitis with renal involvement*. Int Urol Nephrol, 2023.
23. Kyle, R.A., et al., *Long-Term Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance*. N Engl J Med, 2018. **378**(3): p. 241-249.
24. Sethi, S., F.C. Fervenza, and S.V. Rajkumar, *Spectrum of manifestations of monoclonal gammopathy-associated renal lesions*. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2016. **25**(2): p. 127-37.
25. Chen, S.F., et al., *Clinicopathologic characteristics and outcomes of renal thrombotic microangiopathy in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis*. Clin J Am Soc Nephrol, 2015. **10**(5): p. 750-8.

TABLES AND FIGURES LEGENDS

Table 1. Characteristics of patients at ANCA-GN diagnosis.

Table 2. Therapeutic management and main outcomes.

Table 3. Characteristics, treatments, and outcomes of patients according to the presence or absence of monoclonal gammopathy.

Table 4. Univariable analysis of baseline factors associated with survival. Analysis was performed using univariable cox regression.

Figure 1. Survival of patients according to the presence or absence of monoclonal gammopathy at ANCA-GN diagnosis. A, MG detected at serum electrophoresis; **B,** MG detected at serum electrophoresis and/or serum immunofixation. Kaplan-Meier analysis, the survival curves were compared using log-rank test.

Supplemental material.

Supplemental Table 1. Renal histology and serum complement according to the presence or absence of monoclonal gammopathy.

Supplemental Table 2. Multivariable analysis of baseline factors associated with survival.

Analysis was performed using multivariable cox regression. In model 1, MG was based on serum electrophoresis; in model 2, MG was based on serum electrophoresis and/or serum immunofixation.

Supplemental Figure 1. Flowchart of the study.

Supplemental Figure 2. Causes of death.

Table 1. Characteristics of patients at ANCA-GN diagnosis.

Characteristics	N	All cohort N = 332	N	Maine-Anjou Registry N = 192	N	Tours Hospital N = 44	N	Poitiers Hospital N = 37	N	Rennes Hospital N = 59
Baseline characteristics										
Sex - male, n (%)	332	197 (59)	192	118 (61)	44	29 (66)	37	15 (40)	59	35 (59)
Age - years	332	65 [56-75]	192	69 [56-75]	44	67 [53-76]	37	68 [58-73]	59	66 [55-80]
BMI - kg/m ²	235	25.6 [22.4-28.7]	139	24.6 [22.6-28.1]	36	25.8 [23.5-28.9]	28	28.3 [22.9-31.7]	32	22.6 [20.1-25.7]
Hypertension, n (%)	330	150 (45)	192	100 (52)	44	19 (43)	35	14 (40)	59	17 (29)
Diabetes, n (%)	330	29 (9)	192	19 (10)	44	7 (16)	35	0 (0)	59	3 (5)
Organ involvement at diagnosis										
BVAS	326	15 [12-20]	191	17 [12-21]	43	12 [6-14]	35	13 [8-18]	57	17 [13-20]
Required ICU, n (%)	330	37 (11)	192	21 (11)	44	4 (9)	35	4 (11)	59	8 (14)
Kidneys, n (%)	330	330 (100)	192	192(100)	44	44 (100)	37	37 (100)	59	59 (100)
Serum creatinine - µmol/L	331	342 [148-414]	192	255 [125-390]	44	231 [115-410]	37	253 [149-467]	58	262 [173-479]
eGFR - mL/min	331	22 [12-44]	192	22 [13-53]	44	27 [12-58]	37	22 [10-43]	58	20 [10-34]
Proteinuria - g/g	330	1.5 [0.8-3.1]	192	1.6 [0.9-3.2]	44	1.3 [0.6-3.2]	36	1.4 [0.5-2.4]	58	1.6 [1.0-2.9]
Lung (all form), n (%)	332	148 (45)	192	83 (43)	44	20 (45)	37	20 (54)	59	25 (42)
Lung (DAH), n (%)	332	26 (8)	192	10 (5)	44	10 (23)	35	4 (11)	59	6 (10)
Heart, n (%)	330	21 (6)	192	11 (6)	44	4 (9)	35	2 (6)	59	4 (7)
Neurological, n (%)	330	44 (13)	192	30 (16)	44	5 (11)	35	3 (9)	59	6 (10)
Digestive, n (%)	329	16 (5)	192	13 (7)	44	0 (0)	35	3 (9)	59	0 (0)
ENT, n (%)	330	102 (31)	192	68 (35)	44	12 (27)	35	10 (29)	59	12 (20)
Skin, n (%)	330	48 (15)	192	29 (15)	44	9 (20)	35	7 (20)	59	3 (5)
Biological presentation at diagnosis										
Hemoglobin - g/dL	324	9.8 [8.6-11.0]	187	9.9 [8.6-11.1]	43	10.4 [9.0-11.3]	37	9.5 [8.6-10.8]	57	9.5 [8.1-11.0]
CRP - mg/L	324	45 [14-133]	187	60 [21-157]	44	21 [7-55]	36	43 [10-136]	57	37 [9-95]
Albumin - g/L	314	31 [26-35]	179	29 [24-33]	44	33 [31-37]	33	34 [32-39]	58	32 [27-36]
Immunological findings										
Presence of ANCA, n (%)	332	332 (100)	192	192 (100)	44	44 (100)	37	37 (100)	59	59 (100)
ANCA type										
Anti-MPO, n (%)	332	239 (72)	192	129 (67)	44	37 (84)	37	28 (76)	59	44 (75)
Anti-PR3, n (%)	332	90 (27)	192	59 (31)	44	7 (16)	37	9 (24)	59	14 (24)
Anti-MPO + Anti-PR3, n (%)	332	3 (1)	192	2 (1)	44	0 (0)	37	0 (0)	59	1 (1)
Anti-GBM, n (%)	264	8 (3)	176	5 (2.8)	29	0 (0)	19	0 (0)	40	3 (7.5)
Low complement C3, n (%)	271	14 (5)	150	7 (5)	43	5 (12)	30	2 (7)	48	0 (0)
Low complement C4, n (%)	276	13 (5)	151	8 (5)	43	1 (2)	34	3 (9)	48	1 (2)
Cryoglobulin, n (%)	163	15 (9)	112	7 (6)	24	2 (8)	20	0 (0)	7	6 (86)
Pathological findings										
Underwent kidney biopsy, n (%)	298	298 (90)	192	160 (83)	44	44 (100)	37	36 (97)	59	58 (98)
Glomerular involvement										
% of normal glomeruli	280	20 [13-50]	150	29 [12-48]	41	40 [21-60]	35	33 [0-60]	54	31 [16-49]
% of crescentic glomeruli	280	38 [24-59]	150	43 [24-60]	41	32 [15-50]	35	38 [25-57]	54	39 [23-62]
% of sclerotic glomeruli	280	17 [5-33]	150	14 [5-33]	41	22 [10-33]	35	20 [0-33]	54	18 [4-40]
Berden histopathological classification										
1 - focal, n (%)	280	78 (27.9)	150	36 (24.0)	41	16 (39.0)	35	13 (37.1)	54	13 (24.1)
2 - crescentic, n (%)	280	108 (38.6)	150	63 (42.0)	41	12 (29.3)	35	12 (34.3)	54	21 (38.9)
3 - mixed, n (%)	280	60 (21.4)	150	29 (19.3)	41	10 (24.4)	35	6 (17.1)	54	15 (27.8)
4 - sclerotic, n (%)	280	34 (12.1)	150	22 (14.7)	41	3 (7.3)	35	4 (11.4)	54	5 (9.2)

BMI, body mass index; BVAS, Birmingham vasculitis activity score; ICU, Intensive care unit; GFR : Glomerular filtration rate; DAH, ;Diffuse alveolar hemorrhage; ENT, Ear nose throat; CRP, C-reactive protein; ANCA, antineutrophil cytoplasmic antibody; MPO, myeloperoxidase; PR3, proteinase-3; GBM, Glomerular basement membrane.

Table 2. Therapeutic management and main outcomes.

Characteristics	N	All cohort N = 332	N	Maine-Anjou Registry N = 192	N	Tours Hospital N = 44	N	Poitiers Hospital N = 37	N	Rennes Hospital N = 59
Therapeutic management										
Induction remission therapy										
Plasma exchange, n (%)	332	84 (25.3)	192	48 (25)	44	14 (32)	37	11 (30)	59	11 (19)
Methylprednisolone pulses, n (%)	332	274 (82.5)	192	156 (81.1)	44	44 (100)	37	36 (97.3)	59	38 (64.4)
Cyclophosphamide, n (%)	332	217 (65.4)	192	153 (79.7)	44	11 (25.0)	37	30 (81.1)	23	23 (40.0)
Rituximab, n (%)	332	88 (26.5)	192	35 (18.2)	44	33 (75.0)	37	6 (16.2)	59	14 (23.7)
Maintenance therapy										
Prednisone, n (%)	332	327 (98.5)	192	188 (97.9)	44	44 (100)	37	36 (97.3)	59	59 (100)
Rituximab, n (%)	332	162 (48.8)	192	103 (53.6)	44	29 (65.9)	37	10 (27.0)	59	20 (33.9)
Azathioprine, n (%)	332	119 (35.8)	192	77 (40.1)	44	4 (9.1)	37	25 (67.6)	59	13 (22.0)
Cyclophosphamide, n (%)	332	19 (5.7)	192	5 (2.6)	44	0 (0)	37	5 (13.5)	59	9 (15.3)
Mycophenolate mofetil, n (%)	332	35 (10.5)	192	6 (3.1)	44	2 (4.5)	37	7 (18.9)	59	20 (33.9)
Methotrexate, n (%)	332	10 (3.0)	192	8 (4.2)	44	1 (2.3)	37	0 (0)	59	1 (1.7)
Outcomes										
Follow-up duration (months)	332	56.8 [9-88]	192	52.4 [24-96]	44	53.7 [29-71]	37	72.5 [25-129]	59	62.4 [35-81]
Relapses, n (%)	332	78 (23.5)	192	47 (24.5)	44	7 (15.9)	37	11 (29.7)	59	13 (22.0)
Kidney replacement therapy (KRT)										
At least once, n (%)	332	110 (33.1)	192	63 (32.8)	44	18 (40.9)	37	8 (21.6)	59	21 (35.6)
End stage kidney disease, n (%)	332	92 (27.7)	192	54 (28.1)	44	15 (34.1)	37	6 (16.2)	59	17 (28.8)
ESKD at 5 years, n (%)	332	78 (23.5)	192	47 (24.5)	44	13 (29.5)	37	4 (10.8)	59	14 (23.7)
Death										
At 1 year, n (%)	332	24 (7.2)	192	16 (8.3)	44	1 (2.3)	37	2 (5.4)	59	5 (8.5)
At 2 years, n (%)	332	33 (9.9)	192	20 (10.4)	44	2 (4.5)	37	3 (8.1)	59	8 (13.6)
At 5 years, n (%)	332	56 (16.9)	192	33 (17.2)	44	6 (13.6)	37	4 (10.8)	59	13 (22.0)
At the end of follow-up, n (%)	332	86 (25.9)	192	58 (30.2)	44	7 (15.9)	37	7 (18.9)	59	14 (23.7)
Severe Infection, n (%)	332	165 (49.7)	192	103 (53.6)	44	19 (43.2)	37	20 (54.1)	59	23 (40.0)
Cardiovascular event, n (%)	332	41 (12.3)	192	25 (13.0)	44	4 (9.1)	37	5 (13.5)	59	7 (11.9)

ESKD, End stage kidney disease

Table 3. Characteristics, treatments, and outcomes of patients according to the presence or absence of monoclonal gammopathy.

	MG at serum electrophoresis		P	MG at serum electrophoresis and/or immunofixation		P
	No (n=305)	Yes (n=27)		No (n=282)	Yes (n=50)	
Baseline characteristics						
Sex - male, n (%)	180 (59.0)	17 (63.0)	0.689	161 (57.1)	36 (72.0)	0.048
Age - years	68 [55-75]	70 [61-83]	0.043	68 [55-75]	70 [62-81]	0.057
BMI – kg/m²	24.9 [22.4-28.6]	23.9 [21.8-29.8]	0.667	25.1 [22.5-28.8]	24.0 [21.8-25.6]	0.168
Hypertension, n (%)	131 (43.1)	19 (73.1)	0.004	117 (41.6)	33 (66.0)	0.001
Diabetes, n (%)	28 (9.2)	1 (3.8)	0.714	27 (9.6)	2 (4.1)	0.279
Organ involvement at diagnosis						
BVAS	16.0 [12.0-20.0]	14.0 [12.0-20.0]	0.468	15.0 [12.0-20.0]	16.0 [12.5-20.5]	0.408
Kidney						
Serum creatinine - µmol/L	254 [139-417]	273 [183-363]	0.378	250 [139-416]	292 [184-455]	0.124
eGFR – mL/min	22.4 [12.0-45.0]	19.4 [12.6-33.1]	0.258	23.0 [12.2-46.5]	18.8 [10.6-33.2]	0.079
Proteinuria – g/g	1.5 [0.8-3.1]	1.6 [0.9-3.2]	0.522	1.5 [0.8-3.1]	1.6 [0.9-3.0]	0.987
Lung (all form), n (%)	139 (45.6)	9 (33.3)	0.234	128 (45.4)	20 (40.0)	0.480
Lung (DAH), n (%)	23 (7.6)	3 (11.5)	0.444	23 (8.2)	3 (6.0)	0.779
Heart, n (%)	21 (6.9)	0 (0)	0.169	19 (6.8)	2 (4.0)	0.751
Neurological, n (%)	40 (13.2)	4 (15.4)	0.763	38 (13.5)	6 (12.0)	1.000
Digestive, n (%)	14 (4.6)	2 (7.7)	0.366	12 (4.3)	4 (8.2)	0.273
ENT, n (%)	95 (31.3)	7 (26.9)	0.826	87 (31.0)	12 (30.6)	0.961
Skin, n (%)	48 (15.8)	0 (0)	0.020	43 (15.3)	5 (10.2)	0.350
Biological presentation at diagnosis						
Hemoglobin - g/dL	9.8 [8.6-11.1]	9.6 [8.6-10.7]	0.464	9.8 [8.6-11.1]	10.0 [8.5-11.1]	0.816
CRP - mg/L	44 [14-126]	60 [11-141]	0.652	42.9 [14-116]	65 [23-166]	0.146
Albumin - g/L	31 [27-35]	28 [24-33]	0.028	31 [27-36]	28 [24-32]	0.002
Immunological findings						
Anti-MPO, n (%)	225 (73.8)	17 (63.0)	0.259	206 (73.0)	36 (72.0)	0.878
Anti-GBM, n (%)	7 (2.9)	1 (5.0)	0.472	6 (2.6)	2 (5.1)	0.408
Low complement C3, n (%)	14 (6.6)	0 (0)	0.253	14 (6.1)	0 (0)	0.137
Low complement C4, n (%)	11 (4.3)	2 (9.1)	0.277	11 (4.7)	2 (4.8)	1.000
Cryoglobulin, n (%)	14 (9.4)	1 (7.1)	1.000	14 (10.3)	1 (3.7)	0.469
Pathological findings						
Glomerular involvement						
% of normal glomeruli	32.5 [13.6-51.5]	23.3 [6.8-42.7]	0.162	32.5 [14.0-51.8]	27.9 [8.3-42.9]	0.208
% of crescentic glomeruli	37.5 [22.9-58.3]	45.1 [25.9-67.8]	0.567	37.7 [22.5-58.3]	42.0 [23.5-66.7]	0.759
% of sclerotic glomeruli	16.7 [5.0-33.3]	14.1 [6.0-32.1]	0.900	16.7 [5.0-33.3]	17.4 [4.5-33.7]	0.730
Berden histopathological classification						
Focal	75 (29.3)	3 (12.5)	0.204	71 (29.8)	7 (16.7)	0.154
Crescentic	99 (38.7)	9 (37.5)	-	93 (39.1)	15 (35.7)	-
Mixed	53 (20.7)	7 (29.2)	-	47 (19.7)	13 (31.0)	-
Sclerotic	29 (11.3)	5 (20.8)	-	27 (11.3)	7 (16.7)	-
Therapeutic management						
Induction remission therapy						
Plasma exchange, n (%)	75 (25.6)	9 (33.3)	0.317	70 (24.8)	14 (28.0)	0.634
Methylprednisolone pulses, n (%)	254 (83.3)	20 (74.1)	0.227	236 (83.7)	38 (76.0)	0.187
Cyclophosphamide, n (%)	200 (65.6)	17 (63.0)	0.785	185 (65.6)	32 (64.0)	0.826
Rituximab, n (%)	82 (26.9)	6 (22.2)	0.599	74 (26.2)	14 (28.0)	0.795
Maintenance therapy						
Prednisone, n (%)	301 (98.7)	26 (96.3)	0.347	278 (98.6)	49 (98.0)	0.560
Rituximab, n (%)	145 (47.5)	17 (63.0)	0.124	133 (47.2)	29 (58.0)	0.158
Azathioprine, n (%)	115 (37.7)	4 (14.8)	0.020	109 (38.7)	10 (20.0)	0.011
Outcomes						
Follow-up duration (months)	57.7 [28.7-89.6]	38.0 [20.4-79.4]	0.068	61.0 [28.9-92.4]	39.7 [20.9-67.2]	0.014
Relapses, n (%)	70 (23.0)	8 (29.6)	0.433	70 (24.8)	8 (16.0)	0.175
Kidney replacement therapy (KRT)						

At least once, n (%)	101 (33.1)	9 (33.3)	0.982	93 (33.0)	17 (34.0)	0.888
End stage kidney disease, n (%)	86 (28.2)	6 (22.2)	0.506	79 (28.0)	13 (26.0)	0.769
ESKD at 5 years, n (%)	72 (23.6)	6 (22.2)	0.871	67 (23.8)	11 (22.0)	0.787
Death						
At the end of follow-up, n (%)	74 (24.3)	11 (40.7)	0.060	66 (23.4)	19 (38.0)	0.029
At 5 years, n (%)	19 (6.9)	8 (14.3)	0.065	41 (14.5)	15 (30.0)	0.007
ESKD or death						
At the end of follow-up, n (%)	127 (41.6)	13 (48.1)	0.512	118 (41.8)	22 (44.0)	0.776
At 5 years, n (%)	95 (31.1)	11 (40.7)	0.305	88 (31.2)	18 (36.0)	0.503
Severe infection, n (%)	148 (48.5)	17 (63.0)	0.150	135 (47.9)	30 (60.0)	0.114
Cardiovascular event, n (%)	38 (12.5)	3 (11.1)	0.838	34 (12.1)	7 (14.0)	0.700
Cancer, n (%)	51 (16.7)	5 (18.5)	0.811	44 (15.6)	12 (24.0)	0.144

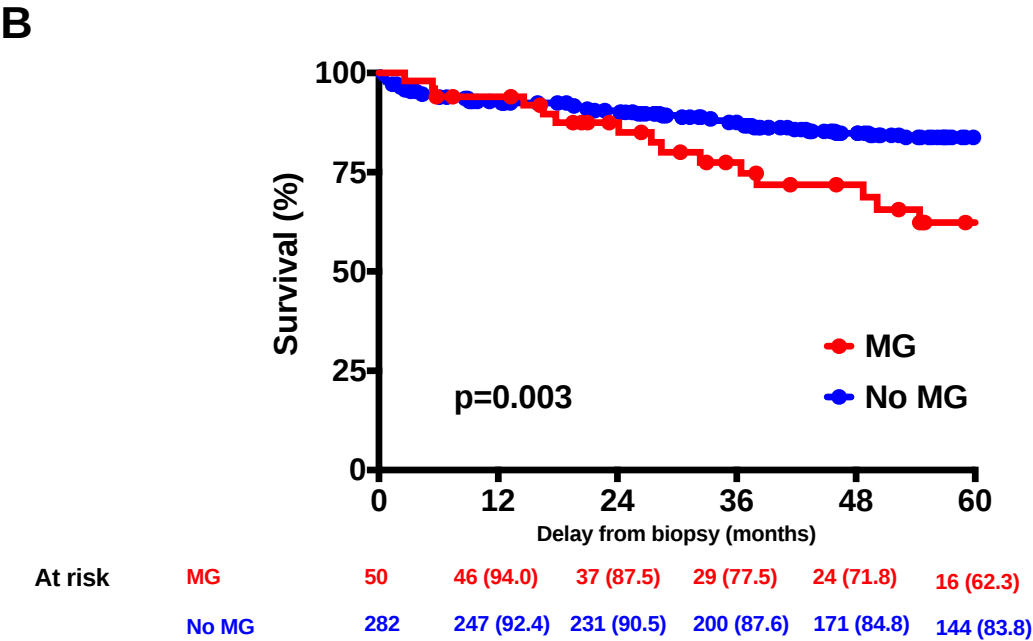
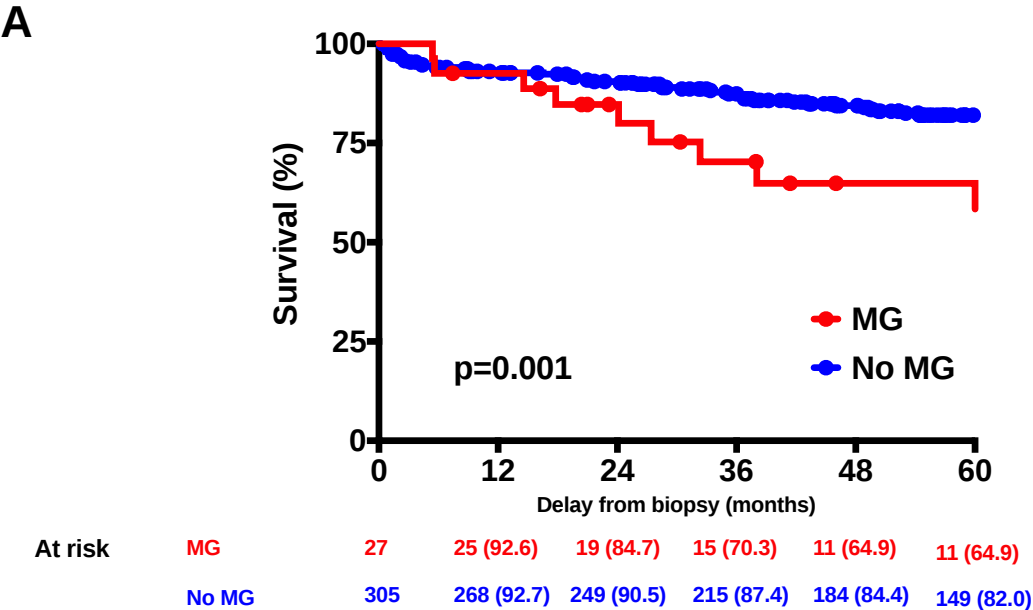
BMI, body mass index; BVAS, Birmingham vasculitis activity score; GFR, Glomerular filtration rate; DAH, Diffuse alveolar hemorrhage; ICU, Intensive care unit; ENT, Ear nose throat; CRP, C-reactive protein; ANCA, antineutrophil cytoplasmic antibody; MPO, myeloperoxidase; PR3, proteinase-3; GBM, Glomerular basement membrane; ESKD, End stage kidney disease.

Table 4. Univariable analysis of baseline factors associated with survival. Analysis was performed using univariable cox regression.

Characteristics	N	Hazard ratio	95 % CI	p-value
Baseline characteristics				
Age (per 1-year increment)	332	1.08	1.05 - 1.10	< 0.001
Male sex	332	1.40	0.88 - 2.20	0.151
BMI (per 1 kg/m ² increment)	245	0.98	0.93 - 1.05	0.696
Hypertension	330	3.19	2.01 - 5.08	< 0.001
Diabetes	330	1.04	0.48 - 2.26	0.922
Organ involvement at diagnosis				
BVAS	326	0.99	0.96 - 1.03	0.859
Renal				
Serum creatinine (per 100 µmol/L increment)	332	1.16	1.10 - 1.22	<0.001
eGFR (per 10 mL/min increment)	332	0.76	0.67 - 0.86	< 0.001
Proteinuria (per 1 g/g increment)	330	1.14	1.07 - 1.22	< 0.001
Lung (all)	332	1.19	0.77 - 1.82	0.426
Lung (DAH)	332	1.90	1.01 - 3.59	0.047
Heart	332	0.65	0.23 - 1.81	0.413
Neurological	330	1.03	0.53 - 2.01	0.922
Digestive	329	1.08	0.40 - 2.96	0.876
ENT	330	0.61	0.37 - 1.02	0.061
Skin	330	0.69	0.37 - 1.32	0.263
Biological presentation at diagnosis				
Hemoglobin (per 1 g/dL increment)	324	0.86	0.76 - 0.96	0.010
CRP (per 1 mg/L increment)	324	0.98	1.00 - 1.00	1.000
Albumin (per 1 g/L increment)	314	0.98	0.94 - 1.02	0.273
Presence of ANCA (MPO-ANCA)	332	1.11	0.68 - 1.81	0.674
Presence of MG				
MG at serum electrophoresis	332	2.78	1.45 - 5.34	0.002
MG at serum electrophoresis or immunofixation	332	2.19	1.28 - 3.75	0.004
Complement				
Low serum C3	271	1.09	0.34-3.48	0.888
Low serum C4	276	1.12	0.27-4.61	0.878

BMI, body mass index ; BVAS, Birmingham vasculitis activity score; GFR, Glomerular filtration rate; DAH, Diffuse alveolar hemorrhage; ICU, Intensive care unit; ENT, Ear nose throat; CRP, C-reactive protein; ANCA, antineutrophil cytoplasmic antibody; MPO, myeloperoxidase.

Figure 1. Survival of patients according to the presence or absence of monoclonal gammopathy at ANCA-GN diagnosis. A, MG detected at serum electrophoresis; B, MG detected at serum electrophoresis and/or serum immunofixation. Kaplan-Meier analysis, the survival curves were compared using log-rank test.



Supplemental Table 1. Renal histology and serum complement according to the presence or absence of monoclonal gammopathy.

		MG at serum electrophoresis				MG at serum electrophoresis and/or immunofixation		
	N	No (n=305)	Yes (n=27)	P	N	No (n=282)	Yes (n=50)	P
Light microscopy	280				280			
Glomerular involvement								
% of normal glomeruli		32 [14-52]	23 [7-43]	0.162		33 [14-52]	28 [8-43]	0.208
% of crescentic glomeruli		38 [23-58]	45 [26-68]	0.567		37 [23-58]	42 [24-67]	0.759
% of sclerotic glomeruli		17 [5-33]	14 [6-32]	0.900		17 [5-33]	17 [4-34]	0.730
Berden classification								
1 - focal, n (%)		75 (29.3)	3 (12.5)	0.204		71 (29.8)	7 (16.7)	0.154
2 - crescentic, n (%)		99 (38.7)	9 (37.5)	-		93 (39.1)	15 (35.7)	-
3 - mixed, n (%)		53 (20.7)	7 (29.2)	-		47 (19.7)	13 (31.0)	-
4 - sclerotic, n (%)		29 (11.3)	5 (20.8)	-		27 (11.3)	7 (16.7)	-
Immunofluorescence	278				278			
IgA deposits		46 (17.9)	6 (28.6)	0.228		45 (18.8)	7 (17.9)	0.896
At least ++		6 (4.7)	2 (9.5)	0.115		6 (2.5)	2 (5.1)	0.312
IgG deposits		32 (12.5)	3 (14.3)	0.736		32 (13.4)	3 (7.7)	0.438
At least ++		6 (2.3)	3 (14.3)	0.023		6 (2.5)	3 (7.7)	0.117
IgM deposits		130 (50.6)	9 (42.9)	0.496		118 (49.4)	21 (53.8)	0.604
At least ++		12 (4.7)	1 (4.7)	1.000		12 (5.0)	1 (2.6)	1.000
C3 deposits		141 (54.9)	9 (42.9)	0.289		132 (55.5)	18 (46.2)	0.292
At least ++		22 (8.6)	3 (14.3)	0.417		22 (9.2)	3 (7.7)	1.000
Fibrinogen deposits		134 (52.1)	12 (57.1)	0.659		126 (52.7)	20 (51.3)	0.868
At least ++		37 (14.4)	2 (9.5)	0.749		35 (14.6)	4 (10.3)	0.621
Kappa deposits		58 (22.6)	6 (28.6)	0.530		55 (23.0)	9 (23.1)	0.993
At least ++		4 (1.6)	3 (14.3)	0.011		4 (1.7)	3 (7.7)	0.060
Lambda deposits		60 (23.3)	6 (28.6)	0.588		57 (23.8)	9 (23.1)	0.916
At least ++		6 (2.4)	2 (9.5)	0.115		6 (2.5)	2 (5.1)	0.312
Serum complement								
Low complement C3	271	14 (5.6)	0 (0)	0.613	271	14 (6.1)	0 (0)	0.137
Low complement C4	276	11 (4.3)	2 (9.1)	0.277	276	11 (4.7)	2 (4.8)	1.000
Cryoglobulin	163	14 (9.4)	1 (7.1)	1.000	163	14 (10.3)	1 (3.7)	0.279

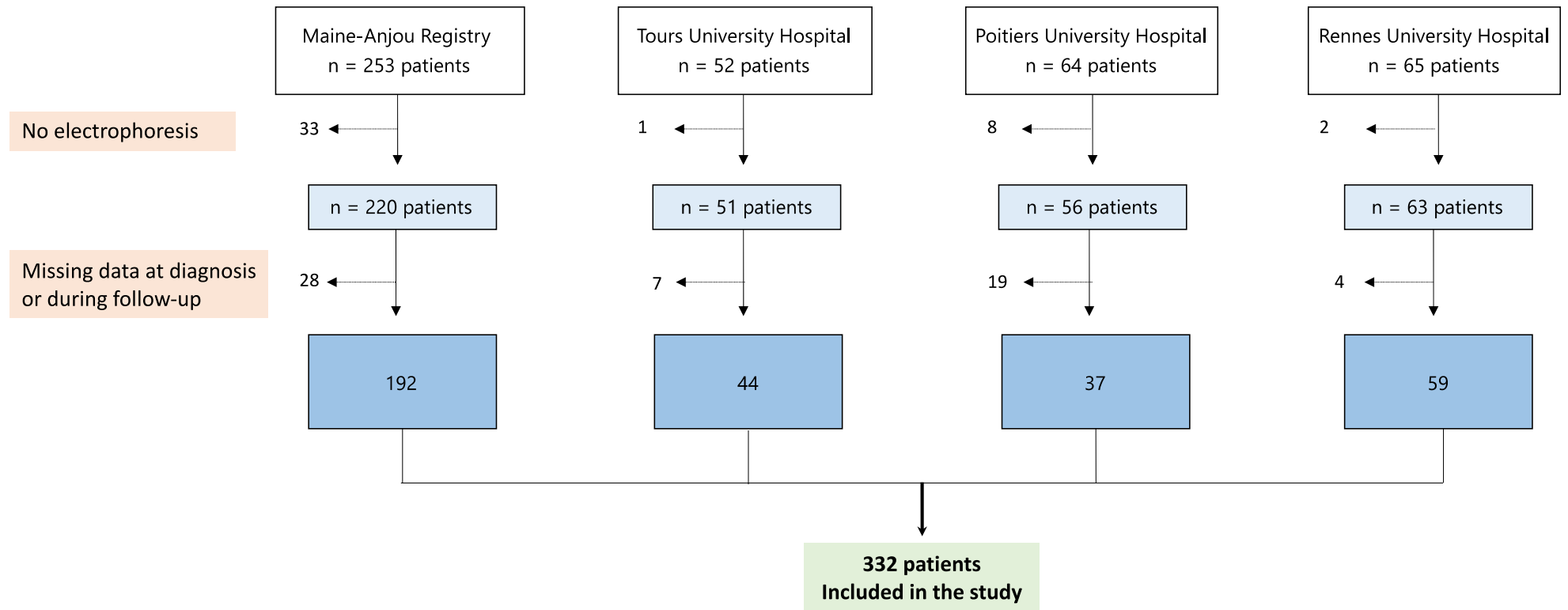
Immune deposits are graded as follow: absence, presence: light (+), medium (++), strong (+++).

Supplemental Table 2. Multivariable analysis of baseline factors associated with survival.

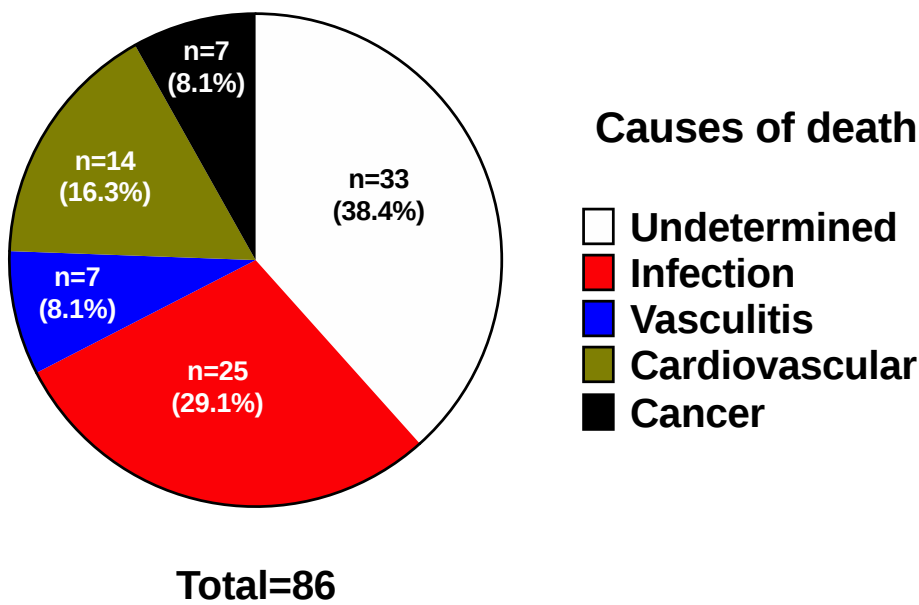
Analysis was performed using multivariable cox regression. In model 1, MG was based on serum electrophoresis; in model 2, MG was based on serum electrophoresis and/or serum immunofixation.

	Model 1			Model 2		
	MG at serum electrophoresis			MG at serum electrophoresis and or immunofixation		
	HR	95% CI	p-value	HR	95% CI	p-value
Age (per 1 year increment)	1.07	[1.05-1.10]	<0.001	1.07	[1.05-1.10]	<0.001
Hypertension (presence)	1.70	[1.01-2.86]	0.045	1.72	[1.03-2.89]	0.038
Serum creatinine (per 100 mmol/L increment)	1.12	[1.04-1.20]	0.003	1.11	[1.03-1.20]	0.006
Proteinuria (per 1 g/g increment)	1.07	[0.98-1.15]	0.122	1.07	[0.99-1.16]	0.078
Diffuse alveolar hemorage (presence)	1.86	[0.95-3.64]	0.070	1.92	[0.97-3.76]	0.058
Ear Nose Throat involvement (presence)	0.67	[0.38-1.18]	0.166	0.66	[0.38-1.17]	0.156
Hemoglobin at diagnosis (per 1 g/dL increment)	0.85	[0.74-0.98]	0.031	0.86	[0.74-0.99]	0.034
Monoclonal gammopathy	1.40	[0.70-2.80]	0.349	1.43	[0.82-2.49]	0.207

Supplemental Figure 1. Flowchart of the study.



Supplemental Figure 2. Causes of death.



BIBLIOGRAPHIE

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis & Rheumatism*. janv 2013;65(1):1- 11.
2. Redondo-Rodriguez R, Mena-Vázquez N, Cabezas-Lucena AM, Manrique-Arija S, Mucientes A, Fernández-Nebro A. Systematic Review and Metaanalysis of Worldwide Incidence and Prevalence of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA) Associated Vasculitis. *J Clin Med*. 4 mai 2022;11(9):2573.
3. Jennette JC, Nachman PH. ANCA Glomerulonephritis and Vasculitis. *CJASN*. 6 oct 2017;12(10):1680-91.
4. Jennette JC, Falk RJ. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med*. 20 nov 1997;337(21):1512-23.
5. Jennette JC, Falk RJ. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-mediated disease. *Nat Rev Rheumatol*. août 2014;10(8):463-73.
6. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, Carruthers D, Dasgupta B, Dubey S, et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis*. déc 2009;68(12):1827-32.
7. Lughmani RA, Bacon PA, Moots RJ, Janssen BA, Pall A, Emery P, et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM*. nov 1994;87(11):671-8.
8. Gouin JB, Dhalluin T, Perrichot R, Vigneau C, Michel A. [ANCA-vasculitis with renal impairment treated by intravenous versus oral cyclophosphamide: Multicentric analysis of relapse free survival (VaReCyS)]. *Nephrol Ther*. juill 2020;16(4):201-10.
9. Tan JA, Dehghan N, Chen W, Xie H, Esdaile JM, Avina-Zubieta JA. Mortality in ANCA-associated vasculitis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis*. sept 2017;76(9):1566-74.
10. Brix SR, Noriega M, Tennstedt P, Vettorazzi E, Busch M, Nitschke M, et al. Development and validation of a renal risk score in ANCA-associated glomerulonephritis. *Kidney International*. déc 2018;94(6):1177-88.
11. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, Jayne DR, Jennette JC, Joh K, et al. Histopathologic Classification of ANCA-Associated Glomerulonephritis. *JASN*. oct 2010;21(10):1628-36.
12. Rhee RL, Hogan SL, Poulton CJ, McGregor JAG, Richard Landis J, Falk RJ, et al. Trends in Long-Term Outcomes Among Patients With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis With Renal Disease: LONG-TERM OUTCOMES IN AAV WITH RENAL DISEASE. *Arthritis & Rheumatology*. juill 2016;68(7):1711-20.
13. Flossmann O, Berden A, De Groot K, Hagen C, Harper L, Heijl C, et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. mars 2011;70(3):488-94.
14. Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B, Bacon P, Cid M, Cohen-Tervaert JW, et al. Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 juill 2008;67(7):1004-10.
15. Westman K, Flossmann O, Gregorini G. The long-term outcomes of systemic vasculitis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 18 janv 2015;gfu392.

16. Moiseev S, Novikov P, Jayne D, Mukhin N. End-stage renal disease in ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant*. 6 avr 2016;gfw046.
17. He P, Hu J ping, Tian X juan, He L jie, Sun S ren, Huang C. Prevalence and risk factors of relapse in patients with ANCA-associated vasculitis receiving cyclophosphamide induction: a systematic review and meta-analysis of large observational studies. *Rheumatology*. 2 mars 2021;60(3):1067-79.
18. Molnár A, Studinger P, Ledó N. Diagnostic and Therapeutic Approach in ANCA-Associated Glomerulonephritis: A Review on Management Strategies. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:884188.
19. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y (Lucy), Castro AF, Feldman HI, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med*. 5 mai 2009;150(9):604.
20. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology*. nov 2014;15(12):e538-48.
21. Atkin C, Richter A, Sapey E. What is the significance of monoclonal gammopathy of undetermined significance? *Clin Med*. oct 2018;18(5):391-6.
22. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Offord JR, et al. Prevalence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *N Engl J Med*. 30 mars 2006;354(13):1362-9.
23. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak MF, et al. A Long-Term Study of Prognosis in Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *N Engl J Med*. 21 févr 2002;346(8):564-9.
24. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, Melton LJ, Bradwell AR, Clark RJ, et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 1 août 2005;106(3):812-7.
25. Bridoux F, Leung N, Hutchison CA, Touchard G, Sethi S, Fermanand JP, et al. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney International*. avr 2015;87(4):698-711.
26. Fermanand JP, Bridoux F, Dispenzieri A, Jaccard A, Kyle RA, Leung N, et al. Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications. *Blood*. 4 oct 2018;132(14):1478-85.
27. Kassan SS. Increased Risk of Lymphoma in Sicca Syndrome. *Ann Intern Med*. 1 déc 1978;89(6):888.
28. Broggini M, Cavallo A, Baratelli E, Volonté S, Crespi E, Cappelli A, et al. [Monoclonal gammopathy of uncertain significance in rheumatic disease]. *Recenti Prog Med*. mai 1990;81(5):306-9.
29. Ali YM, Urowitz MB, Ibanez D, Gladman DD. Monoclonal gammopathy in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. juin 2007;16(6):426-9.
30. Augusto JF, Langs V, Demiselle J, Lavigne C, Brilland B, Duvéau A, et al. Low Serum Complement C3 Levels at Diagnosis of Renal ANCA-Associated Vasculitis Is Associated with Poor Prognosis. Kuwana M, éditeur. *PLoS ONE*. 8 juill 2016;11(7):e0158871.
31. Brilland B, Garnier AS, Chevaillier A, Jeannin P, Subra JF, Augusto JF. Complement alternative pathway in ANCA-associated vasculitis: Two decades from bench to bedside. *Autoimmunity Reviews*. janv 2020;19(1):102424.

32. Brilland B, Wacrenier S, Henry N, Guibert F, Piccoli GB, Augusto JF. Low Complement C3 Levels at Diagnosis of ANCA-Associated Glomerulonephritis, a Specific Subset of Patients to Target With Anti-C5aR Therapy? *Kidney International Reports*. nov 2021;6(11):2931-3.
33. Chauvet S, Roumenina LT, Aucouturier P, Marinozzi MC, Dragon-Durey MA, Karras A, et al. Both Monoclonal and Polyclonal Immunoglobulin Contingents Mediate Complement Activation in Monoclonal Gammopathy Associated-C3 Glomerulopathy. *Front Immunol*. 2 oct 2018;9:2260.
34. Desport E, Bridoux F, Sirac C, Delbes S, Bender S, Fernandez B, et al. AL Amyloidosis. *Orphanet J Rare Dis*. déc 2012;7(1):54.
35. Van De Donk NWCJ, Palumbo A, Johnsen HE, Engelhardt M, Gay F, Gregersen H, et al. The clinical relevance and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and related disorders: recommendations from the European Myeloma Network. *Haematologica*. 1 juin 2014;99(6):984-96.
36. Bida JP, Kyle RA, Therneau TM, Melton LJ, Plevak MF, Larson DR, et al. Disease associations with monoclonal gammopathy of undetermined significance: a population-based study of 17,398 patients. *Mayo Clin Proc*. août 2009;84(8):685-93.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Classification de Chapel Hill : classification des vascularites en fonction de la taille des vaisseaux atteints.....	1
Figure 2 : Ces données sont issues de 21 374 patients atteints de n'importe quel type de maladie glomérulaire identifiée par des biopsies rénales, évaluées par le laboratoire d'anatomopathologie de l'université de Caroline du Nord, de 1986 à 2015	2
Figure 3 : Phénotype clinique des vascularites à ANCA.....	3
Figure 4 : Analyse au microscope optique (au trichrome de Masson) d'une biopsie rénale d'un patient atteinte d'une vascularite à ANCA retrouvant une nécrose fibrinoïde segmentaire	4
Figure 5 : Définition de myélome multiple et troubles précurseurs des plasmocytes, y compris gammapathie monoclonale de signification indéterminée (adapté de la définition de l'International Myeloma Working Group)	9

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Fréquence approximative des manifestations d'organes dans plusieurs vascularites atteignant les petits vaisseaux **Erreur ! Signet non défini.**

TABLE DES MATIERES

SERMENT D'HIPPOCRATE	D
LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS.....	E
LISTE DES ABREVIATIONS	K
INTRODUCTION.....	1
1. Les vascularites associées aux ANCA (VAA)	1
1.1. Généralités	1
1.1.1. Définition et classification	1
1.1.2. Epidémiologie	2
1.2. Description clinique, biologique et histologique	3
1.3. Pronostic des VAA.....	5
1.3.1. Survie des patients	5
1.3.2. Rechute	6
1.4. Traitement des VAA	7
2. LES GAMMAPATHIES MONOCLONALES A SIGNIFICATION INDETERMINEE	8
2.1. Généralités	8
2.1.1. Définitions	8
2.1.2. Epidémiologie	9
2.1.3. Dépistage des MGUS	10
2.2. Risque évolutif.....	10
2.3. Indications de traitement du clone B	10
2.4. Impact des MGUS sur les maladies auto-immunes	11
3. HYPOTHESE ET OBJECTIFS	13
ARTICLE ORIGINAL	15
BIBLIOGRAPHIE	43
LISTE DES FIGURES.....	46
LISTE DES TABLEAUX	47
TABLE DES MATIERES.....	48
ANNEXES.....	I
Grille d'évaluation du score BVAS 2003 ⁽⁶⁾	I

ANNEXES

Grille d'évaluation du score BVAS 2003 ⁽⁶⁾

BVAS 2003 (adaptation française - GFEV)

BIRMINGHAM VASCULITIS ACTIVITY SCORE 2003

NOM :

Prénom :

Date :

Si toutes les manifestations représentent une maladie chronique active, mais faiblement (smoldering/grumbling disease) et qu'il n'y aucune manifestation nouvelle récente ou d'aggravation franche, cocher la case dans le coin en bas à droite.

Les scores indiqués pour chacune des manifestations sont ceux pour une maladie active récemment (poussée ou aggravation récente, c'est-à-dire survenue dans les dernières semaines – 1^{ère} colonne) / « chronique », avec signes d'activité persistants, depuis plusieurs semaines, «forme grumbling» (2^{ème} colonne – à ne comptabiliser que si la case du bas est cochée). Les séquelles (maladie non active) présentes depuis plus de 3 mois ne sont pas comptabilisées et doivent être appréciées par le VDI.

	Récent / Persistant		Récent / Persistant
1. Signes généraux	☐ (maxi 3 / 2) ☐	6. Signes cardiaques	☐ (maxi 6 / 3) ☐
Myalgies	☐ 1 / 1 ☐	Disparition d'un pouls	☐ 4 / 1 ☐
Arthralgies ou arthrites	☐ 1 / 1 ☐	Atteinte valvulaire	☐ 4 / 2 ☐
Fièvre ≥ 38°C	☐ 2 / 2 ☐	Péricardite	☐ 3 / 1 ☐
Amaigrissement ≥ 2 kg	☐ 2 / 2 ☐	Angor	☐ 4 / 2 ☐
2. Signes cutanés	☐ (maxi 6 / 3) ☐	Cardiomyopathie	☐ 6 / 3 ☐
Nécrose	☐ 2 / 1 ☐	Insuffisance cardiaque congestive	☐ 6 / 3 ☐
Purpura	☐ 2 / 1 ☐	7. Atteinte digestive	☐ (maxi 9 / 6) ☐
Ulcération(s)	☐ 4 / 1 ☐	Péritonite	☐ 9 / 3 ☐
Gangrène	☐ 6 / 2 ☐	Diarrhée sanglante	☐ 9 / 3 ☐
Autre(s) lésion(s) liée(s) à la vascularite	☐ 2 / 1 ☐	Douleur abdominale (angor digestif)	☐ 6 / 2 ☐
3. Atteintes muqueuses et oculaires	☐ (maxi 6 / 3) ☐	8. Atteinte rénale	☐ (maxi 12 / 6) ☐
Ulcération buccale / granulome	☐ 2 / 1 ☐	HTA	☐ 4 / 1 ☐
Ulcération génitale	☐ 1 / 1 ☐	Protéinurie > 1 +	☐ 4 / 2 ☐
Inflammation lacrymale ou salivaire	☐ 4 / 2 ☐	Hématurie > 10 GR / champ	☐ 6 / 3 ☐
Exophtalmie	☐ 4 / 2 ☐	Créatininémie 125–249 µmol/l	☐ 4 / 2 ☐
Episclérite	☐ 2 / 1 ☐	Créatininémie 250–499 µmol/l	☐ 6 / 3 ☐
Conjonctivite / blépharite / kératite	☐ 1 / 1 ☐	Créatininémie > 500 µmol/l	☐ 8 / 4 ☐
Baisse progressive d'acuité visuelle / vue trouble	☐ 3 / 2 ☐	Augmentation de la Créatininémie > 30% ou diminution de la clairance de la créatinine > 25%	☐ 6 / - ☐
Baisse brutale d'acuité visuelle / cécité	☐ 6 / - ☐	9. Atteinte neurologique	☐ (maxi 9 / 6) ☐
Uvéite	☐ 6 / 2 ☐	Céphalées	☐ 1 / 1 ☐
Vascularite rétinienne	☐ 6 / 2 ☐	Méningite	☐ 3 / 1 ☐
Thrombose / hémorragie / exsudats rétiens	☐	Confusion, trouble de la conscience	☐ 3 / 1 ☐
4. Signes ORL	☐ (maxi 6 / 3) ☐	Convulsions (non liées à l'HTA)	☐ 9 / 3 ☐
Epistaxis / croûtes nasales / ulcération ou granulome nasal	☐ 6 / 3 ☐	Atteinte médullaire (myélite)	☐ 9 / 3 ☐
Sinusite	☐ 2 / 1 ☐	Accident vasculaire cérébral	☐ 9 / 3 ☐
Sténose sous-glottique	☐ 6 / 3 ☐	Atteinte de(s) paire(s) crânienne(s)	☐ 6 / 3 ☐
Baisse d'audition de transmission (conduction)	☐ 3 / 1 ☐	Neuropathie périphérique sensitive	☐ 6 / 3 ☐
Baisse d'audition de perception (sensorielle)	☐ 6 / 2 ☐	Neuropathie périphérique motrice	☐ 9 / 3 ☐
5. Signes pulmonaires	☐ (maxi 6 / 3) ☐	10. Autre atteinte spécifique	récente ☐ / ancienne ☐
Wheezing / sibilants	☐ 2 / 1 ☐	Préciser :	
Nodule(s) / Nodule(s) excavé(s)	☐ 3 / - ☐		
Epanchement pleural	☐ 4 / 2 ☐		
Infiltrat pulmonaire radiologique	☐ 4 / 2 ☐		
Sténose endobronchique	☐ 4 / 2 ☐		
Hémorragie intra-alvéolaire	☐ 6 / 4 ☐		
Détresse respiratoire	☐ 6 / 4 ☐		

TOTAL =

(= somme des items actifs.

Si cette somme est = 0, faire la somme des items persistants)

COCHER CETTE CASE SI TOUTES
LES ATTEINTES NOTEES SONT
ANCIENNES ET PERSISTANTES, et
non récentes ou aggravées.

☐

Présentation et devenir des patients ayant une gammapathie monoclonale au diagnostic d'une vascularite à anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles avec atteinte rénale

RÉSUMÉ

Introduction. L'association entre gammapathie monoclonale (GM) et la présentation clinico-biologique, histologique et le pronostic des vascularites à ANCA avec atteinte rénale n'a pas été étudiée de manière approfondie.

Sujets et Méthodes. Nous avons mené une étude rétrospective dans les centres hospitaliers du registre Maine-Anjou et dans les centres hospitaliers universitaires de Rennes, Poitiers et Tours, incluant les patients diagnostiqués d'une vascularite à ANCA avec atteinte rénale depuis 2000, ayant des ANCA anti-MPO ou anti-PR3 au diagnostic et ayant réalisé une électrophorèse des protéines sériques (EPS) au diagnostic. Les patients présentant une gammapathie monoclonale au diagnostic ont été comparés aux patients dépourvus de GM. Nous avons étudié leur présentation clinique, histologique et leur évolution au cours du suivi.

Résultats. Trois cent trente-trois patients ont été inclus et analysés. Vingt-sept patients (8.1%) possédaient une GM à l'EPS et 50 (15.1%) à l'EPS ou l'immunofixation sérique (IFS). Les patients avec GM étaient le plus souvent des hommes, plus âgés et présentaient une albuminémie plus basse que les patients sans GM. Il n'existait pas de différence de présentation histologique rénale entre les 2 groupes. Les patients avec une GM avaient une mortalité plus élevée à la fin du suivi. Les analyses univariées ont confirmé que la présence d'une GM était associée à un risque plus élevé de décès (HR=2.78, 95% CI 1.45-5.34 pour le sous-groupe EPS, et HR= 2.19, 95% CI 1.28-3.75 pour le sous-groupe EPS et/ou IFS). Toutefois, en analyse multivariée, la présence d'une GM n'était plus associée au décès. Il n'a pas été observé de transformation de la GM en myélome multiple ou en une autre hémopathie au cours du suivi.

Conclusion. La présence d'une GM n'est pas associée à une présentation clinico-biologique, histologique ou à une évolution particulière de la vascularite à ANCA avec atteinte rénale. Toutefois, elle est associée à un risque de décès en analyses univariées ce qui peut être utile pour estimer la survie des patients atteints de vascularite à ANCA avec atteinte rénale au début de la maladie.

Mots-clés : gammapathie monoclonale ; ANCA ; glomérulonéphrite ; insuffisance rénale terminale ; biopsie rénale

Presentation and Outcome of Patients with Monoclonal Gammopathy at Diagnosis of ANCA-Associated Vasculitis with Renal Involvement

ABSTRACT

Introduction. The association between monoclonal gammopathy and ANCA-glomerulonephritis presentation, renal pathology and patient's outcome has not been fully investigated.

Materials and Methods. We conducted a retrospective study in the centers of the Maine-Anjou Registry, Rennes, Poitiers and Tours University Hospitals. Patients with ANCA-GN diagnosed since 2000, with MPO or PR3 ANCA at diagnosis, and with serum electrophoresis performed at diagnosis were included. Patients with monoclonal gammopathy (MG) were compared to those without MG at presentation. We investigated their presentation, renal pathology, and outcomes.

Results. Three hundred and thirty-three patients met the criteria for inclusion and were analyzed. Twenty-seven patients (8.1%) had MG based on serum electrophoresis and 50 (15.1%) based on serum electrophoresis and serum immunofixation. Patients with MG were more frequently males, were older and had lower serum albumin than patients without MG. There was no difference regarding renal pathology between groups. Patients with MG had a higher death rate at the end of follow-up. Univariable analysis for death confirmed that MG was associated with an increased risk of death (HR=2.78, 95% CI 1.45-5.34 for serum electrophoresis subgroup, and HR= 2.19, 95% CI 1.28-3.75 for electrophoresis and/or immunofixation). However, after adjustment on risk factors, the presence with MG was no more associated with death. Progression of MG to multiple myeloma or other hemopathy was not observed at the end of follow-up.

Conclusion. MG was not associated with a specific pattern regarding presentation, renal pathology and outcome of ANCA-GN. However, MG was associated with death risk in univariable analyses which may be useful to assess the survival of ANCA-GN at disease onset.

Keywords : Monoclonal gammopathy; ANCA; Glomerulonephritis; End-stage kidney disease; kidney biopsy