

Faculté de Médecine

Année 2024

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 29 octobre 2024

Par Arthur Dahlem, né le 21 octobre 1993 à Paris

**ANTI-CD38 BASED THERAPY FOR PATIENTS WITH MONOCLONAL
IMMUNOGLOBULIN DEPOSITION DISEASE (MIDD): RESULTS
FROM A NATION-WIDE RETROSPECTIVE STUDY**

Thèse co-dirigée par le Pr Frank BRIDOUX et le Pr Fatouma TOURE

Examineurs :

Professeure Fatouma TOURE, CHU de Limoges,
Professeur Frank BRIDOUX, CHU de Poitiers,
Professeure associée Murielle ROUSSEL, CHU de Limoges
Docteur Pauline CAILLARD, CHU de Limoges
Docteur Zhour EL OUAFI, CHU de Limoges

Directrice de thèse/Présidente du jury
Directeur de thèse
Juge
Juge
Juge



Faculté de Médecine

Année 2024

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 29 octobre 2024

Par Arthur Dahlem, né le 21 octobre 1993 à Paris

ANTI-CD38 BASED THERAPY FOR PATIENTS WITH MONOCLONAL IMMUNOGLOBULIN DEPOSITION DISEASE (MIDD): RESULTS FROM A NATION-WIDE RETROSPECTIVE STUDY

Thèse co-dirigée par le Pr Frank BRIDOUX et le Pr Fatouma TOURE

Examineurs :

Professeure Fatouma TOURE, CHU de Limoges,

Professeur Frank BRIDOUX, CHU de Poitiers,

Professeure associée Murielle ROUSSEL, CHU de Limoges

Docteur Pauline CAILLARD, CHU de Limoges

Docteur Zhou EL OUAFI, CHU de Limoges

Directrice de thèse/Présidente du jury

Directeur de thèse

Juge

Juge

Juge



Le 29 mars 2024

Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur **Pierre-Yves ROBERT**

Assesseurs

Madame le Professeur **Marie-Cécile PLOY**

Monsieur le Professeur **Jacques MONTEIL**

Monsieur le Professeur **Laurent FOURCADE**

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
AUBRY Karine	O.R.L.
BALLOUHEY Quentin	CHIRURGIE INFANTILE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHRISTOU Niki	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE D'ADULTES
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
DELUCHE Elise	CANCEROLOGIE
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL



DUCHESNE Mathilde	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
DURAND Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FAVREAU Frédéric	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAUTHIER Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
HOUETO Jean-Luc	NEUROLOGIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JACQUES Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
JESUS Pierre	NUTRITION
JOUAN Jérôme	CHIRURGIE THORACIQUE ET VASCULAIRE
LABROUSSE François	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
LY Kim	MEDECINE INTERNE
MAGNE Julien	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARCHEIX Pierre-Sylvain	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
OLLIAC Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
ROUCHAUD Aymeric	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
STURTZ Franck	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
TCHALLA Achille	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
TOURE Fatouma	NEPHROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
WOILLARD Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
YERA Hélène	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE

Professeurs Associés des Universités à mi-temps des disciplines médicales

BRIE Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE
KARAM Henri-Hani	MEDECINE D'URGENCE
MOREAU Stéphane	EPIDEMIOLOGIE CLINIQUE
VANDROUX David	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION

Maitres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers

COMPAGNAT Maxence	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
COUVE-DEACON Elodie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
FAYE Pierre-Antoine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
FREDON Fabien	ANATOMIE/CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
GEYL Sophie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
LALOZE Jérôme	CHIRURGIE PLASTIQUE
LIA Anne-Sophie	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MARGUERITTE François	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
PASCAL Virginie	IMMUNOLOGIE
RIZZO David	HEMATOLOGIE
SALLE Henri	NEUROCHIRURGIE
SALLE Laurence	ENDOCRINOLOGIE
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
TRICARD Jérémy	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie	ANGLAIS
-----------------------	---------

Maitre de Conférences des Universités associé à mi-temps

BELONI Pascale	SCIENCES INFIRMIERES
-----------------------	----------------------

Professeur des Universités de Médecine Générale

DUMOITIER Nathalie (Responsable du département de Médecine Générale)

Professeur associé des Universités à mi-temps de Médecine Générale

HOUDARD Gaëtan (du 01-09-2019 au 31-08-2025)

LAUCHET Nadège (du 01-09-2023 au 31-08-2026)

Maitres de Conférences associés à mi-temps de médecine générale

BAUDOT Pierre-Jean (du 01-09-2023 au 31-08-2026)

BUREAU-YNIELA Coralie (du 01-09-2022 au 31-08-2025)

SEVE Léa (du 01-09-2021 au 31-08-2024)

Professeurs Emérites

ALDIGIER Jean-Claude du 01-09-2023 au 31-08-2024

LACROIX Philippe du 01-09-2024 au 31-08-2026

MABIT Christian du 01-09-2022 au 31-08-2024

MOREAU Jean-Jacques du 01-09-2019 au 31-08-2024

NATHAN-DENIZOT Nathalie du 01-09-2022 au 31-08-2024

TREVES Richard du 01-09-2023 au 31-08-2024

VALLAT Jean-Michel du 01-09-2023 au 31.08.2025

VIROT Patrice du 01-09-2023 au 31-08-2024

Assistants Hospitaliers Universitaires

ABDALLAH Sahar	ANESTHESIE REANIMATION
BOYER Claire	NEUROLOGIE
CHAZELAS Pauline	BIOCHIMIE
CUSSINET Lucie	ORL
FERRERO Pierre-Alexandre	CHIRURGIE GENERALE
FRAY Camille	PEDIATRIE
GRIFFEUILLE Pauline	IPR
HERAULT Etienne	PARASITOLOGIE
JADEAU Cassandra	HEMATOLOGIE BIOLOGIE
KHAYATI Yasmine	HEMATOLOGIE
LAIDET Clémence	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION
MEYER Sylvain	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE HYGIENE
PERANI Alexandre	GENETIQUE
PLATEKER Olivier	ANESTHESIE REANIMATION
SERVASIER Lisa	CHIRURGIE OPTHOPEDIQUE

Chefs de Clinique – Assistants des Hôpitaux

ABDELKAFI Ezedin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
AGUADO Benoît	PNEUMOLOGIE
ANNERAUD Alicia	HEPATOLOGIE GASTROENTEROLOGIE
AUBOIROUX Marie	HEMATOLOGIE TRANSFUSION
BAUDOUIN Maxime	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
BEAUJOUAN Florent	CHIRURGIE UROLOGIQUE
BERENGER Adeline	PEDIATRIE

BLANCHET Aloïse	MEDECINE D'URGENCE
BONILLA Anthony	PSYCHIATRIE
BOUTALEB Amine Mamoun	CARDIOLOGIE
BURGUIERE Loïc	SOINS PALLIATIFS
CAILLARD Pauline	NEPHROLOGIE
CATANASE Alexandre	PEDOPSYCHIATRIE
CHASTAINGT Lucie	MEDECINE VASCULAIRE
CHROSCIANY Sacha	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
COLLIN Rémi	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
COUMES-SALOMON Camille	PNEUMOLOGIE ALLERGOLOGIE
DELPY Teddy	NEUROLOGIE
DU FAYET DE LA TOUR Anaïs	MEDECINE LEGALE
FESTOU Benjamin	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES
FRACHET Simon	NEUROLOGIE
GADON Emma	RHUMATOLOGIE
GEROME Raphaël	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
GOURGUE Maxime	CHIRURGIE
LADRAT Céline	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
LAPLACE Benjamin	PSYCHIATRIE
LEMACON Camille	RHUMATOLOGIE
LOPEZ Jean-Guillaume	MEDECINE INTERNE
MACIA Antoine	CARDIOLOGIE
MEYNARD Alexandre	NEUROCHIRURGIE
MOI BERTOLO Emilie	DERMATOLOGIE
NASSER Yara	ENDOCRINOLOGIE
PAGES Esther	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE

PARREAU Simon	MEDECINE INTERNE
ROCHER Maxime	OPHTALMOLOGIE
TALLIER Maïa	GERIATRIE
TRAN Gia Van	NEUROCHIRURGIE
VERNIER Thibault	NUTRITION

Chefs de Clinique – Médecine Générale

HERAULT Kévin

CITERNE Julien

VANDOOREN Maïté

Praticiens Hospitaliers Universitaires

DARBAS Tiffany	ONCOLOGIE MEDICALE
HARDY Jérémie	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
LAFON Thomas	MEDECINE D'URGENCE

Remerciements

À Monsieur le Professeur Frank BRIDOUX,

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de diriger ce travail, et je vous en remercie. Je vous remercie sincèrement pour votre encadrement lors de mon stage en néphrologie au CHU de Poitiers. Pour votre expertise et vos précieux conseils m'ont donné le goût pour l'étude des interactions entre le rein et les gammopathies monoclonales.

Soyez assuré de toute ma gratitude et de mon profond respect.

À Madame la Professeure Fatouma TOURE,

Vous me faites l'honneur de diriger ce travail, de présider ce jury et d'avoir accepté de juger ce travail et je vous en remercie. Merci pour votre enseignement sur la dialyse péritonéale et la néphrologie en général, ainsi que votre disponibilité et vos conseils, qui m'ont accompagné tout au long de mon internat. Merci de m'avoir permis de réaliser une année recherche et de m'avoir si bien introduit dans l'unité CRIBL.

Soyez assurée de toute ma reconnaissance et de mon profond respect.

À Madame la Professeure associée Murielle ROUSSEL,

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail, et je vous en remercie. Votre enseignement, votre expertise et vos conseils avisés m'ont permis de faire progresser ce travail. Je vous remercie également pour votre bienveillance et votre bonne humeur tout au long de cette année recherche. C'est un véritable plaisir de travailler à vos côtés. J'espère que les projets entre l'hématologie et la néphrologie limougeaude seront nombreux dans les années à venir.

Soyez assurée de toute ma reconnaissance et de mon profond respect.

À Madame le Docteur Zhour EL OUAFI,

Je te remercie sincèrement d'avoir accepté de juger ce travail. Merci pour ton accompagnement, ton expertise et tes précieux conseils et ceux dès le début de mon internat. Ta patience et ta bienveillance m'ont énormément aidé. Je repense souvent à cette période compliquée du premier semestre de l'internat, et à quel point ton soutien a été déterminant. Avec toi, c'est toujours le patient avant tout, et j'ai été profondément marqué par ton engagement sans faille au chevet des malades. Je n'oublierai pas la confiance que tu m'as accordée. Je termine cet internat toujours convaincu que tu es un médecin incroyable. Je me réjouis d'avance à l'idée de continuer à travailler avec toi dans le service. Désolé d'avoir parfois embelli la réalité par peur de tes punchlines :).

Je te remercie infiniment pour la personne que tu es et pour tes précieux conseils concernant ce travail.

À Madame le Docteur Pauline CAILLARD,

Je te remercie sincèrement d'avoir accepté de juger ce travail. Merci pour ton enseignement, ton expertise, ton dynamisme au quotidien. J'ai pu découvrir, lors de ma présentation sur maladie de Goodpasture en cours de DES, à quel point tu es une excellente encadrante. J'ai été impressionné pour ta connaissance parfaite de la littérature sur cette maladie. Avec toi, tout paraît si facile. Je pense que c'est une grande chance pour Limoges de t'avoir dans le service de néphrologie. Je suis fier de faire partie de ton binôme MGRS, et j'espère que nous développerons de nombreux projets ensemble à l'avenir.

Je te remercie pour ta bonne humeur et ta bienveillance, qui te caractérisent si bien.

Au service néphrologie du CHU de Limoges :

Merci de m'avoir accueilli et de m'avoir fait une place au sein de votre belle équipe. Je me souviens encore avec émotion de mes premiers jours en tant que néo interne.

Merci à l'équipe paramédicale de m'avoir supporté ; je sais à quel point cela a dû être une épreuve difficile à traverser pour vous :). J'ai beaucoup d'affection et d'admiration pour vous. Merci Claire pour ton soutien si particulier. Je suis extrêmement reconnaissant de tout ce que vous m'avez appris durant mes stages de néphrologie.

Au Docteur Clément DANTHU,

J'ai commencé mon expérience de la néphrologie avec toi, puisque tu étais chef de clinique lors de mon passage en tant qu'externe dans le service. Je te remercie sincèrement car tu as largement contribué à ma vocation professionnelle. Merci pour ta bonne humeur, ton intelligence, et tes précieux enseignements sur l'infectiologie de l'immunodéprimé. Ta bienveillance envers les patients, le personnel et les internes est vraiment précieuse pour le service. Ton regard critique te permet de déceler la moindre irrégularité dans un protocole. J'ai hâte de continuer à travailler avec toi.

Au DJ Clovis et John,

Je vous remercie pour ces six derniers mois passés ensemble, pour nos confidences, nos fous rires et nos séances de brainstorming. C'est vraiment passionnant de travailler avec vous.

Au Docteur Jean Philippe REROLLE,

Je te remercie sincèrement pour ton accompagnement et tes conseils tout au long de l'internat. C'est toi qui m'as donné envie de choisir cette belle spécialité. Je te remercie également pour ton humour et tes histoires, qui m'ont provoqué plus d'un fou rire. J'ai hâte de continuer à travailler avec toi.

Au Docteur Aïcha SIMOUR,

Merci pour ta bonne humeur, et ton expertise sur la lithiase. C'est un véritable plaisir de travailler à tes côtés. Je te suis extrêmement reconnaissant pour ce que tu m'as appris.

Au Docteur Clara BILLERACH,

Merci pour tous les bons moments passés ensemble en tant que co-interne, les fous rires et les balades champêtres. Je te remercie pour ce dernier semestre d'internat, pour ta bonne humeur et pour tes conseils éclairés.

Au Docteur Frederique BOCQUENTIN,

Je te remercie pour ton enseignement sur l'hémodialyse et l'observance thérapeutique. Je suis admiratif de ton humanité et de ta patience dans le service. C'est un véritable plaisir de travailler à tes côtés.

A Géraldine et à Stéphanie,

Je vous remercie pour ce dernier semestre à l'hôpital de jour. Travailler avec vous a été un plaisir.

Aux médecins de néphrologie au CHU de Poitiers,

Au **Pr Frank BRIDOUX**, au **Dr Guillaume GOUSSARD**, au **Dr Audrey SIBILLE**, au **Pr Antoine THIERRY**, au **Dr Estelle DESPORT**, au **Dr Florent JOLY**, au **Dr Mohamed BELMOUAZ**, et au **Dr Thomas BETOUS**, je vous remercie pour votre accompagnement tout au long de ce stage. Merci de m'avoir transmis vos connaissances et vos compétences techniques dans le service. Votre rencontre m'a permis d'évoluer et de prendre confiance dans ma pratique de la néphrologie et de la médecine en général.

Aux médecins de la réanimation de Brive :

Au Dr Sandrine MONS, La Taote néphroréa !! Pour ta gentillesse, tes explications sur l'hémodiffusion continue, tes punchlines redoutables !

Au Dr Nicolas PICHON, Je vous remercie pour m'avoir accueilli avec autant de gentillesse et de bonne humeur dans votre service de réanimation. Merci de m'avoir transmis vos compétences techniques et votre savoir en réanimation. Vous êtes un modèle pour moi ! Et merci de m'avoir donné ce surnom du crocodile !

Au Dr Cédric BARUCCHI, merci pour ces moments de complicités durant le stage. Merci également pour tes enseignements précieux sur l'échographie cardiaque, le monitoring hémodynamique. Tu es un grand (très grand) médecin !! J'espère un jour être à ton niveau.

Au Dr Estelle DANCHE, Aubin EVEZARD, pour vos enseignements en ce début de stage au secteur B !!

Au Dr Elias KARAM, pour ta générosité, ton don pour raconter des histoires. Merci de m'avoir fait goûter le meilleur millésime de la région !!

Au Dr Fabrice RAYMOND, pour notre amour commun pour les pays du Nord et la mythologie vikings !!

Au Docteur Anne CYPierre en maladie infectieuse, je te remercie pour ta gentillesse, ton accompagnement et tes conseils avisés durant ce stage.

Au Professeur Arnaud JACCARD, je vous remercie de m'avoir accueilli dans votre service d'hématologie, de m'avoir permis d'assister à vos consultations et de m'avoir transmis vos connaissances sur l'amylose AL. Vous n'êtes pas étranger à ma fascination pour les gammopathies à signification rénale.

Au Docteur Julien VAIDIE, je te remercie pour ton soutien et ta bienveillance durant ce stage.

À mes Co-Master 2 : ce Master épithélium nous aura bien rapprochés : **Philippe, Yohan, Marie, Mathilde, Wendy, Clovis, Gladys.**

Merci à toute l'équipe de CRIBL,

Au Professeur Christophe Sirac,

Je te remercie pour ton aide et ton expertise lors de mon stage de Master 2. Je pourrais t'écouter parler de l'amylose AL pendant des heures.

Gemma,

Merci pour ton accompagnement durant cette année de M2, tes conseils, ton énergie hispanique, et ton enseignement sur l'amylose AL. Tu es une super prof !! Nos sessions bière/wakeboard sont inoubliables !

Karola,

Cette année de M2 a été une super expérience, et tu n'y es pas pour rien. Merci pour ton encadrement, ta rigueur sur les manips, et ta patience. Pardon pour mes nombreuses tentatives infructueuses en microscopie.

À ma famille,

À mes parents, Sylvie et Roland, que j'aime et que j'admire ! Je vous remercie pour votre soutien durant toutes ces années de médecine, et plus largement, dans les épreuves de la vie. Vous avez su très vite comprendre mon caractère si particulier. À partir de ce moment-là, vous m'avez donné la clé pour affronter les difficultés de la vie : la curiosité intellectuelle. Votre sagesse et votre humanité ont largement contribué à ma vocation professionnelle. Je vous aime et je vous dédie cette thèse de médecine.

À maman, pour ton soutien sans faille durant toutes ces années. Je te remercie infiniment de m'avoir transmis de belles valeurs : la liberté de penser, profiter des moments simples de la vie, et être au plus proche de la nature. Sache que ta sagesse m'a toujours impressionnée, et que, sans tes coups de téléphones et ton soutien, je n'aurais pas pu aller au bout de ce long parcours.

À papa, pour ton soutien durant toutes ces années de médecine. Tu as toujours fait en sorte que je ne manque de rien, tu as toujours été là pour moi. Force tranquille, j'admire ton calme et ton intelligence. Sache que je suis très fier d'être ton fils.

À mon frère Guillaume,

Grand par ton intelligence, ta curiosité, tes nombreuses passions et ta philosophie de vie. Je pense sincèrement qu'on ne peut espérer meilleur guide dans une vie. Tu es pour moi un modèle d'indépendance, de liberté de pensée et de courage. Je te remercie du fond du cœur pour l'être humain incroyable que tu es et pour le soutien que tu m'as apporté tout au long de ce parcours en médecine. Merci de m'avoir embarqué dans ces nombreuses aventures de festivals métal à travers l'Europe. Pour nos fous rires !! Cuba zen attitude, je t'aime mon frère !

À ma sœur Maud,

Je te remercie de m'avoir toujours soutenu, pour tes conseils et nos discussions qui me sont si précieuses. J'admire ton courage et ton indépendance ; tu es vraiment une femme forte. J'espère un jour te rejoindre lors d'un de tes tours du monde. Je t'aime ma sœur.

À Augustin, Séverine, Luna, Diane, Apolline, Gaspard, Eliot, pour votre joie de vivre, nos repas de famille, nos fous rires. Je vous remercie pour votre soutien et pour les bons moments passés ensemble. J'ai de la chance de vous avoir.

À mes amis,

À la Team 77, Stéphane, Laurine, Camille, Godi, Florian, Nathan, Victor, Anthony, Loïc, Cyril, Jeremy, Brian, Ludovic je n'aurais pas pu rêver mieux comme amis d'enfance. Dans les moments difficiles, je pense souvent à vous, à nos aventures, nos fous rires, nos escapades en VTT ou en barque. J'ai de la chance de vous avoir.

À la Team 87, mes amis fidèles !! Je me souviens avec émotion de cette année ECN passée à vos côtés, tellement de bons moments et de fous rires. Ce voyage au Pérou ensemble, qui restera dans la légende : le sunset rooftop bar, le chemin de croix de Pascal.

Flavien, alias PASCAL, notre maître à tous, je te remercie d'avoir toujours veillé sur moi, même si cela a souvent nécessité des recadrages musclés.

Adam, le ménestrel, je te remercie pour ton charisme, ton talent de composition et ton amour pour la viande rouge.

Adèle, tant de souvenirs mémorables à tes côtés, nos fous rires, notre baignade au lac Titicaca. L'aventure des études de médecine aurait été bien différente sans toi.

Eddy, je te remercie d'avoir été un ami aussi fidèle, et cela depuis la PACES. En pensant à toi des souvenirs de fêtes, et de sessions guitares me reviennent. Tu as toujours été là pour moi dans les moments difficiles. Merci de m'avoir accueilli pendant de nombreuses années dans ton appartement !! On ne se voit pas assez, camarade !

Alexandre, Mon ami, c'est avec toi que j'ai commencé cette aventure de PACES à Limoges. Tu es vraiment un être singulier, attachant et drôle. Je me rappelle avec émotion nos sessions de guitare acoustique en duo.

Edouard et Tiffany, nobles amis et fidèles compagnons d'armes, je vous rends hommage pour votre soutien indéfectible à travers les batailles les plus rudes. Votre loyauté et votre présence à mes côtés, dans les épreuves comme dans les moments de joie, ont été d'un réconfort inestimable. Je retiens les festins dignes des plus grandes tablées, ainsi que nos escapades au grand air, que ce soit dans les forêts profondes ou sur les flots, juchés sur nos paddles. Puissent nos aventures se poursuivre encore longtemps ! Merci pour votre amitié.

Lena et Pierre, Tant de bons moments à vos côtés, tant de fous rires ! Merci pour votre soutien sans faille. Je retiens nos balades en Limousin, nos aventures au ski. Votre bonne humeur est contagieuse. Lena, merci d'avoir toujours été là pour moi. Vous êtes dans ma short-list.

Maximus germanus, chef des légions Félix, roi de l'apéro, mon épicurien, pour cet été 2023 qui restera dans les mémoires ! J'ai appris tellement de choses à ton contact, mais surtout que les mouettes n'ont pas souvent pied. Merci pour ton soutien indéfectible durant ce long (très long) internat. Tu as toujours été là pour moi. Je retiens nos nombreux fous rires, nos sessions de wakeboard, nos réunions de poètes disparus chez Phiphi. Et ne t'inquiète pas, ton mariage ne sera point stérilisé, j'en suis sûr !!

Manon, pour cette belle rencontre, ta gentillesse, et notre amitié qui m'est si chère. Pour notre capacité à refaire le monde ou tailler un costard le temps d'une discussion. Merci pour ton soutien sans faille !

Chanty, Je ne sais pas trop par où commencer :). Tu as d'abord été mon interne lors de mes études de médecine, puis ma co-interne en néphrologie, puis ma colocataire à Jacouzeix !! Mais surtout, une amie incroyable tout au long de cet internat. Je retiens nos soirées endiablées, nos fous rires. Je pense que tu es l'une des personnes qui me connaît le mieux. Merci d'avoir toujours été là pour moi, en néphrologie comme dans la vie. Je te remercie du fond du cœur pour tout ce que tu m'as appris.

Marine, je te remercie pour tous ces moments de complicité que nous avons partagés durant l'internat. Pour ta générosité et ta bienveillance. J'adore passer du temps avec toi. J'en profite pour remercier **Gabby** de t'avoir rendue si heureuse !!

Mehdi, quand je pense à toi, je repense à ce voyage au Japon avec Antonio, nos fous rires, nos blagues douteuses. Tellement d'aventures et d'histoires mythiques depuis qu'on se connaît. Et cette passion commune pour écouter la chanson *Fear of the Dark* à 3h du matin.

Simon, Je te remercie pour nos nombreux fous rires durant notre stage en maladies infectieuses. Des anecdotes à n'en plus finir, qu'on ne peut décemment pas raconter dans des remerciements de thèse. Tu as d'abord été un co-interne incroyable, puis un ami fidèle. Nos repas de seigneurs, nos échanges intellectuels... Je suis admiratif de ton humour si fin. Tu es un modèle pour moi en néphrologie, comme dans la vie. Ta rigueur, ton humanité, ton don pour synthétiser un dossier en quelques minutes. Tu ne laisses jamais une question sans réponse. C'était vraiment passionnant de travailler avec toi.

Clovis, Disciple du GRAND bruno, le Léon Marchand de la néphrologie. Pour notre complicité, que ce soit dans la vie ou en néphrologie, est bien présente depuis des années. Je ne reviens pas sur nos nombreuses aventures, à Gressy, dans le service ou au Barbe Rousse. Je te remercie pour ces six derniers mois, pour avoir veillé sur moi, pour nos échanges sur les dossiers complexes, nos projets sur les lithiases et les THE dans le service. C'est réellement stimulant de travailler à tes côtés, tu es toujours positif et tu vois toujours le meilleur chez les autres. Merci pour cette biopsie rénale légendaire dans le box de réanimation.

Sébastien, Non, en effet, pas de roi Arthur sans son fidèle ami Excaliburthe ! Tu es vraiment une personne unique. J'en apprends sur toi et sur tes talents jour après jour !! Ta joie de vivre est contagieuse. Merci, camarade, pour ton soutien indéfectible et pour tes biceps lors de mes nombreux déménagements (en catastrophe...). Je te remercie du fond du cœur pour ta gentillesse et d'avoir pris soin de moi durant cet internat. Je ne doute pas que ton année parisienne sera fructueuse ! Mais reviens-nous vite !! J'ai hâte de travailler à tes côtés !!

Pierrot, Ahah, bon, on ne va pas tout raconter dans ces remerciements, mais tant d'aventures, de rires et de voyages depuis notre première rencontre. Tu as tellement de cordes à ton arc que je ne sais pas par où commencer. Scientifique accompli, guitariste soliste, rider de l'extrême, cuisinier de gibier... Il n'y a pas de secret, notre amitié est logique au vu de nos points communs : notre amour pour le rock, la nature et les pinchos. Merci de m'avoir si bien accompagné durant mon année de recherche. J'ai participé avec plaisir à tes expériences sur les lymphocytes B. Pardon pour certaines manip....

Laurent, pour ton talent à la batterie et sur une table de mixage ! J'adore passer du temps avec toi.

Lucie, merci pour ta bonne humeur, ton soutien et nos soirées à rire de bon cœur avec la sorcière de Malcombe et le Maxou. Merci pour tout !!

Cyrielle, pour notre première rencontre lors de mon premier semestre. Pour ton amitié qui m'est si chère. Tu es vraiment une personne incroyable, passionnante et drôle. J'admire ta rigueur et ton perfectionnisme, que tu mets si bien à l'œuvre en médecine. Mais ta plus grande

qualité est ton respect et ton humanité envers les patients. Cela m'a vraiment marqué lorsque j'ai travaillé à tes côtés.

PS : j'ai hâte de refaire du lancer de hache avec toi !

Nicolas, l'élève a dépassé le maître. Bien loin est le temps où je t'ai vu faire tes premiers pas dans le service de néphrologie. Bientôt co-DJ fistule/amylose !! J'ai hâte de travailler avec toi, car je sais que je pourrai toujours compter sur toi, sur tes connaissances et sur ton soutien. J'ai passé d'excellents moments avec toi !! En témoignent nos nombreux fous rires qui résonnent encore dans le manoir de Gressy et dans l'hôtel Ibis Budget de Toulouse.

Insaf, je pense que c'est avec toi que j'ai le plus rigolé durant mon internat. Merci pour ta bienveillance et ta bonne humeur. Bon, 4 ans d'internat c'est long, donc on a accumulé pas mal de souvenirs mémorables. Notamment cette fameuse altercation :). Pardon d'avoir déclenché chez toi ce fou rire continu pendant 24 heures, qui a sûrement dû te fêler quelques côtes.

Saoussane, je te remercie pour ta bonne humeur, ton sourire et ton soutien indéfectible ! Cependant, je ne te pardonne toujours pas de m'avoir infligé tant de défaites lors de nos nombreux footings.

Jean-Guillaume, l'homme parfait, capable d'une sérénité à toute épreuve face à n'importe quelle situation à l'hôpital, mais aussi d'un moonwalk en soirée. Compagnon d'armes en néphrologie !! Des souvenirs me remontent : lambada alsacienne, d'anthésite... je m'égare.

Bacary, mon ami, finalement tu avais raison depuis le début : je suis bien un dialyseur !! J'ai adoré tous les moments passés à tes côtés, ainsi que nos parties de baby-foot. Pardon pour ma première approche/blague très douteuse, mais qui est quand même restée légendaire. Tu m'as impressionné par ta pertinence sur les dossiers, ton courage et ta connaissance encyclopédique des KIDGO !!

Antonio, mon Onii-chan, quand je pense à toi, je repense à notre ascension du mont Asahidake !! Merci pour ton amitié et pour ton expertise anapath sur les MGRS !

Maxime G, merci pour tous les repas de seigneur et les soirées au balcon que nous avons partagés ensemble.

Constance, pour ta bonne humeur, ta folie, ton style vestimentaire ! J'ai tellement hâte de travailler à tes côtés ! Co-DJ Tacrolimus/ Amylose. D'ailleurs, il faut qu'on te fasse une petite place dans le bureau.

Elisa et Florian, vous avez été des amis très importants pour moi durant ces longues années de médecine. Je vous remercie pour tout.

Emma et Loup, pour les fous rires et les bons moments passés ensemble, merci !

À mes colocataires de la Believe House :

Merci pour l'ambiance et le remue-ménage que vous avez su apporter à cette colocation ces six derniers mois. Chaque moment partagé avec vous a été un véritable plaisir.

Le B : Merci pour ton énergie débordante, ta bonne humeur contagieuse, ton amour pour la pierre, et tes conseils avisés à la salle de sport.

La C : L'aventure aurait été bien différente sans toi. Merci pour ta touche féminine, et désolé pour les blagues parfois un peu lourdes.

Le N : Merci pour tes blagues, toujours plus osées les unes que les autres, et pour tes discours passionnés sur les tanks et les missiles balistiques.

Le M : Merci pour ton enthousiasme, tes régimes hyper-protéinés, et ta passion pour les Kt jugulaire dans le PLAN.

À mes colocataires de Brive la gaillarde, Emilie, Marie et Jessica, pour tous ces bons moments que nous avons partagés le soir ensemble dans cette maison briviste. Nos soirées films, nos discussions à refaire le monde. J'ai adoré ces six mois avec vous.

Aux co-internes pépites que j'ai croisés durant mes stages :

Merci pour tous les moments partagés, votre soutien. Pour ces belles rencontres : Natacha, Emma, Pierre Félix, Léa, Pierrick, Louis vous avez vraiment marqué mon internat.

Néphrologie, à ce stage de premier semestre : Cyrielle, Clara, Insaf, merci d'avoir été là pour moi. Vous m'avez accompagné au mieux durant ce début d'internat si difficile. Merci à Baratou pour ton humour et ta joie de vivre.

Hématologie : Merci à Jean-Guillaume, Kentin, Cyrielle, Cassandra : encore un semestre en sous-effectif, LOL. Merci pour la bonne humeur que vous su apporter à ce stage.

Hémodialyse : Semestre inoubliable. Je vous remercie Clovis, Nicolas, Bacary.

À mes co-internes de Néphrologie à Limoges : Shawna, Justine, Juliette, Hanna, Lydia

Etienne, pour ton soutien durant mon année de M2, ta joie de vivre, et tes conseils avisés. Merci pour tout ce que tu m'as appris lors de mon passage en tant qu'externe dans le service de néphrologie

À mes co-internes de Poitiers : on ne se voit pas assez...

First, **le Dibon** ! Je te remercie pour tous ces éclats de rire dans le service qui nous ont souvent valu des avertissements, ainsi que pour tous ces bons moments partagés ensemble.

Boulard, merci pour ta gentillesse et ta générosité ! Passer ce semestre avec toi a été un véritable plaisir.

Romain et Cécile, je vous remercie pour vos conseils avisés durant le stage, pour votre bienveillance et pour notre complicité.

Léa, ma co-externe limougeaude, je te remercie pour ton accueil dans ce début d'emménagement à Poitiers et pour ta gentillesse.

À mes co-internes de la Réanimation de brive :

Meven mon jeune loup de flendres orientale, disciple du GRAND bruno !! le semestre aurait été bien différent sans toi !! Merci pour ta bonne humeur et ton soutien dans les moments de galère.

Domitille pour m'avoir volé toutes les intubations, je suis admiratif de ta rigueur mais surtout de ton style vestimentaire ! Merci pour ce semestre de génie, un bel happy ending pour notre internat !

Mathilde et Lucie mes petits bonbons de l'anesthésie réanimation, merci pour tous ces bons moments, fou rire dans le bureau des internes. D'avoir fait en sorte qu'il n'y ait absolument pas d'eau dans le gaz !!

Jessica, le miracle de la vie !! Merci pour tes bisous sur le crâne, et d'avoir été si présente à la colocation.

Le dubuc, le surfeur de tulle, oui l'âge n'est qu'un chiffre ! Pour notre complicité, nos fous rires et nos discussions endiablés sur les dossiers complexes !!

Merci pour à l'équipe paramédicale de brive, pour votre bonne humeur, vous m'avez appris tellement de choses.

Emma, pour ton côté pétillant

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Liste des abréviations

MIDD : *Monoclonal immunoglobulin deposition disease*

LCDD : *Light chain deposition disease*

LHCDD : *Light and heavy chain deposition disease*

HCDD : *Heavy chain deposition disease*

MGRS : Gammapathies monoclonales de signification rénale

MGUS : Gammapathie de signification indéterminée

MGCS : Gammapathies monoclonales de signification clinique

MIg : Immunoglobuline monoclonale

CL : Chaînes légères

HL : Chaînes lourdes

MBT : Membrane basale tubulaire

MBG : Membrane basale glomérulaire

CH1 : Premier domaine constant

RE : Réticulum endoplasmique

BIP : *Binding immunoglobulin protein*

IRC : Insuffisance rénale chronique

HTA : Hypertension artérielle

PBR : Ponction biopsie rénale

NCM : Néphropathie à cylindres myélomateux

IRA : Insuffisance rénale aiguë

NGS : *Next generation sequencing*

RNA-seq : *RNA sequencing*

PAS: *Periodic acid-Schiff*

IF: Immunofluorescence

ME : Microscopie électronique

TBRP : Très bonne réponse partielle

DFG : Débit de filtration glomérulaire

ACST : Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques

dFLC : Différence entre chaîne légère impliquée et chaîne légère non impliquée

Table des matières

Introduction Générale	26
I. Introduction	27
I.1. Les gammopathies de signification rénale (MGRS).....	27
I.2. Physiopathologie.....	27
I.3. Données cliniques.....	29
I.3.1. Atteinte rénale	29
I.3.2. Atteintes extra-rénales.....	29
I.3.3. Caractéristiques hématologiques.....	29
I.4. Données histologiques.....	30
I.5. Traitement des MIDD, évolution et suivi	31
I.6. Données en transplantation rénale	32
I.7. Rationnel de l'utilisation du Daratumumab dans les MIDD	32
THESE ARTICLE	34
INTRODUCTION.....	37
MATERIALS AND METHODS.....	39
Study design and patients.....	39
Collected parameters.....	39
Kidney biopsy studies	40
Hematological and immunological studies	40
Definitions and selected criteria for evaluation	40
Objectives and endpoints.....	40
Toxicity and adverse events.....	40
Statistical analysis	41
RESULTS.....	42
Baseline characteristics	42
Baseline renal manifestations	42
Renal pathology data.....	42
Baseline extrarenal involvement	43
Baseline hematological data	43
Response to treatment.....	44
Hematological response.....	44
Renal response	44
Safety	46
Data at last follow-up	46
Hematological response to daratumumab as salvage therapy	46
DISCUSSION.....	48
REFERENCES.....	51
Références bibliographiques	54
APPENDICES	70
Serment d'Hippocrate.....	74

Table des illustrations

Figure 1. Mécanismes physiopathologiques potentiellement impliqués dans les dépôts rénaux au cours de la maladie de Randall (MIDD).....	28
Figure 2. Histologie de la light chain immunoglobulin deposition disease (LCDD).....	30
Figure 3. Mécanismes d'action du daratumumab.....	33
Figure 4. Study Flowchart.....	67
Figure 5. Kaplan-Meier analysis of 12-month renal survival.....	68
Figure 6. Renal survival with composite endpoint of dialysis initiation and CKD IV/V.....	69

Table des tableaux

Table 1. Baseline clinical data.....	58
Table 2. Renal pathology data.....	60
Table 3. Baseline hematological data.....	61
Table 4. Hematological response.....	62
Table 5. Renal response at the end of induction.....	63
Table 6. Factors associated with renal response at the end of induction.....	64
Table 7. Chemotherapy-related adverse events.....	65

Introduction Générale

I. Introduction

La maladie des dépôts d'immunoglobulines monoclonales (MIDD) de type Randall est une maladie systémique avec atteinte rénale prédominante dans la plupart des cas, liée au dépôt tissulaire d'une immunoglobuline monoclonale produite par un clone plasmocytaire ou lymphocytaire B. Il s'agit d'une maladie rare (dont l'incidence et la prévalence ne sont pas clairement établies dans la littérature), qui touche principalement les hommes après 60 ans. Le diagnostic est histologique, révélant la présence de dépôts non organisés linéaires, principalement de type kappa, le long des membranes basales tubulaires et glomérulaires, qui ne réagissent pas à la coloration au rouge Congo. C'est en 1976 que Randall a introduit le terme de « maladie des dépôts de chaînes légères monoclonales », définie par la présence de dépôts linéaires de chaînes légères monotypiques le long des membranes basales tubulaires (1). Selon la composition des dépôts, on distingue 3 sous-types de MIDD (2–6) :

- LCDD en cas de dépôts de chaînes légères libres monoclonales seules.
- LHCDD en cas de dépôts de chaînes lourdes et chaînes légères libres monoclonales.
- HCDD en cas de dépôts de chaînes lourdes seules.

Les MIDD, tout comme l'amylose AL, sont des pathologies multisystémiques, avec atteinte rénale prédominante (7,8).

I.1. Les gammopathies de signification rénale (MGRS)

La MIDD survient habituellement dans un contexte d'un clone plasmocytaire, qui est le plus souvent non malin (4) dans 64% des cas dans la cohorte de Joly et al (8) et 78% des cas dans la cohorte de Cohen et al (9). Elle fait donc partie des gammopathies monoclonales de significations rénales (MGRS), qui identifient les petits clones B ou myélomes indolents, pathologiques non pas par leur prolifération tumorale, mais par la production d'une Immunoglobuline monoclonale (Mlg) néphrotoxique (5,10,11). La notion de MGRS permet de distinguer ces situations des gammopathies monoclonales de signification indéterminée (MGUS) ne comportant pas d'atteinte d'organe. S'intégrant dans une maladie systémique, le syndrome de Randall fait également partie du concept de MGCS (monoclonal gammopathy of clinical significance), regroupant l'ensemble des atteintes viscérales des Mlg associées à des clones indolents (12).

Le traitement actuel repose sur une chimiothérapie visant à éliminer la production et la circulation systémique de l'immunoglobuline toxique, en ciblant le clone pathogène.

I.2. Physiopathologie

Dans la MIDD, on observe de manière constante une rupture de stœchiométrie entre les chaînes légères (CL) et les chaînes lourdes (HL), avec un excès de sécrétion d'une chaîne légère monoclonale (LCDD), d'une chaîne lourde monoclonale (HCDD), ou des deux à la fois (LHCDD). Dans le cas de la LCDD, le clone sous-jacent est le plus souvent plasmocytaire, et dans environ 2/3 des cas, la chaîne légère monoclonale impliquée est d'isotype kappa. Comme dans l'amylose immunoglobulinique (amylose AL), les études récentes semblent indiquer que la toxicité intrinsèque de la chaîne légère dépend en grande partie de son domaine variable. En effet, certaines séquences de domaines variables sont surreprésentées dans le syndrome de Randall (CL Vk4). Certaines caractéristiques physicochimiques du domaine variable, telles que la N-glycosylation ou des mutations avec résidus hydrophobes

interviennent probablement dans l'agrégation des chaînes légères et la formation des dépôts de chaîne légère (13–17). Cependant, tout comme dans le cas de l'amylose AL, la littérature n'a pas encore mis en évidence de mutations récurrentes expliquant le développement de cette pathologie. Les efforts de séquençage de différentes équipes de recherche ont mis en évidence, tant pour la chaîne légère LCDD que pour la chaîne lourde HCDD, un point isoélectrique élevé. En d'autres termes, une charge électrique positive est présente à pH physiologique, ce qui pourrait expliquer le dépôt de ces différents fragments de protéines au niveau des membranes basales glomérulaires (MBG) et des membranes basales tubulaires (MBT), qui sont chargées négativement (18,19) (**Figure 1**).

Dans toutes les observations de HCDD rapportées dans la littérature, une délétion du premier domaine constant CH1 est présente. La délétion du CH1 est une condition nécessaire pour la sécrétion d'une chaîne lourde monoclonale libre par le plasmocyte (20). Dans les conditions physiologiques, la chaîne lourde s'associe, au sein du réticulum endoplasmique (RE) avec la protéine chaperonne *binding immunoglobulin protein* (BIP) (21,22). La chaîne légère va déplacer cette association qui se situe au niveau du CH1, permettant ainsi la sécrétion de l'ensemble de l'immunoglobuline monoclonale dans la circulation sanguine. Par conséquent, l'absence du domaine CH1 induit une sécrétion isolée de la chaîne lourde libre dans la circulation, et, dans le cas des HCDD son dépôt tissulaire via le domaine variable cationique.

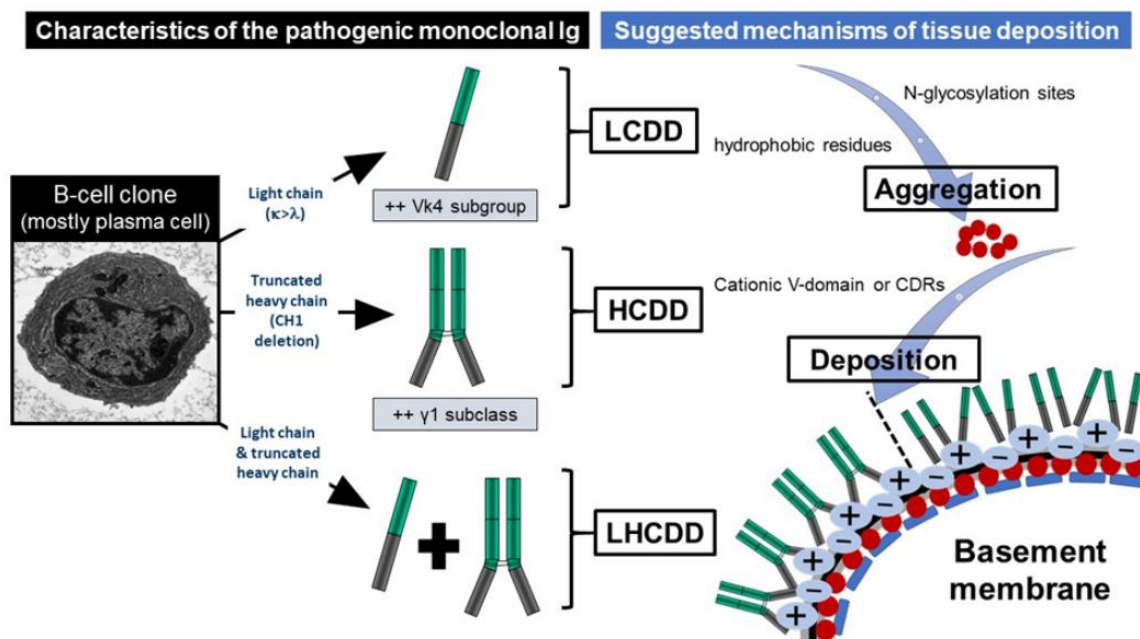


Figure 1 : Mécanismes physiopathologiques potentiellement impliqués dans l'apparition des dépôts rénaux au cours de la maladie de Randall (MIDD). Le mécanisme de dépôt le long des membranes basales glomérulaires et tubulaires pourrait être secondaire à une interaction de charge entre les domaines variables des chaînes d'Ig, chargées positivement, et les membranes basales, chargées négativement. La présence de résidus hydrophobes dans les domaines variables pourrait favoriser leur agrégation en complexes multimoléculaires.

Source : Avancées dans la compréhension des mécanismes de toxicité des immunoglobulines monoclonales ; Thèse de science du Pr Javaugue (2021)

I.3. Données cliniques

Quatre études principales se sont intéressées aux manifestations cliniques : l'étude de Pozzi et al. (2003), celle de Nasr et al (2012), celle de Cohen et al. (2015), ainsi que la plus grande cohorte sur le sujet, menée par Joly et al. (2019), regroupant un total de 255 patients.

I.3.1. Atteinte rénale

L'atteinte rénale, quasi-systématique, peut se présenter sous différentes formes. La présentation habituelle prend la forme d'une insuffisance rénale chronique (IRC) progressive, avec une protéinurie constituée majoritairement d'albumine et de rang néphrotique dans 17 à 53 % des cas. Contrairement à l'amylose AL, une hématurie microscopique et une hypertension artérielle (HTA) sont mises en évidence chez environ 75 % des patients au moment du diagnostic. Cependant, l'absence de protéinurie glomérulaire ne doit pas éliminer le diagnostic. Certaines formes de LCDD ont une présentation insidieuse, avec une localisation vasculaire prédominante des dépôts, se manifestant par une insuffisance rénale chronique sans protéinurie significative ($<0,5$ g/g) (23). Dans ce dernier cas, le retard diagnostic peut être conséquent.

En cas de néphropathie à cylindres myélomateux (NCM) concomitante à un syndrome de Randall, la présentation rénale est une insuffisance rénale aiguë (IRA) sévère, parfois oligoanurique, avec une protéinurie composée surtout de la chaîne légère pathogène et minoritairement d'albumine (8,24).

La néphropathie de type HCDD se présente plus fréquemment par une hypocomplémentémie, associée à un syndrome néphrotique dans 61 % des cas (8).

I.3.2. Atteintes extra-rénales

L'atteinte extrarénale est observée chez environ 35 % des patients dans la plus grande cohorte française récente, avec au premier plan l'atteinte hépatique dans 17 % des cas et l'atteinte cardiaque dans 12 % des cas (8). L'atteinte hépatique se manifeste principalement par une élévation des enzymes hépatiques, une cholestase anictérique et une hépatomégalie. L'atteinte cardiaque présente des similitudes avec l'amylose AL, caractérisée par une insuffisance cardiaque diastolique, hypertrophique, restrictive avec parfois des troubles conductifs. Il est intéressant de noter que l'atteinte cardiaque est généralement moins grave que dans l'amylose AL. Cette cardiopathie hypertrophique est probablement sous-estimée au diagnostic en raison de son association fréquente avec une hypertension artérielle. Cela a été montré dans une série de patients LCDD traités par melphalan haute dose suivi d'autogreffe, mettant en évidence des biopsies endomyocardiques positives dans 33% de la cohorte (25). Cette étude a également montré une survie globale moindre chez les patients LCDD traités par autogreffe en présence d'une atteinte cardiaque.

I.3.3. Caractéristiques hématologiques

Les caractéristiques hématologiques dans les différentes cohortes de la littérature sont une altération constante du ratio kappa/lambda et une augmentation de la chaîne légère monoclonale circulante, détectable par différents tests (Binding site, Siemens). Cela souligne l'intérêt du dosage des chaînes légères circulantes en cas d'IRC indéterminée, même en l'absence de protéinurie, chez les patients de plus de 50 ans, notamment lorsqu'il existe un antécédent de MGUS ou de myélome indolent. La détection et l'identification de la gammopathie monoclonale repose, outre le dosage des FLC sériques, sur l'électrophorèse

et l'immunofixation sérique et urinaire. La nature du clone pathogène est mise en évidence par l'examen de la moelle osseuse en cytologie et cytométrie de flux.

I.4. Données histologiques

La biopsie rénale est l'outil diagnostique essentiel dans cette pathologie. Les dépôts sont non organisés et PAS positifs avec un épaississement diffus des basales tubulaires. L'aspect de glomérulosclérose nodulaire est quasi constant dans les HCDD et présent dans 70 % des cas de LCDD (4,9). En immunofluorescence (IF), les dépôts sont linéaires diffus au niveau des membranes basales tubulaires (MBT), membranes basales glomérulaires (MBG), artérioles et du mésangium. En cas de LCDD, les dépôts sont monotypiques, principalement de type kappa, tandis que dans les HCDD, la chaîne lourde déposée est le plus souvent de type gamma (rarement alpha, ou delta). En cas de LHCDD, des dépôts de chaînes lourdes et légères monoclonales sont visibles en immunofluorescence. L'utilisation de la microscopie électronique (ME) est recommandée pour confirmer le diagnostic en cas de doute diagnostique. Les dépôts apparaissent, linéaires et finement granulaires, situés sur le versant interne de la membrane basale glomérulaire et externe de la membrane basale tubulaire (**Figure 2**).

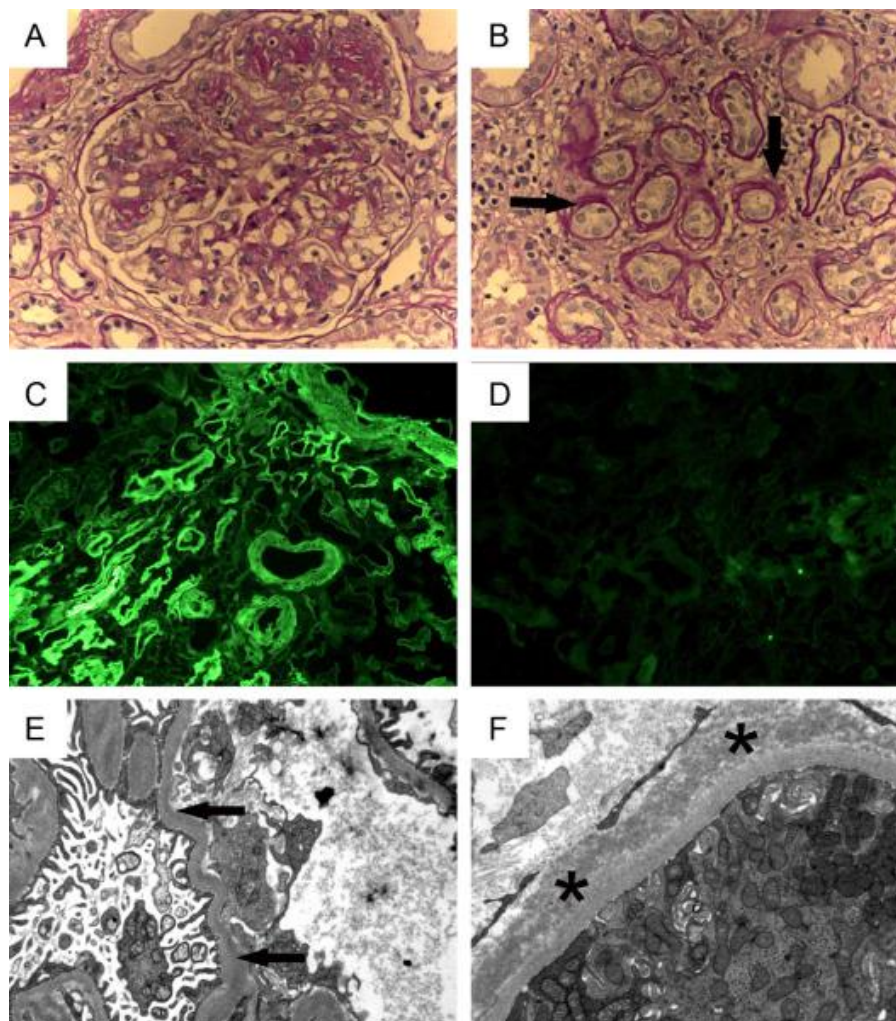


Figure 2 : Histologie de la *light chain immunoglobulin deposition disease* (LCDD).

A et B. Microscopie optique, coloration au PAS(grossissement x 400). Coupe de cortex rénal montrant (A) des dépôts mésangiaux et pariétaux avec un aspect de glomérulosclérose nodulaire et (B) un épaissement diffus des vitrées tubulaires

C et D. Immunofluorescence (grossissement x 400). Dépôts linéaires de chaînes légères kappa dans le mésangium, le long des membranes basales tubulaires (C). Absence de marquage lambda le long des membranes.

E et F. Microscopie électronique, E. Dépôts diffus non organisés, prédominant sur le versant interne de la membrane basale glomérulaire (flèche grossissement x (barre = 1µm). F. Dépôts linéaires électron-denses non organisés, sur le versant externe de la membrane basale tubulaire (étoiles). F. Grossissement x 10 000 (barre = 1µm).

Source: Randall-type monoclonal immunoglobulin deposition disease : From diagnostic to treatment / Cohen et al. / Néphrologie et thérapeutique (2016) 131-139

Lorsque les dépôts sont de faible densité, ils peuvent ne pas être détectés en microscopie électronique, alors que l'immunofluorescence montre un aspect typique de MIDD (on parle alors de « MIDD by IF only ») (4). Cet aspect est surtout observé en cas d'association LCDD et néphropathie à cylindres myéломateux.

I.5. Traitement des MIDD, évolution et suivi

En l'absence de traitement efficace, la maladie progresse vers l'insuffisance rénale chronique terminale et la dialyse. Avant l'avènement des thérapeutiques modernes anti-plasmocytaires, le pronostic des patients était sombre, avec une médiane de survie rénale de 2 ans et de survie globale de 4 ans (3,4,6).

Certains groupes ont obtenu des taux de réponse hématologique satisfaisants avec un traitement intensif par melphalan suivi d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACST), ainsi qu'en termes de survie rénale, mais cette procédure est associée à une morbi-mortalité importante (27–29), avec un taux de mortalité allant jusqu'à 20 % en cas d'atteinte cardiaque au moment de l'autogreffe (25). La survie sans progression et la survie globale post ACST ont récemment été évaluées à 44 % et 88 %, respectivement (28). Dans cette même étude, il n'a pas été mis en évidence de différence significative de survie globale en fonction du statut dialysé ou non au moment de l'autogreffe (28). L'ASCT, du fait de sa toxicité en situation d'insuffisance rénale sévère reste une technique limitée à un faible nombre de patients, jeunes et sans comorbidités sévères associées.

Récemment, l'efficacité des inhibiteurs du protéasome, tels que le bortézomib, a été montrée dans plusieurs cohortes de la littérature (30–34). Notamment, une étude rétrospective française portant sur 49 patients atteints de MIDD, confirmée histologiquement et traités en première ligne ou en rattrapage avec du bortézomib (9). Cette étude a mis en évidence une réponse hématologique basée sur la dFLC (différence entre chaîne légères impliquée et non impliquée) de 90%, dont 70 % de très bonnes réponses partielles (TBRP) ou réponses complètes (CR). La réponse rénale était de 53 % avec une amélioration du débit de filtration glomérulaire (DFG) médian de 35%. Les taux de réponses hématologiques et rénales avec les schémas à base de bortezomib étaient comparables à ceux de l'ACST, pour une toxicité moindre. Le facteur déterminant une réponse rénale, en analyse multivariée, était l'obtention d'une dFLC<40mg/L en fin de traitement.

Publiée en 2019, la plus grande cohorte française de 255 patients atteints de MIDD (8) a identifié plusieurs facteurs indépendamment associés à une réponse rénale, tels qu'une très réponse hématologique $\geq$ TBRP définie par l'obtention d'une dFLC $<40\text{mg/L}$, et l'absence de fibrose interstitielle sévère à la biopsie rénale. La survie globale et rénale dans cette étude était corrélée de façon indépendante à une réponse hématologique $\geq$ VGPR. Les autres facteurs prédictifs identifiés en analyse multivariée pour la survie rénale étaient un eDFG $>30\text{ mL/min/1.73 m}^2$ à l'introduction du traitement anti-plasmocytaire, l'existence d'une IRA et la réponse rénale, et pour la survie globale, la réponse rénale, l'association à une néphropathie à cylindres myélomateux et l'âge > 75 ans.

Conformément à la littérature, les réponses hématologiques sont plus fréquentes chez les patients ayant reçu une combinaison de chimiothérapie contenant un inhibiteur du protéasome, avec une bonne tolérance globale.

Ces études ont également permis aux experts d'établir la robustesse du dosage des CL libres, notamment de la dFLC (différence entre chaîne légère impliquée et chaîne légère non impliquée), en tant qu'outils de suivi de la MIDD, selon les mêmes critères que pour l'amylose AL.

I.6. Données en transplantation rénale

Les résultats de la greffe rénale dans les MIDD sont encore mal connus. La cohorte historique de la Mayo Clinic, conduite par Leung et al en 2004, a mis en évidence une récurrence dans 5 cas sur 7, avec le décès de 4 patients et une perte du greffon précoce chez un sujet (26). Les résultats en termes de survie de greffon, depuis l'avènement des thérapeutiques anti-plasmocytaires, sont bien supérieurs. Dans la série de Joly et al (8), sur 23 patients greffés, seulement 4 ont présenté une récurrence de la maladie sur le greffon, entraînant un retour en hémodialyse pour un patient. L'ensemble des 16 patients qui avaient une réponse hématologique $>$ très bonne réponse partielle (TBRP) avant la greffe présente, à une médiane de 90 mois, un DFG médian de 46 ml/min. Cependant, pour neuf patients dont le diagnostic de MIDD a été porté au moment de la récurrence du greffon, une perte précoce du greffon est survenue dans 4 cas, malgré la mise en place d'une chimiothérapie ciblant le clone (8). Cela souligne l'importance du diagnostic précis de MGRS et de l'obtention d'une réponse hématologique la plus profonde possible avant la réalisation d'une transplantation rénale chez ces patients.

I.7. Rationnel de l'utilisation du Daratumumab dans les MIDD

Depuis son AMM pour le traitement du myélome en 2018, le daratumumab, une immunothérapie anti-plasmocytaire (anticorps humanisé IgGk anti CD38), a grandement amélioré la prise en charge du myélome multiple, et, plus récemment de l'amylose AL (35). Sa toxicité s'exerce de façon directe sur cellule plasmocytaire, ou indirectement via un recrutement de cytokines, des mécanismes d'apoptose, et une réponse immune de type Th1 (**Figure 3**). Une étude récente a démontré sa supériorité dans l'amylose AL, en termes de réponse hématologique et d'organe, en comparaison avec un schéma classique à base de bortézomib (36). Récemment, dans une série de 8 patients atteints de LCDD et de myélome multiple traités avec l'anticorps anti-CD38 en raison d'une rechute hématologique (37), une réponse hématologique au moins partielle (PR) a été obtenue chez 7 des 8 patients, dont 4 ont obtenu une très bonne réponse partielle (TBRP), permettant une stabilisation de la fonction rénale. Cependant, des études supplémentaires sont nécessaires pour déterminer la place

des schémas thérapeutiques à base d'anticorps monoclonaux anti-CD38 dans les MIDD, en première ligne et en cas de rechute. Cette molécule, relativement bien tolérée, pourrait avoir sa place chez des patients présentant de lourdes comorbidités, notamment en remplacement du bortézomib, qui peut être responsable de neuropathies périphériques, parfois invalidantes.

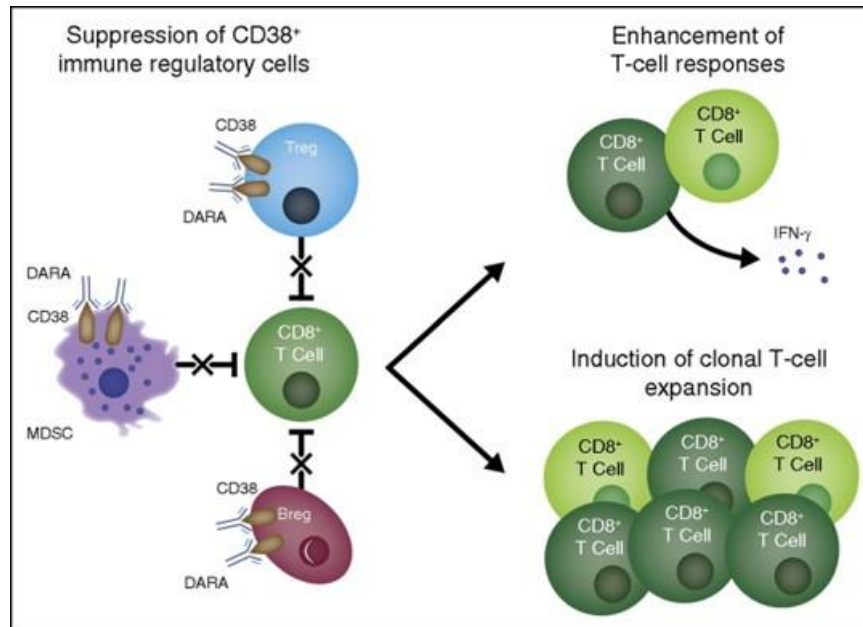


Figure 3 : Mécanismes d'action du daratumumab : toxicité directe sur cellules plasmocytaires via l'épitope CD38, inhibition des cellules T régulatrices (Treg) et B régulatrices (Breg), et stimulation indirecte de la réponse des cellules T CD8+ effectrices avec production IFN- γ et activation des mécanismes de mort cellulaire par apoptose.

ANTI-CD38 BASED THERAPY FOR PATIENTS WITH MONOCLONAL IMMUNOGLOBULIN DEPOSITION DISEASE (MIDD): RESULTS FROM A NATION-WIDE RETROSPECTIVE STUDY

Arthur Dahlem¹, Murielle Roussel², Pauline Caillard¹, Alexis Talbot³, Bruno Royer³, Bertrand Arnulf³, Samuel Vic⁴, Rafik Mesbah⁵, Laurent Garderet⁶, Sarah Sadeghi⁷, Antoine Huart⁷, Benedicte Piron⁸, Helene Lazareth⁹, Alexandre Karras⁹, Timothee Laboux¹⁰, Thomas Chalopin¹¹, Claire Cartery¹², Isabelle Leduc¹³, Souad Assad¹⁴, Laure Vincent¹⁵, Jeanne Loiseau¹⁵, Sylvain Choquet⁶, Jean Jacques Boffa¹⁶, Marion Delafosse¹⁶, Raphael Gaisne¹⁷, Marc Ulrich¹², Cecile Leyronnas¹⁸, Celine Lebas¹⁰, Remi Tilmont¹⁰, Carole Philipponnet¹⁹, Aurelien Tiple²⁰, Clovis Mugnier¹, Zhour El Ouafi¹, Martin Faure²¹, Antoine Garric²², Florian Garo²³, David Lavergne², Arnaud Jaccard², Fatouma Toure¹, Frank Bridoux²⁴

Affiliations: ¹Department of Nephrology, CHU Limoges, Limoges, France; ²Department of Hematology, CHU Limoges, Centre National de Référence Maladies Rares, Amylose AL et Autres Maladies à Dépôts d'Immunoglobulines Monoclonales, Limoges, France; ³Department of Hematology, Saint Louis Hospital, Paris, France; ⁴Department of Hematology, CHU Rennes, Rennes, France; ⁵Department of Hematology, CH Boulogne-sur-Mer, France; ⁶Department of Hematology, Necker Hospital, Paris, France; ⁷Department of Nephrology, CHU Toulouse, Toulouse, France; ⁸Department of Hematology, CHU Nantes, Nantes, France; ⁹Department of Nephrology, HEGP, Paris, France; ¹⁰Department of Nephrology and Hematology, CHU Lille, Lille, France; ¹¹Department of Hematology, CHU Tours, Tours, France; ¹²Department of Nephrology, CH Valenciennes, Valenciennes, France; ¹³Department of Internal Medicine, CH Abbeville, Abbeville, France; ¹⁴Department of Hematology, CHU Lyon, Lyon, France; ¹⁵Department of Hematology, CHU Montpellier, Montpellier, France; ¹⁶Department of Nephrology, Tenon Hospital, Paris, France; ¹⁷Department of Nephrology, CH Saint Nazaire, Saint Nazaire, France; ¹⁸Department of Hematology, CHU Grenoble, Grenoble, France; ¹⁹Department of Nephrology, CHU Clermont Ferrand, Clermont Ferrand, France; ²⁰Department of Nephrology, CH Vichy, Vichy, France; ²¹Department of Biostatistics, CHU Limoges, Limoges, France; ²²Department of Nephrology, CHU Bordeaux, Bordeaux, France; ²³Department of Nephrology and Pathology, CH Nîmes, Nîmes, France; ²⁴Department of Nephrology, CHU Poitiers, Centre National de Référence Maladies Rares, Amylose AL et Autres Maladies à Dépôts d'Immunoglobulines Monoclonales, Poitiers, France

Corresponding authors:

1. Frank Bridoux, Department of Nephrology, CHU Poitiers, Centre National de Référence Maladies Rares: Amylose AL et Autres Maladies à Dépôts d'Immunoglobulines Monoclonales, 2 Rue de la Milétrie 86021 Poitiers, France. E-mail: f.bridoux@chu-poitiers.fr.
2. Murielle Roussel, Department of Hematology, CHU Limoges, 2 Avenue Martin Luther King, 87000 Limoges. E-mail: Murielle.Roussel@chu-limoges.fr.
3. Fatouma Touré, Department of Nephrology, CHU Limoges, CHU Limoges, 2 Avenue Martin Luther King, 87000 Limoges. E-mail: Fatouma-diabira@chu-limoges.fr

INTRODUCTION

Monoclonal immunoglobulin deposition disease (MIDD Randall-type) is a rare complication of monoclonal gammopathies, characterized by Congo red-negative deposits along the basement membranes. MIDD is estimated to account for 0.33% of pathological diagnoses in native kidneys. It predominantly affects men over the age of 60 (1).

In immunofluorescence (IF), deposits are observed in the kidney on the inner side of the glomerular basement membrane (GBM), the outer aspect of tubular basement membranes, in the mesangium, and along the myocytes of vascular walls. Based on the type of deposits identified by IF, three categories of MIDD are distinguished: LCDD (light chain deposition disease), HCDD (heavy chain deposition disease), and LHCDD (light and heavy chain deposition disease) (2–7). Almost all patients with MIDD have abnormal serum free light chain levels and ratios at diagnosis (8,9). Kappa light chains are involved in two-thirds of cases, with an over-representation of the Vk1 and Vk4 subgroups (10). LC variable domains exhibit a cationic isoelectric point, above 7.5. This means that at physiological pH, these light chains (LC) are positively charged and could electrostatically interact with the negatively charged basement membrane (8,11).

Like immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis, MIDD is a multisystemic disorder with prominent renal manifestations, and occasional heart and liver involvement (8,9,12). The usual presentation includes severe chronic kidney disease (stage 3 or higher), glomerular-range proteinuria, microhematuria, hypertension, and nephrotic syndrome in 20 to 70% of cases (8). Diagnostic delays can be significant, especially when the disease, characterized by perivascular deposits, presents with minor proteinuria < 0.5g/g (13). The largest recent cohort on MIDD reported severe renal involvement at diagnosis, with renal biopsy revealing moderate fibrosis in 55% of cases and severe fibrosis in 33% of cases (8). Without effective therapy, the disease progresses to chronic end-stage kidney disease.

In patients with symptomatic myeloma, LCDD may coexist with myeloma cast nephropathy (MCN). In such cases, the clinical presentation is similar to that of MCN, but with higher levels of albuminuria. The prognosis and management of LCDD-associated light chain cast nephropathy are identical to those of MCN (8).

MIDD can result from a plasma cell clone in the context of symptomatic multiple myeloma, smoldering myeloma, monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS), or from malignant B cells (7). Recent studies using current diagnostic criteria for myeloma have established that 60 to 80% of MIDD cases are associated with an indolent clone corresponding to MGRS (8,14–16). The concept of MGRS describes the association between renal involvement and a small B or plasma cell clone producing a nephrotoxic immunoglobulin (6).

Before the advent of anti-plasma cell therapies, MIDD had a very poor prognosis, with a median renal survival of two years and an overall survival of four years (4,5,7). Autologous stem cell transplantation has been successfully used in selected young patients (12,17,18). Bortezomib has demonstrated effectiveness in terms of renal response (53%) and hematological response, with very good partial response (VGPR) or better achieved in 70.4% of cases in a French cohort of 49 patients (9). Since this study, bortezomib-based regimens have been emphasized for this indication (16,19,20). These studies have also demonstrated

the robustness of free light chain (FLC) assays, particularly dFLC (difference between involved and uninvolved free light chains), as tools for monitoring MIDD, using the same criteria as for AL amyloidosis. However, there is currently no therapeutic consensus, and several issues are pending, including how to manage patients with refractory or relapsing disease, or with contraindications to the use of bortezomib, such as severe peripheral neuropathy.

Daratumumab is a human IgG1k monoclonal antibody that binds with high affinity to CD38 expressed on plasma cells. The mechanisms of action of daratumumab involve direct and indirect toxic effects, through apoptosis or immunomodulatory mechanisms (21-24). Daratumumab-based regimens have demonstrated good efficacy/safety balance for treating patients with newly diagnosed or relapsed multiple myeloma and in AL amyloidosis (25-27).

A recent phase 3 study in patients with newly-diagnosed AL amyloidosis demonstrated the superiority of daratumumab-bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone over bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone, with an excellent safety profile (28). Notably, this study confirmed the advantage of daratumumab in frail patients, providing a deep and rapid hematological response. Currently, available data on anti-CD38 therapy in MIDD is limited to a few case reports (29,30).

This retrospective study aimed to evaluate the efficacy of daratumumab-based regimens in newly diagnosed or relapsing/refractory MIDD, based on a nation-wide cohort.

MATERIALS AND METHODS

Study design and patients

Patients were selected from the French National Reference Center for Monoclonal Gammopathies database. They were referred from 22 French university centers between 1997 and 2024.

The inclusion criteria were as follows:

(A) Age over 18 years

(B) A biopsy-proven diagnosis of MIDD (6), defined by (a) diffuse linear monoclonal Ig deposits along the tubular and glomerular basement membranes, and/or around arteriolar myocytes by immunofluorescence (IF), and (b) deposits with positive staining for kappa (κ) or lambda (λ) LC only (LCDD), for gamma (γ) or alpha (α) heavy chains (HC) only (HCDD), or for both monoclonal LC and HC (LHCDD), and (c) when available, electron microscopy (EM) analysis with powdery-punctuate electron-dense deposits on tubular or glomerular basement membranes.

(C) At least one prior cycle of anti-CD38-based therapy, either as first-line or as rescue therapy.

Patients with concurrent LC cast nephropathy were excluded from the study.

The study population was divided into two groups:

- Group 1 MIDD patients who received an anti-CD38 therapy as first-line treatment. Thirty patients were included in this group: 29 received daratumumab and 1 received isatuximab.
- Group 2 included 44 MIDD patients who received a bortezomib-based regimen as first-line treatment, and anti-CD38-based therapy as second- or third-line treatment.

Collected parameters

Demographic, clinical, and laboratory parameters were collected at diagnosis, at the end of induction therapy, and at the last follow-up. The following definitions were used:

- Hypertension (HTN): Systolic blood pressure > 140 mmHg, or diastolic blood pressure > 90 mmHg, or current antihypertensive treatment.
- Nephrotic syndrome: proteinuria > 3 g/24 h with serum albumin < 30 g/L.
- Estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated using the CKD-EPI equation. Chronic kidney disease (CKD) was defined according to KDOQI criteria.

Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), multiple myeloma (MM), and smoldering myeloma (SMM) were diagnosed according to the International Myeloma Working Group (IMWG) criteria (31).

Kidney biopsy studies

All kidney biopsies were analyzed by expert pathologists using light microscopy and IF. A centralized review, including the use of EM, was necessary in 13 cases for diagnostic confirmation.

Hematological and immunological studies

Bone marrow smears and/or biopsies with cytology and flow cytometry studies were performed in all patients. Cytogenetic studies were available in 47 cases. Serum and urine samples were systematically studied using conventional protein electrophoresis and immunofixation. Serum free light chains (FLC) were serially monitored in all patients (by The Binding Site FLC assay). The normal reference range was 3.3–19.4 mg/L for kappa light chains and 5.71–26.3 mg/L for lambda light chains. An abnormal FLC ratio was defined as a κ/λ ratio < 0.26 or > 1.65 (in cases of renal insufficiency, the ratio ranged from 0.37 to 3.1). In four HCDD patients, Western blotting analysis of the serum was performed as previously described (32).

Definitions and selected criteria for evaluation

- In patients with myeloma, hematological response was assessed according to the IMWG (32). In patients with MIDD-associated MGRS, the 2012 International Society of Amyloidosis criteria for hematological response were used (34). These criteria are based on the difference between involved and non-involved light chains (dFLC).

Complete response (CR) was defined as normalization of serum FLC ratio, along with negative serum or urine immunofixation. VGPR was defined as a dFLC $< 40\text{mg/L}$ or a 90% decrease in dFLC (**Appendix 1**). Hematological responses were analyzed at the end of the first, third, and sixth cycles of induction therapy and at the end of complete treatment.

- Renal response was assessed according to the International Society of Amyloidosis (ISA) criteria (34). For patients with baseline proteinuria $> 0.5\text{ g/g}$, renal response was defined as a 50% decrease in proteinuria and an absence of decline in eGFR (less than 25%). Patients with baseline proteinuria $< 0.5\text{ g/g}$ who had a greater than 25% improvement in eGFR were considered to have a renal response.

Objectives and endpoints

The primary endpoint was the comparison of hematological response (VGPR and CR) at the end of the sixth cycle of induction therapy in Group 1 (daratumumab as first-line therapy) and in Group 2 (bortezomib-based therapy).

Secondary endpoints included the evaluation of hematological response after the first and third cycles, renal response according to ISA criteria, safety and adverse events of each therapeutic protocol, and analysis of Group 2 after the administration of daratumumab as a second- or third-line treatment. The median time to best eGFR value was compared in both groups. Renal survival was calculated for both groups and was defined as the time between diagnosis of MIDD and the initiation of dialysis.

Toxicity and adverse events

Therapy-induced toxicity was assessed according to the World Health Organization (WHO) classification of chemotherapy toxicities. Serious adverse events were defined as grade IV toxicity and whenever there was a need for chemotherapy discontinuation or hospitalization.

Statistical analysis

Data were expressed as medians with interquartile ranges for continuous variables and as frequencies with percentages for qualitative variables. Fischer's exact test and the Mann-Whitney U test were used for the comparison of qualitative and continuous variables, respectively. Renal survival was analyzed using the Kaplan-Meier method and compared across groups using the log-rank test. A multivariate Cox model was used to assess factors associated with renal response, hematological response, and renal survival. Statistical significance was assumed at $p < 0.05$. Analyses were carried out using R software.

RESULTS

Baseline characteristics

A total of 93 patients with biopsy-proven MIDD, diagnosed by renal histology and treated with daratumumab, were initially screened and selected. Nineteen patients were excluded due to the presence of simultaneous cast nephropathy, resulting in a final cohort of 74 patients (**Figure 4**). Therefore, 74 patients (median age 64 years, 60.8% men) diagnosed with LCDD (n = 58), HCDD (n = 4), or LHCDD (n = 12) between 1997 and 2024 across 22 centers in France, were included (**Table 1**) (**Figure 4**).

The study population was divided into two groups based on their treatment regimen. Group 1 consisted of 30 patients who received anti-CD38 as a first-line therapy (29 patients treated with daratumumab and 1 patient treated with isatuximab), while Group 2 included 44 patients who received a bortezomib-based regimen as a first-line therapy.

Four patients (two in each group) were kidney transplant recipients.

Median follow-up was 14.5 months [8.2–22.7] in the daratumumab group and 61.5 months [44.8–97] in the bortezomib group.

Baseline renal manifestations

Renal manifestations at diagnosis were similar between the two groups. Patients presented with severe renal disease at diagnosis, with a median eGFR of 25.7 mL/min/1.73m² [16.2–37.7], median serum creatinine of 210.5 µmol/L [140–336]. Forty-one % of patients had stage IV CKD and 21% had stage V CKD. Five patients (16.6%) in group 1 and 3 patients in group 2 (6.8%) required hemodialysis at diagnosis. Median proteinuria was 0.99 g/g [0.35–2.34] (**Table 1**). Eight patients from Group 1 and thirteen patients from Group 2 were identified with non-significant proteinuria (0.29 g/g [0.2–0.36]).

Median serum albumin level was 36.4 g/L. The prevalence of nephrotic syndrome and hypertension at diagnosis was 16% and 55% respectively.

Renal pathology data

The diagnosis of MIDD was assessed after the pathological examination of native kidney (n = 70) and transplanted kidney (n = 4 patients). Light microscopy studies showed tubular basement membrane (TBM) thickening in 62 patients (84.9%) and nodular glomerulosclerosis in 48 patients (65.7%). Arteriosclerosis was observed in 51 patients (71.1%), with severe interstitial fibrosis/tubular atrophy in 23 patients (32.8%). There was no significant difference between the two groups regarding arteriosclerosis and severe interstitial fibrosis.

IF analysis showed diffuse linear immunoglobulin deposits along the TBM in 70 cases (95.8%), with deposits along the GBM in 62 patients (84.9%).

LCDD cases showed an over-representation of monoclonal kappa light chain (k LC) deposits compared to lambda (kappa n = 55; lambda n = 13), whereas HCDD and LHCDD patients displayed mostly gamma heavy chain (γ HC) deposits (γ = 11, α = 3, μ = 1). EM studies, available in 13 cases, showed electron-dense powdery punctate deposits along the outer

aspect of the TBM (n = 10) and/or the inner aspect of the GBM (n = 8) and/or in the mesangium (n = 7) (**Table 2**).

Baseline extrarenal involvement

Sixteen patients (21%) had histologically-proven extrarenal manifestations. Heart involvement, characterized by increased septal thickness and diastolic dysfunction on echocardiography (n = 13, 17.5%), was the most commonly involved organ. All patients with cardiac involvement showed an increase in NT-proBNP with median levels of 830 ng/L [229–2,999] and/or troponin T with median levels of 30.95 ng/L [13.68–49.4].

Other involved organs included were peripheral nerves (4%), minor salivary glands (4%), liver (2.7%), and gastrointestinal tract (1.3%).

The number of patients with extra-renal disease was not significantly different between Group 1 (n = 5; 16%) and Group 2 (n = 11; 25%) ($p = 0.56$; **Table 1**).

Baseline hematological data

Monoclonal gammopathies were the following: kappa alone, n = 24 (32.4%); lambda alone, n = 2 (2.7%); IgG kappa, n = 21 (28.3%); IgG lambda, n = 12 (16.2%); IgA kappa, n = 4 (5.4%); IgA lambda, n = 3 (4%); IgE kappa, n = 1 (1.3%). Monoclonal gammopathy was detected in the serum and/or urine of 67 patients (90.5%). The light chain (LC) isotype was kappa in 50 cases (74.6%) (**Table 3**).

All 74 patients tested for serum FLC showed an abnormal kappa/lambda ratio, with a median ratio of 32.16 [12.64–62.55]. The median dFLC for the two groups was 663 [204.5–1,621]. FLC ratio and dFLC levels were comparable in the two groups.

Median plasma cell infiltration was 14% [6–19] and of less than 10% in 28 patients (37.8%). The hematological diagnosis was MGRS in 51 cases (68.9%), including smoldering myeloma in 23 cases (31%). Multiple myeloma was diagnosed in 23 cases (31%). No significant difference was observed between the 2 groups regarding hematological diagnoses.

Bone marrow cytogenetics were available in 47/74 patients. Of those patients, 17 (36%) had t(11;14), including 10 patients in Group 1 and seven patients in Group 2 ($p = 0.16$). One patient in Group 2 had a gain of 1q chromosome, while no patients in either group had a t(4;14) translocation. Missing data accounted for 36% of the total patient cohort.

Chemotherapy regimen

Data on chemotherapy were available for all 74 patients (**Appendix 2**). Patients in the daratumumab group (Group 1) were all treated with combination therapy (with IMiD or bortezomib). Daratumumab was administered either intravenously at the standard dose of 16 mg/kg or subcutaneously at a dose of 1,800 mg in 15 mL, following this schedule: weekly during cycles 1 and 2, every two weeks during cycles 3 through 6, and every four weeks during maintenance therapy.

For patients who received a bortezomib-based regimen during induction (Group 2), the treatment (1.3 mg/m² IV) was administered either twice weekly on days 1, 4, 8, and 11 (in a

21-day cycle) for 29 patients or weekly on days 1, 8, 15, and 22 (in a 28-day cycle) for 15 patients.

The median number of lines of therapy received before daratumumab in Group 2 was 1.0 [1.0–2.0]. Additionally, 7 out of 44 patients (15.9%) received three or more lines of therapy before starting daratumumab. All previous lines of therapy included bortezomib-based regimens. Furthermore, 8 out of 44 patients (18.2%) had received high dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplant before daratumumab.

Response to treatment

Hematological response

We compared hematological response at the end of the sixth cycle of induction therapy between Group 1, which received daratumumab as first-line therapy, and Group 2, which received a bortezomib-based regimen without anti-CD38 monoclonal antibody as first-line therapy. Patients received a median of 6 [5–7] cycles of induction chemotherapy, with no significant difference between the two groups ($p = 0.15$).

At the end of the sixth cycle of induction chemotherapy, 26 patients in Group 1 (86.7%) achieved a response of VGPR or better, compared to 23 patients in Group 2 (52.3%) ($p = 0.002$). Four patients in the daratumumab group achieved a partial response, compared to fourteen patients in the bortezomib group ($p = 0.09$). All patients in the daratumumab group achieved a response by the end of induction, while seven patients in the bortezomib group had no response (**Table 4**) ($p = 0.03$).

At one month, 14 patients in Group 1 (48.3%) achieved a VGPR (dFLC < 40 mg/L) or better, compared to 2 patients in Group 2 (6.3%), $p < 0.001$. Only 1 patient in Group 1 showed no response (NR), compared to 11 patients in Group 2 ($p = 0.02$).

At three months, 22 patients in Group 1 (78.6%) achieved a response of VGPR or better, compared to 23 patients in Group 2 (52.3%), $p = 0.03$ (**Table 4**).

In the daratumumab first-line therapy group, the proportion of patients with VGPR or better was similar across MIDD subtypes and among patients with symptomatic myeloma or smoldering myeloma (85.7%) or MGUS (88.9%) ($p = 0.9$). Similarly, in the bortezomib group, response rate was similar among patients with symptomatic myeloma or smoldering myeloma (47.8%) or MGUS (57%) ($p = 0.56$).

We aimed to identify predictive factors associated with a hematological response of VGPR or better at the end of induction therapy with daratumumab. Several factors were analyzed using univariate analysis. None of the following factors were statistically significantly associated with achieving VGPR or better: MGUS/smoldering myeloma, percentage of plasma cells in bone marrow, dFLC at diagnosis, cytogenetic translocation t(11;14), VGPR or better at one month.

Renal response

A renal response after induction therapy was observed in 50% of patients in Group 1 (daratumumab as first-line treatment) compared to 29.5% in Group 2 (bortezomib-based chemotherapy as first-line treatment) ($p = 0.075$), at 6 months from diagnosis (**Table 5**).

Serum creatinine levels

For Group 1, the median serum creatinine level at diagnosis was 223 $\mu\text{mol/L}$ [135.5–411 $\mu\text{mol/L}$], which improved to a median value of 150 $\mu\text{mol/L}$ [95.5–252.5 $\mu\text{mol/L}$] by the end of induction therapy. For Group 2, the median serum creatinine level at diagnosis was 205.5 $\mu\text{mol/L}$ [151.2–291.7 $\mu\text{mol/L}$], which improved to a median of 180 $\mu\text{mol/L}$ [128.5–244 $\mu\text{mol/L}$] by the end of induction therapy. There was no statistically significant difference between the two groups at the end of induction therapy ($p = 0.16$).

Proteinuria levels

In Group 1 (daratumumab group), median proteinuria (g/g) at diagnosis was 1.08 g/g [0.36–2.28], which improved to a median of 0.5 g/g [0.11–1.17] by the end of induction therapy. In Group 2, median proteinuria at diagnosis was 0.99 g/g [0.36–2.9], which improved to a median of 0.7 g/g [0.175–1.7] by the end of induction therapy. The difference was not statistically significant between the two groups at the end of induction therapy ($p = 0.41$).

Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR)

The difference between median eGFR at the end of the sixth cycle of induction therapy was not statistically significant between the two groups. Group 1 had a median eGFR of 40 mL/min/1.73 m² [19.5–56.5], while Group 2 had a median eGFR of 33 mL/min/1.73 m² [22.45–44.00] ($p = 0.11$).

The percentage improvement in eGFR (calculated as the difference between diagnosis and the end of the sixth cycle of induction) was statistically significant between the two groups. The improvement was 60% for Group 1 and 21.5% for Group 2 ($p < 0.001$). This suggests that the use of daratumumab was associated with a significantly higher likelihood of eGFR improvement (**Table 5**).

Factors correlated with renal response

Univariate analysis identified several factors positively correlated with renal response at the end of induction therapy. The odds ratio (OR) and confidence interval (CI) for these factors are presented in Table 6. The eGFR at the initiation of daratumumab had an OR of 1.07 (95% CI: 1.005–1.14, $p = 0.033$). In the multivariate analysis, the eGFR at the initiation of daratumumab showed a trend towards significance but did not reach the threshold, with an OR of 1.06 (95% CI: 0.96–1.17, $p = 0.18$). The correlation between achieving a hematological response of VGPR or better at the end of induction therapy and renal response at the end of induction therapy was assessed, and no significant correlation was found (OR 4.09 (0.37–44.7), $p = 0.21$).

Severe interstitial fibrosis and tubular atrophy (IFTA) had an OR of 0.025 (95% CI: 0.002–0.26, $p = 0.002$). Severe arteriosclerosis had an OR of 0.05 (95% CI: 0.005–0.49, $p = 0.01$).

In the multivariate analysis, severe IFTA remained negatively correlated with renal response, with an OR of 0.046 (95% CI: 0.002–0.73, $p = 0.02$). Other factors, such as age and severe arteriosclerosis, were not more significantly correlated with renal response in the multivariate analysis (**Table 6**).

Renal survival in the group receiving daratumumab as first-line therapy

Renal survival was defined as the median time between diagnosis of MIDD and initiation of dialysis. Renal survival was analyzed in 22 out of 30 patients in the daratumumab group (73.3%). Indeed, at treatment initiation, five patients required dialysis and remained on dialysis.

At the end of follow-up, 8 patients in the daratumumab group were on hemodialysis, compared to 13 in the bortezomib group. There was no significant difference in renal survival between the daratumumab first-line therapy group and the bortezomib-based regimen group at one year ($p = 0.71$) (**Figure 6**). Additionally, there was no significant difference when considering the composite endpoint of renal survival (chronic dialysis or stage IV/V CKD) ($p = 0.54$) (**Figure 7**).

Safety

Treatment-related toxicity was reported in 27 patients (36.4%). Specifically, 10 patients (33.3%) in the first-line daratumumab regimen group experienced treatment-related toxicity, compared to 17 patients (38.6%) in the bortezomib-based regimen group ($p = 0.8$) (**Table 7**).

The number of serious adverse events was three (10%) in the daratumumab group compared to eight (18%) in the bortezomib group ($p = 0.33$).

Among the 30 patients receiving daratumumab as a first-line treatment, the most common side effect was cytopenia. In the bortezomib group, the most frequent side effect was peripheral neuropathy, reported in 11 patients (25%), leading to premature discontinuation in 4 patients. Additionally, 2 of the 44 patients treated with bortezomib experienced cardiac toxicity.

Data at last follow-up

The median follow-up duration for the daratumumab group was 14.5 months [8.25–22.75 months]. At the data cut-off, 6 out of 30 patients in Group 1 (20%) were still undergoing treatment, with hematological responses as follows: 5 patients achieving VGPR and 1 patient achieving CR.

At last follow-up, median eGFR in the daratumumab group was 38 mL/min [27.25–59.5 mL/min/1.73 m²], median creatinine was 146.5 μ mol/L [94.5–244.2 μ mol/L], and median proteinuria was 0.365 g/g [0.0775–1.125 g/g].

At last follow-up, none of the patients had died. Among the eight patients who were hemodialysis-dependent, two experienced hematological relapses, and one had refractory hematological disease. One patient received a renal transplant, with serum creatinine level of 180 μ mol/L at last follow-up, corresponding to an eGFR of 31 mL/min, and a proteinuria of 0.7g/g.

At last follow-up, median eGFR in the bortezomib group was 31.9 mL/min [20–40], median creatinine was 174 μ mol/L [130–250], and median proteinuria was 0.3g/g [0.16–1.3]. Six patients had died and 13 patients were on chronic hemodialysis.

Hematological response to daratumumab as salvage therapy

One month after the initiation of daratumumab, 37 patients showed a hematological response. Of those patients, 19 (43.2%) achieved VGPR or better. By three months, 22 patients (53.6%) had a hematological response of VGPR or better.

At the end of daratumumab therapy, 23 patients (56.1%) achieved a response of VGPR or better: 8 patients (19.5%) achieved VGPR, and 15 patients (36.6%) achieved a complete response. Fifteen (36.6%) additional patients were in partial response (PR). Only three patients (7.3%) did not achieve any response (NR) by the end of the treatment (**Appendix 3**).

Three patients were not analyzable for hematological response as they were still undergoing treatment.

The median baseline dFLC level was 153.0 mg/L [66.7 mg/L to 340 mg/L]. In addition, 39 out of 44 patients (88.6%) had a dFLC greater than 50 mg/L before the initiation of daratumumab.

After one cycle of daratumumab treatment, dFLC levels were: < 10 mg/L in 10 out of 44 patients (22.7%) and < 40 mg/L in 19 out of 44 patients (43.2%).

The median reduction in dFLC after one cycle of daratumumab treatment was 68.5% for the entire group.

Among the 37 patients who responded, the median dFLC after one dose of daratumumab was 31 mg/L [8.1–72.1], with a 72.65% reduction. In contrast, the seven non-responders had a median dFLC of 250 mg/L [122.0–341.8] with a 24% reduction ($p = 0.002$) between responders and non-responders.

Out of the 32 analyzable patients, 12 (37.5%) achieved a renal response during daratumumab treatment. The median time to renal response was 5.5 months [3.75–8.25 months].

DISCUSSION

In this large retrospective multicenter study, we aimed to analyze the impact of a daratumumab-based strategy on renal and hematological responses in MIDD. We included 74 patients with biopsy-proven MIDD who received either an anti-CD38-based regimen as first-line treatment ($n = 30$) or a bortezomib-based regimen ($n = 44$). To our knowledge, this is the largest series of MIDD patients treated with anti-CD38 agents as first-line therapy.

Clinical and demographic characteristics were consistent to those in prior studies, with a male preponderance and a median age of 64 years [54–71.7] (8,9).

Renal involvement at diagnosis was severe, with CKD stage IV or higher in 63.5% of cases, and the presence of moderate interstitial fibrosis in 58.5% of biopsies (8). Only 16% of patients presented with nephrotic syndrome and 21 patients presented with pauci-symptomatic renal disease without significant proteinuria. These cases highlight the importance of considering renal biopsy in patients with abnormal serum FLC levels and CKD of unknown cause, even in the presence of low proteinuria (13). When these 21 patients were excluded from the analysis, median proteinuria was 1.5 g/g in the daratumumab group and 1.8 g/g in the bortezomib group. These values are similar to those reported by Joly *et al.* (1.8 g/g) and Cohen *et al.* (1.5 g/g) (8,9).

In the present cohort, 69% of patients had an indolent underlying clonal disorder, consistent with MGRS. In previous studies, the prevalence of an indolent clone has varied from 58% to 78%, depending on the definition used at diagnosis (8,9,16) and notably since the introduction of the SLiM CRAB criteria to define symptomatic multiple myeloma (34). In line with prior research, all patients exhibited an abnormal kappa/lambda ratio, and immunofixation using the blood or urine technique was positive in 91% of cases.

Recent studies have demonstrated the remarkable efficacy and tolerance profile of daratumumab-based combinations in the treatment of myeloma and AL amyloidosis. However, only a few case reports have highlighted the efficacy and safety of daratumumab in MIDD.

In our study, daratumumab-based therapy as a first-line treatment was highly effective, with $\geq$ VGPR rate of 86%, compared to 52.3% with bortezomib-based therapy at the end of the sixth cycle. Hematological responses were not only deeper but occurred more rapidly in the daratumumab group. At three months, the rate of VGPR or above was also superior in the anti-CD38 group. These results are consistent with the case series by Kastritis *et al.* (2021), which, in a cohort of 11 patients, achieved an 82% response rate of VGPR or better with daratumumab combination therapy, after six cycles (30).

The hematological response rate in the daratumumab group was also superior to that of historical cohorts reported by Joly *et al.* (VGPR or better in 55% of patients) and Cohen *et al.* (VGPR or better in 70.4% of patients).

Renal response after front-line therapy with daratumumab appeared to be also better than with bortezomib-based regimens, albeit not statistically significant, with 50% responding compared to 29.5% in the bortezomib-based group, at 6 months from diagnosis. However, analysis of the eGFR level at the end of the sixth cycle of induction revealed a significant improvement in the daratumumab group, with a 60% increase from baseline (eGFR 40 mL/min) compared to a 21.5% increase (eGFR 33 mL/min) in the bortezomib group ($p < 0.001$). These results are

similar to those reported in the case series by Kastritis *et al* (2021), which showed a 55% renal response to daratumumab-based regimens after 6 months of treatment (30).

We found that renal response was positively correlated in the univariate analysis with a higher eGFR at the start of daratumumab treatment. On the other hand, the presence of severe IFTA was negatively correlated with renal response in the univariate and multivariate analyses. These findings are consistent with previously published larger cohorts (8).

This study represents the largest multicenter comparative analysis to date on MIDD, a rare renal disorder accounting for less than 1% of native kidney biopsies. Our results thus confirm the importance of early diagnosis in MIDD, before the development of severe IF/TA and to achieve a rapid and deep hematological response to preserve long-term renal outcomes. To this aim, daratumumab-based regimens appear as the treatment of choice, both at first line and at relapse. As the largest comparative study on MIDD, our provides a more robust evidence than previous case reports. The primary outcome measure was both reliable and reproducible, enhancing the validity of our findings. The results could have significant clinical implications, potentially leading to the more frequent use of daratumumab as a first-line treatment option.

Daratumumab demonstrated a favorable safety profile. Most adverse events were of moderate severity, and none of the patients discontinued treatment because of serious side effects and unforeseen toxicities were not encountered. The low number of severe infections may be attributed to the antibiotic prophylaxis used across the different centers. The higher incidence of peripheral neuropathy in the group receiving bortezomib-based regimens, a well-known side effect of this treatment, was anticipated.

Despite its strengths, our study has several limitations. The primary limitation is that it was based on a retrospective analysis with a small sample size. Although the daratumumab induction regimen was consistent, variations in the combination of treatments used could have introduced bias into the analysis, potentially affecting the outcomes. Therefore, the question of the optimal duration of treatment remains unanswered and requires further investigation.

A longer follow-up period would have been desirable to analyze the differences in overall survival, renal survival, and progression-free survival between the two groups. Moreover, while all patients suffered from the same disease condition, the inclusion of different entities (LHCDD, HCDD, LCDD, and LCDD with proteinuria < 0.5g/g) could result in clinical and biological heterogeneity. This variability might affect the generalizability of our findings.

This study did not identify any factors associated with hematological response at the end of induction. The lack of association between a hematological response of VGPR or better and the presence of an indolent clone is consistent with the findings of Joly *et al*. (8). The presence of a t(11;14) translocation did not influence the hematological response to daratumumab, as already demonstrated in AL amyloidosis (28).

An inherent bias in this study was the failure to record the number of patients on nephroprotective agents such as renin-angiotensin system blockers, and to detect a potential difference between the two groups. However, while angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and angiotensin-receptor blockers (ARBs) are frequently used to minimize proteinuria, there is no evidence supporting their use in MIDD. The lack of currently available validated criteria for assessing renal response in MIDD limits the design of large multicentric studies. Similarly, whether such criteria might reflect long-term renal outcomes, as established for AL amyloidosis (35), remains to be defined. The prognostic effect of IFTA in the present

and previously published studies, suggest that baseline histological parameters should be included in the evaluation of renal survival in MIDD.

In summary, this multicenter retrospective study on daratumumab combination therapy provides encouraging efficacy and safety results in the first-line treatment of patients with MIDD compared to bortezomib treatment. Clonal responses were deep and rapid, even within the first month, with a favorable safety profile. Further prospective studies with longer follow-up periods of daratumumab-based regimens in MIDD patients are warranted.

Currently, a European multicenter international randomized phase 3 trial is ongoing. This trial is testing the efficacy of bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone versus isatuximab-based therapy (anti-CD38) in *de novo* MIDD patients. The results of this trial are eagerly anticipated and are expected to provide valuable insights into the optimal treatment strategies for MIDD.

REFERENCES

1. Cohen C, Javaugue V, Joly F, Arnulf B, Femand JP, Jaccard A, et al. [Randall-type monoclonal immunoglobulin deposition disease: From diagnosis to treatment]. *Nephrol Ther.* juin 2016;12(3):131-9.
2. Randall RE, Williamson WC, Mullinax F, Tung MY, Still WJ. Manifestations of systemic light chain deposition. *Am J Med.* févr 1976;60(2):293-9.
3. Preud'homme JL, Aucouturier P, Touchard G, Striker L, Khamlichi AA, Rocca A, et al. Monoclonal immunoglobulin deposition disease (Randall type). Relationship with structural abnormalities of immunoglobulin chains. *Kidney Int.* oct 1994;46(4):965-72.
4. Pozzi C, D'Amico M, Fogazzi GB, Curioni S, Ferrario F, Pasquali S, et al. Light chain deposition disease with renal involvement: clinical characteristics and prognostic factors. *Am J Kidney Dis.* déc 2003;42(6):1154-63.
5. Lin J, Markowitz GS, Valeri AM, Kambham N, Sherman WH, Appel GB, et al. Renal Monoclonal Immunoglobulin Deposition Disease: The Disease Spectrum. *Journal of the American Society of Nephrology.* juill 2001;12(7):1482.
6. Bridoux F, Leung N, Hutchison CA, Touchard G, Sethi S, Femand JP, et al. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney Int.* avr 2015;87(4):698-711.
7. Nasr SH, Valeri AM, Cornell LD, Fidler ME, Sethi S, D'Agati VD, et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: a report of 64 patients from a single institution. *Clin J Am Soc Nephrol.* févr 2012;7(2):231-9.
8. Joly F, Cohen C, Javaugue V, Bender S, Belmouaz M, Arnulf B, et al. Randall-type monoclonal immunoglobulin deposition disease: novel insights from a nationwide cohort study. *Blood.* 7 févr 2019;133(6):576-87.
9. Cohen C, Royer B, Javaugue V, Szalat R, El Karoui K, Caulier A, et al. Bortezomib produces high hematological response rates with prolonged renal survival in monoclonal immunoglobulin deposition disease. *Kidney Int.* nov 2015;88(5):1135-43.
10. Denoroy L, Déret S, Aucouturier P. Overrepresentation of the V kappa IV subgroup in light chain deposition disease. *Immunol Lett.* sept 1994;42(1-2):63-6.
11. Kaplan B, Livneh A, Gallo G. Charge differences between in vivo deposits in immunoglobulin light chain amyloidosis and non-amyloid light chain deposition disease*. *British Journal of Haematology.* 2007;136(5):723-8.
12. Abdallah AOA, Alapat D, Kaur V, Atrash S. Outcomes of autologous stem cell transplant for cardiac AL-amyloidosis and cardiac light chain deposition disease. *J Oncol Pharm Pract.* juill 2020;26(5):1128-33.
13. Sicard A, Karras A, Goujon JM, Sirac C, Bender S, Labatut D, et al. Light chain deposition disease without glomerular proteinuria: a diagnostic challenge for the nephrologist. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 1 Oct 2014;29(10):1894-902.
14. Kourelis TV, Nasr SH, Dispenzieri A, Kumar SK, Gertz MA, Fervenza FC, et al. Outcomes of patients with renal monoclonal immunoglobulin deposition disease. *Am J Hematol.* Nov 2016;91(11):1123-8.

15. Cohen C, El-Karoui K, Alyanakian MA, Noel LH, Bridoux F, Knebelmann B. Light and heavy chain deposition disease associated with CH1 deletion. *Clinical Kidney Journal*. 1 avr 2015;8(2):237-9.
16. Sayed RH, Wechalekar AD, Gilbertson JA, Bass P, Mahmood S, Sachchithanantham S, et al. Natural history and outcome of light chain deposition disease. *Blood*. 24 déc 2015;126(26):2805-10.
17. Knudsen LM, Nielsen B, Gimsing P, Geisler C. Autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: outcome in patients with renal failure. *European Journal of Haematology*. 2005;75(1):27-33.
18. Garderet L, Gras L Sr, Koster L, Rovira M, Vincent L, Kobbe G, et al. Long Term Outcomes and Renal Response Following Autologous Stem Cell Transplantation for Light Chain Deposition Disease:a Retrospective Study on Behalf of the Cmw of the EBMT. *Blood*. 2 nov 2023;142(Supplement 1):3403.
19. Kaposztas Z, Kahan BD, Katz SM, Van Buren CT, Cherem L. Bortezomib Successfully Reverses Early Recurrence of Light-Chain Deposition Disease in a Renal Allograft: A Case Report. *Transplantation Proceedings*. 1 déc 2009;41(10):4407-10.
20. Ziogas DC, Kastritis E, Terpos E, Roussou M, Migkou M, Gavriatopoulou M, et al. Hematologic and renal improvement of monoclonal immunoglobulin deposition disease after treatment with bortezomib-based regimens. *Leuk Lymphoma*. août 2017;58(8):1832-9.
21. de Weers M, Tai YT, van der Veer MS, Bakker JM, Vink T, Jacobs DCH, et al. Daratumumab, a novel therapeutic human CD38 monoclonal antibody, induces killing of multiple myeloma and other hematological tumors. *J Immunol*. 1 févr 2011;186(3):1840-8.
22. Overdijk MB, Jansen JHM, Nederend M, Lammerts van Bueren JJ, Groen RWJ, Parren PWHI, et al. The Therapeutic CD38 Monoclonal Antibody Daratumumab Induces Programmed Cell Death via Fcγ Receptor-Mediated Cross-Linking. *J Immunol*. 1 août 2016;197(3):807-13.
23. Overdijk MB, Verploegen S, Bögels M, van Egmond M, Lammerts van Bueren JJ, Mutis T, et al. Antibody-mediated phagocytosis contributes to the anti-tumor activity of the therapeutic antibody daratumumab in lymphoma and multiple myeloma. *MAbs*. 2015;7(2):311-21.
24. Krejcik J, Casneuf T, Nijhof IS, Verbist B, Bald J, Plesner T, et al. Daratumumab depletes CD38+ immune regulatory cells, promotes T-cell expansion, and skews T-cell repertoire in multiple myeloma. *Blood*. 21 juill 2016;128(3):384-94.
25. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, Nahi H, Gimsing P, Hansson M, et al. Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 24 sept 2015;373(13):1207-19.
26. Rahbari E, Barreca A, Nicolino B, Ciochetto C, Piraina V, Maroni S, et al. PGNMID and anti-CD38 monoclonal antibody: a therapeutic challenge. *G Ital Nefrol*. 16 févr 2022;39(1):2022-vol1.
27. Zand L, Rajkumar SV, Leung N, Sethi S, El Ters M, Fervenza FC. Safety and Efficacy of Daratumumab in Patients with Proliferative GN with Monoclonal Immunoglobulin Deposits. *Journal of the American Society of Nephrology*. mai 2021;32(5):1163.

28. Kastritis E, Palladini G, Minnema MC, Wechalekar AD, Jaccard A, Lee HC, et al. Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis. *N Engl J Med*. 1 juill 2021;385(1):46-58.
29. Milani P, Basset M, Curci P, Foli A, Rizzi R, Nuvolone M, et al. Daratumumab in light chain deposition disease: rapid and profound hematologic response preserves kidney function. *Blood Adv*. 14 avr 2020;4(7):1321-4.
30. Kastritis E, Theodorakakou F, Roussou M, Psimenou E, Gakiopoulou C, Marinaki S, et al. Daratumumab-based therapy for patients with monoclonal gammopathy of renal significance. *Br J Haematol*. avr 2021;193(1):113-8.
31. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol*. juin 2003;121(5):749-57.
32. Beaume A, Brizard A, Dreyfus B, Preud'homme JL. High incidence of serum monoclonal Igs detected by a sensitive immunoblotting technique in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 15 août 1994;84(4):1216-9.
33. Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, Kumar S, Wechalekar A, Hawkins PN, et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. *J Clin Oncol*. 20 déc 2012;30(36):4541-9.
34. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. nov 2014;15(12):e538-548.
35. Palladini G, Hegenbart U, Milani P, Kimmich C, Foli A, Ho AD, et al. A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. *Blood*. 9 oct 2014;124(15):2325-32.

Références bibliographiques

1. Randall RE, Williamson WC, Mullinax F, Tung MY, Still WJ. Manifestations of systemic light chain deposition. *Am J Med.* févr 1976;60(2):293-9.
2. Preud'homme JL, Aucouturier P, Touchard G, Striker L, Khamlichi AA, Rocca A, et al. Monoclonal immunoglobulin deposition disease (Randall type). Relationship with structural abnormalities of immunoglobulin chains. *Kidney Int.* oct 1994;46(4):965-72.
3. Pozzi C, D'Amico M, Fogazzi GB, Curioni S, Ferrario F, Pasquali S, et al. Light chain deposition disease with renal involvement: clinical characteristics and prognostic factors. *Am J Kidney Dis.* déc 2003;42(6):1154-63.
4. Lin J, Markowitz GS, Valeri AM, Kambham N, Sherman WH, Appel GB, et al. Renal Monoclonal Immunoglobulin Deposition Disease: The Disease Spectrum. *Journal of the American Society of Nephrology.* juill 2001;12(7):1482.
5. Bridoux F, Leung N, Hutchison CA, Touchard G, Sethi S, Fermanand JP, et al. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney Int.* avr 2015;87(4):698-711.
6. Nasr SH, Valeri AM, Cornell LD, Fidler ME, Sethi S, D'Agati VD, et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: a report of 64 patients from a single institution. *Clin J Am Soc Nephrol.* févr 2012;7(2):231-9.
7. Cohen C, Javaugue V, Joly F, Arnulf B, Fermanand JP, Jaccard A, et al. [Randall-type monoclonal immunoglobulin deposition disease: From diagnosis to treatment]. *Nephrol Ther.* juin 2016;12(3):131-9.
8. Joly F, Cohen C, Javaugue V, Bender S, Belmouaz M, Arnulf B, et al. Randall-type monoclonal immunoglobulin deposition disease: novel insights from a nationwide cohort study. *Blood.* 7 févr 2019;133(6):576-87.
9. Cohen C, Royer B, Javaugue V, Szalat R, El Karoui K, Caulier A, et al. Bortezomib produces high hematological response rates with prolonged renal survival in monoclonal immunoglobulin deposition disease. *Kidney Int.* nov 2015;88(5):1135-43.
10. Fermanand JP, Bridoux F, Kyle RA, Kastiris E, Weiss BM, Cook MA, et al. How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Blood.* 21 nov 2013;122(22):3583-90.
11. Leung N, Bridoux F, Nasr SH. Monoclonal Gammopathy of Renal Significance. *N Engl J Med.* 20 mai 2021;384(20):1931-41.
12. 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.
13. Bellotti V, Stoppini M, Merlini G, Zapponi MC, Meloni ML, Banfi G, et al. Amino acid sequence of k Sci, the Bence Jones protein isolated from a patient with light chain deposition disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease.* 21 oct 1991;1097(3):177-82.
14. Rocca A, Khamlichi AA, Aucouturier P, Noël LH, Denoroy L, Preud'homme JL, et al. Primary structure of a variable region of the V kappa I subgroup (ISE) in light chain deposition disease. *Clin Exp Immunol.* mars 1993;91(3):506-9.

15. Déret S, Chomilier J, Huang DB, Preud'homme JL, Stevens FJ, Aucouturier P. Molecular modeling of immunoglobulin light chains implicates hydrophobic residues in non-amyloid light chain deposition disease. *Protein Eng.* oct 1997;10(10):1191-7.
16. Decourt C, Cogné M, Rocca A. Structural peculiarities of a truncated V kappa III immunoglobulin light chain in myeloma with light chain deposition disease. *Clin Exp Immunol.* nov 1996;106(2):357-61.
17. Decourt C, Touchard G, Preud'homme JL, Vidal R, Beauvils H, Diemert MC, et al. Complete primary sequences of two lambda immunoglobulin light chains in myelomas with nonamyloid (Randall-type) light chain deposition disease. *Am J Pathol.* juill 1998;153(1):313-8.
18. Kaplan B, Livneh A, Gallo G. Charge differences between in vivo deposits in immunoglobulin light chain amyloidosis and non-amyloid light chain deposition disease*. *British Journal of Haematology.* 2007;136(5):723-8.
19. Kaplan B, Ramirez-Alvarado M, Dispenzieri A, Zeldenrust SR, Leung N, Livneh A, et al. Isolation and biochemical characterization of plasma monoclonal free light chains in amyloidosis and multiple myeloma: A pilot study of intact and truncated forms of light chains and their charge properties. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.* 2008;46(3):335-41.
20. Moulin B, Deret S, Mariette X, Kourilsky O, Imai H, Dupouet L, et al. Nodular Glomerulosclerosis with Deposition of Monoclonal Immunoglobulin Heavy Chains Lacking CH1. *Journal of the American Society of Nephrology.* mars 1999;10(3):519.
21. Hendershot L, Bole D, Köhler G, Kearney JF. Assembly and secretion of heavy chains that do not associate posttranslationally with immunoglobulin heavy chain-binding protein. *J Cell Biol.* mars 1987;104(3):761-7.
22. Zou X, Osborn MJ, Bolland DJ, Smith JA, Corcos D, Hamon M, et al. Heavy chain-only antibodies are spontaneously produced in light chain-deficient mice. *J Exp Med.* 24 déc 2007;204(13):3271-83.
23. Sicard A, Karras A, Goujon JM, Sirac C, Bender S, Labatut D, et al. Light chain deposition disease without glomerular proteinuria: a diagnostic challenge for the nephrologist. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 1 oct 2014;29(10):1894-902.
24. Bridoux F, Cockwell P, Glezerman I, Gutgarts V, Hogan JJ, Jhaveri KD, et al. Kidney injury and disease in patients with haematological malignancies. *Nat Rev Nephrol.* juin 2021;17(6):386-401.
25. Mohan M, Buros A, Mathur P, Gokden N, Singh M, Susanibar S, et al. Clinical characteristics and prognostic factors in multiple myeloma patients with light chain deposition disease. *Am J Hematol.* août 2017;92(8):739-45.
26. Leung N, Lager DJ, Gertz MA, Wilson K, Kanakiriya S, Fervenza FC. Long-term outcome of renal transplantation in light-chain deposition disease. *American Journal of Kidney Diseases.* 1 janv 2004;43(1):147-53.
27. Royer B, Arnulf B, Martinez F, Roy L, Flageul B, Etienne I, et al. High dose chemotherapy in light chain or light and heavy chain deposition disease. *Kidney International.* 1 févr 2004;65(2):642-8.

28. Garderet L, Gras L Sr, Koster L, Rovira M, Vincent L, Kobbe G, et al. Long Term Outcomes and Renal Response Following Autologous Stem Cell Transplantation for Light Chain Deposition Disease: a Retrospective Study on Behalf of the CmwP of the EBMT. *Blood*. 2 nov 2023;142(Supplement 1):3403.
29. Lorenz EC, Gertz MA, Fervenza FC, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, et al. Long-term outcome of autologous stem cell transplantation in light chain deposition disease. *Nephrol Dial Transplant*. juin 2008;23(6):2052-7.
30. Gharwan H, Truica CI. Bortezomib-based chemotherapy for light chain deposition disease presenting as acute renal failure. *Med Oncol*. 1 juin 2012;29(2):1197-201.
31. Tovar N, Cibeira MT, Rosiñol L, Solé M, de Larrea CF, Escoda L, et al. Bortezomib/dexamethasone followed by autologous stem cell transplantation as front line treatment for light-chain deposition disease. *European Journal of Haematology*. 2012;89(4):340-4.
32. Kaposztas Z, Kahan BD, Katz SM, Van Buren CT, Cherem L. Bortezomib Successfully Reverses Early Recurrence of Light-Chain Deposition Disease in a Renal Allograft: A Case Report. *Transplantation Proceedings*. 1 déc 2009;41(10):4407-10.
33. Patel K, Dillon JJ, Leung N, Bomback AS, Appel GB, D'Agati V, et al. Use of Bortezomib in Heavy-Chain Deposition Disease: A Report of 3 Cases. *American Journal of Kidney Diseases*. 1 juill 2014;64(1):123-7.
34. Moiz A, Javed T, Garces J, Staffeld-Coit C, Pauksakon P. Late Recurrence of Light Chain Deposition Disease after Kidney Transplantation Treated with Bortezomib: A Case Report. *Ochsner Journal*. 21 sept 2014;14(3):445-9.
35. Roussel M, Merlini G, Chevret S, Arnulf B, Stoppa AM, Perrot A, et al. A prospective phase 2 trial of daratumumab in patients with previously treated systemic light-chain amyloidosis. *Blood*. 30 avr 2020;135(18):1531-40.
36. Kastiris E, Palladini G, Minnema MC, Wechalekar AD, Jaccard A, Lee HC, et al. Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis. *N Engl J Med*. 1 juill 2021;385(1):46-58.
37. Milani P, Basset M, Curci P, Foli A, Rizzi R, Nuvolone M, et al. Daratumumab in light chain deposition disease: rapid and profound hematologic response preserves kidney function. *Blood Adv*. 14 avr 2020;4(7):1321-4.

TABLES

Table 1: Baseline clinical data

	All (n = 74)	Anti-CD38 first-line therapy (n = 30)	Bortezomib first-line therapy (n = 44)	p value
Age, years §	64 [54–71.7]	67 [55–72.7]	61.5 [51.7–69]	p = 0.08
Men, n (%)	45 (60.8)	19 (63.3)	26 (59)	p = 0.80
Hematological data				
LCDD, n (%)	58 (78)	25 (83)	33 (75)	p = 0.56
LHCDD, n (%)	12 (16)	3 (10)	9 (20)	p = 0.33
HCDD, n (%)	4 (5)	2 (6)	2 (4)	p = 0.9
Renal manifestations				
Serum creatinine, µmol/L §	210.5 [140–336.2]	223 [135.5–411]	205.5 [151.2–291.7]	p = 0.692
eGFR (mL/min/1.73m ²) §	25.7 [16.2–37.7]	25 [13–40.7]	27.2 [18–37]	p = 0.73
CKD stage IV, n (%)	31 (41)	11 (36.6)	20 (45.4)	p = 0.48
CKD stage V, n (%)	16 (21)	7 (23.3)	9 (20.4)	p = 0.78
Hemodialysis at diagnosis, n (%)	8 (10)	5 (16.6)	3 (6.8)	p = 0.25
Proteinuria §				
g/g	0.99 [0.35–2.34]	1.08 [0.36–2.28]	0.99 [0.36–2.9]	p = 0.88
g/24h ¥	1.3 [0.78–5.24]	2.7 [0.81–3.34]	1 [0.68–5.24]	p = 0.47
Patients without proteinuria ($< 0.5\text{g/g}$) n (%)	21 (28)	8 (26)	13 (29)	p = 0.86
Serum albumin, g/L § (mean or median)	36.4 [30.6–40.1]	35.3 [29.2–40.1]	36.9 [32–41.8]	p = 0.10
Nephrotic syndrome, n (%)	12 (16)	7 (23)	5 (44)	p = 0.20
Hematuria, n (%)	24 (32)	12 (40)	12 (27)	p = 0.31
Hypertension, n (%)	41 (55)	16 (53)	25 (56)	p = 0.81
Extrarenal manifestations				
≥ 1 site/organ involved, n (%)	16 (21)	5 (16)	11 (25)	p = 0.56
Heart, n (%)	13 (17.5)	4 (13)	9 (20)	p = 0.54
Peripheral nerve, n (%)	3 (4)	1 (3)	2 (4.5)	p = 0.9
Minor salivary gland, n (%)	3 (4)	0	3 (6)	p = 0.26
Liver, n (%)	2 (2.7)	0	2 (4.5)	p = 0.51
Gastrointestinal tract, n (%)	1 (1.3)	0	1 (2)	p = 0.8

§ Results are expressed as median (IQR). For the median comparisons, the Mann-Whitney test was used, and for the percentage comparisons, Fisher's test was used. No significant differences were observed between the anti-CD38 first-line therapy group and the bortezomib-based regimen. Abbreviations: LCDD, light-chain deposition disease; LHCDD, light and heavy-chain deposition disease;

HCDD, heavy-chain deposition disease; CKD, chronic kidney disease; AKI, acute kidney injury. $p > 0.05$ for all comparisons between the anti-CD38 first-line group and the bortezomib first-line group. ¥ Missing 24-hour proteinuria data are reported for 46 patients, with 23 patients in each group.

Table 2: Renal pathology data

	All (n = 74)	Anti-CD38 therapy (n = 30)	first-line Bortezomib therapy (n = 44)	p value
Light microscopy, n (%)				
Nodular glomerulosclerosis, n (%)	48 (65.7)	16 (53.3)	32 (72.7)	p = 0.08
TBM thickening, n (%)	62 (84.9)	26 (86.6)	36 (83.7)	p = 0.9
Tubular atrophy and interstitial fibrosis				
Mild/Moderate, n (%)	41 (58.5)	18 (60)	23 (57.7)	p = 0.87
Severe, n (%)	23 (32.8)	11 (36.6)	12 (30)	p = 0.61
Arteriosclerosis				
Mild/Moderate, n (%)	28 (38.3)	10 (33)	18 (40)	p = 0.62
Severe, n (%)	23 (32.8)	8 (26.6)	15 (34)	p = 0.61
Amyloidosis, n (%)	4 (5)	2 (6.6)	2 (4.6)	p = 0.89
IF, n (%)				
Linear TBM deposits, n (%)	70 (95.8)	28 (93.3)	42 (97.6)	p = 0.58
Linear GBM deposits, n (%)	62 (84.9)	25 (83.3)	37 (86)	p = 0.75
Light chain isotype (κ; λ)	(55; 13)	(22; 5)	(33; 8)	
Heavy chain isotype (γ,α,μ)	(11; 3; 1)	(5; 0; 0)	(6; 3; 1)	
EM, n (%) ‡ n = 13				
GBM deposits	8/13	1/4	7/9	p = 0.27
TBM deposits	10/13	2/4	8/9	p = 0.28
Mesangial deposits	7/13	2/4	5/9	p = 0.163
Vascular deposits	6/13	0/4	6/9	p = 0.9

p > 0.05 for all the comparisons between the two groups; ‡ Data available for only 13 patients. Abbreviations: GBM, glomerular basement membrane; TBM, tubular basement membrane; IF, immunofluorescence.

Table 3: Baseline hematological data

	All (n = 74)	Anti-CD38 therapy (n = 30)	first-line Bortezomib therapy (n = 44)	p value
Hematological data				
MGRS, n (%)	51 (68.9)	21 (70)	30 (68)	p = 0.80
SMM, n (%)	23 (31)	9 (30)	14 (31.8)	p = 0.84
MM, n (%)	23 (31)	9 (30)	14 (31.8)	p = 0.95
Detectable monoclonal gammopathy				
IF, n (%)	67 (90.5)	29 (96.6)	38 (86.3)	p = 0.39
Kappa alone, n (%)	24 (32.4)	9 (30)	15 (34)	p = 0.80
IgG kappa, n (%)	21 (28.3)	9 (30)	12 (27.2)	p = 0.79
IgG lambda, n (%)	12 (16.2)	5 (16.6)	7 (15.9)	p = 0.9
IgA kappa, n (%)	4 (5.4)	2 (6.6)	2 (4.5)	p = 0.86
IgA lambda, n (%)	3 (4)	1 (3.3)	2 (4.5)	p = 0.87
Lambda alone, n (%)	2 (2.7)	2 (6.6)	0	0.16
IgE kappa, n (%)	1 (1.3)	1 (3.3)	0	p = 0.40
Abnormal FLC, n (%)	74/74 (100)	30/30 (100)	44/44 (100)	p = 0.9
dFLC §	663 [204.5–1,621]	756.2 [216–1,287]	475.5 [224.5–1,474.2]	p = 0.65
Kappa/lambda ratio § *	32.1 [12.6–62.5]	28.1 [12 – 56.7]	34.6 [13.5–87.2]	p = 0.51
Involved k light chain, n (%)	50 (74.5)	21 (72.4)	29 (76.3)	p = 0.80
Involved λ light chain, n (%)	17 (25.3)	8 (27.5)	9 (23.6)	p = 0.9
Bone marrow				
Plasma cell infiltration §	14 [6–19]	12 [5–15]	14.5 [7–24]	p = 0.27
Cytogenetic data, n (%) ¥	19 (40)	10 (21)	9 (19)	p = 0.28
t(11-14), n (%)	17 (36)	10 (30)	7 (15)	p = 0.163
Del 17p, n (%)	2 (4)	1 (2)	1 (2)	p = 0.9
Gain 1q, n (%)	1 (2)	0	1 (2)	p = 0.8

¥ 27 missing cytogenetic data: 7 in the anti-CD38 first-line therapy group and 20 in the bortezomib first-line therapy group. § Results are expressed as median (IQR). For the median comparisons, the Mann-Whitney test was used, and for the percentage comparisons, Fisher's exact test was used. * The normal value for kappa light chains was 3.3–19.4 mg/L, and for lambda light chains, it was 5.7–26.3 mg/L. The normal kappa/lambda ratio ranged from 0.26 to 1.65 (0.37–3.1 in cases of kidney injury).

Table 4: Hematological response

Hematological response	All (n = 74)	Anti-CD38 first-line therapy (n = 30)	Bortezomib-based first-line therapy (n = 44)	p value
Number of cycle for induction § (median)	6 (5–7)	6 (6–7)	6 (4–6.25)	0.15
M1, n (%) *				
VGPR/CR, n (%)	16 (26.2)	14 (48.3)	2 (6.3)	p < 0.001
PR, n (%)	33 (54.1)	14 (48.3)	19 (59.3)	p = 0.44
NR, n (%)	12 (16.2)	1 (3.4)	11 (34.4)	p = 0.02
M3, n (%) *				
VGPR/CR, n (%)	45 (60.8)	22 (78.6)	23 (52.3)	p = 0.03
PR, n (%)	25 (41.7)	6 (21.4)	19 (59.4)	p = 0.04
NR, n (%)	2 (2.7)	0	2 (4.5)	p = 0.14
End of the 6th cycle of induction, n (%)				
VGPR/CR, n (%)	49 (66.2)	26 (86.7)	23 (52.3)	p = 0.002
PR, n (%)	18 (24.3)	4 (13.3)	14 (31.8)	p = 0.09
NR, n (%)	7 (9.5)	0	7 (15.9)	p = 0.03

Abbreviations: CR, complete response; VGPR, very good partial response; PR, partial response; NR, no response.
 § Results are expressed as median (IQR). * Missing response data at M1 were observed for 1 patient in Group 1 and 12 patients in Group 2. At M3, there were two missing data in Group 1 and no missing data in Group 2. There were no missing data at the end of the 6th cycle of induction.

Table 5: Renal response at the end of induction

Renal response at end of the 6th cycle of induction	All (n = 74)	Anti-CD38 first-line therapy (n = 30)	Bortezomib-based first-line therapy (n = 44)	<i>p</i> value
Number of Cycle for induction §	6 [4–9]	6 [4.3–11.3]	6 [4–8]	<i>p</i> = 0.27
Renal response, n (%)	28 (37.8)	15 (50)	13 (29.5)	<i>p</i> = 0.075
Time to renal response § (Months)	3 [2–6]	3 [2–3.8]	4 [3–8]	<i>p</i> = 0.512
Serum creatinine µmol/L, § at the baseline	210 [140–336]	223 [135–411]	205 [151–291]	<i>p</i> = 0.69
Serum creatinine µmol/L, § at end of induction	173 [124–251]	150 [95–252]	180 [128–244]	<i>p</i> = 0.16
Proteinuria g/g, § at the baseline	0.99 [0.35–2.34]	1.08 [0.36–2.28]	0.99 [0.36–2.9]	<i>p</i> = 0.88
Proteinuria g/g, § at end of induction	0.6 [0.16–1.58]	0.5 [0.11–1.17]	0.7 [0.17–1.7]	<i>p</i> = 0.41
eGFR (ml/min/1.73 m ²) § at the diagnosis	25.7 [16.2–37.7]	25 [13–40.7]	27.2 [18–37]	<i>p</i> = 0.73
eGFR (ml/min/1.73 m²) § at end of induction	34 [20.4–52]	40 [19.5–56.5]	33 [22.4–44]	0.11
Improvement eGFR (%)	32.3%	60%	21.5%	<i>p</i> < 0.001

§ Results are expressed as median; £ Results are expressed as mean; Improvements in eGFR are expressed as percentages (from diagnosis to the end of induction).

Table 6: Factors associated with renal response at the end of induction

	Univariate analysis OR ¹ (95% CI ²)	<i>p</i> value	Multivariate analysis OR (95% CI)	<i>p</i> value
Age, years	0.96 [0.89–1.02]	0.96		
VGPR or CR	4.09 [0.37–44.7]	0.21		
eGFR at the initiation of daratumumab	1.07 [1.005–1.14]	0.033	1.06 [0.96–1.17]	0.18
Severe - IFTA	0.025 [0.002–0.26]	0.002	0.046 [0.002–0.73]	0.02
Severe - arteriosclerosis	0.05 [0.005–0.49]	0.01	0.36 [0.024–5.58]	0.47

OR¹: Odds Ratio; CI²: Confidence Interval

Table 7: Chemotherapy-related adverse events

	All (n = 74)	Anti-CD38 first-line therapy (n = 30)	Bortezomib-based first-line therapy (n = 44)
Number of patients with AE (%)	27 (36.4)	10 (33.3)	17 (38.6)
Number of AE, n	38	17	21
Number of SAE, n (%)	11 (14.8)	3 (10)	8 (18.1)
Cytopenia, n (%)	5 (6.76)	4 (13.3)	1 (2.27)
Cardiac, n (%)	4 (5.4)	2 (6.67)	2 (4.55)
Infectious, n (%)	6 (8.1)	3 (10)	3 (6.82)
Neoplasia, n (%)	1 (1.35)	0	1 (2.27)
Peripheral neuropathy, n (%)	14 (18.9)	3 (10)	11 (25)
Digestive, n (%)	4 (5.4)	3 (10)	1 (2.27)
Cutaneous, n (%)	3 (4)	2 (6.67)	1 (2.27)
Thrombosis, n (%)	1	0	1 (2.27)

Adverse events were comparable between the two groups as assessed by Fisher's exact test ($p > 0.05$). Abbreviations: AE, adverse events; SAE, serious adverse events. *Treatment-related toxicity was reported in 27 patients (36.4%).*

FIGURES

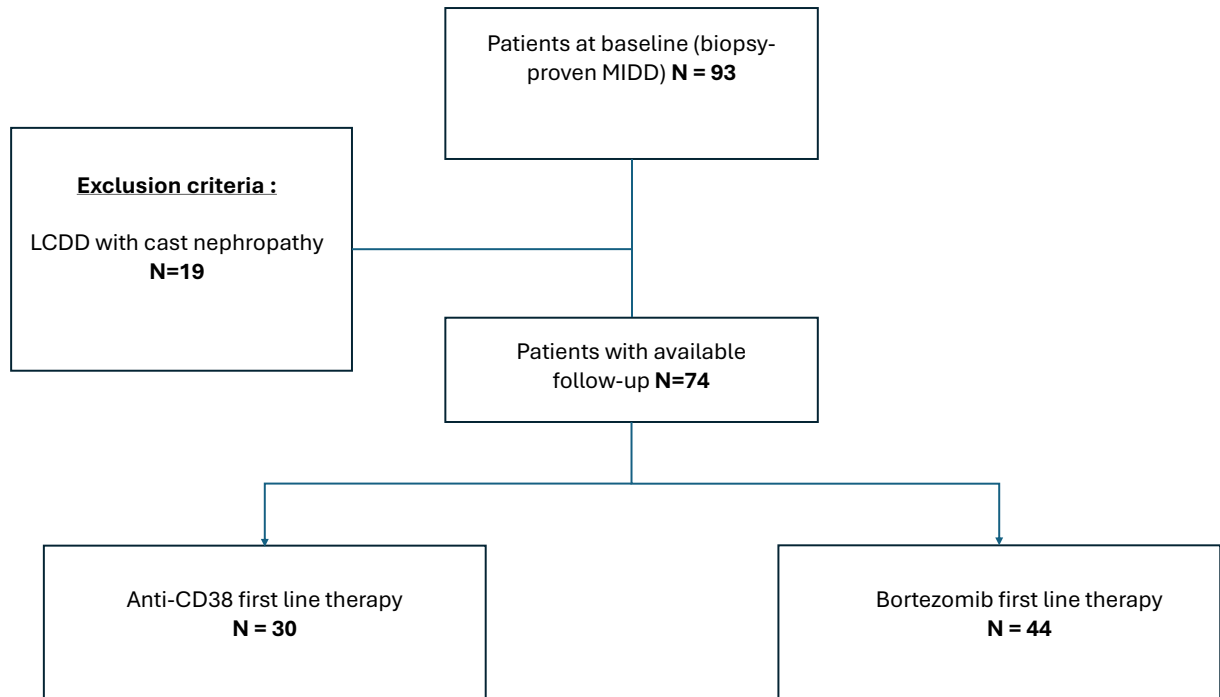


Figure 4. Study Flowchart

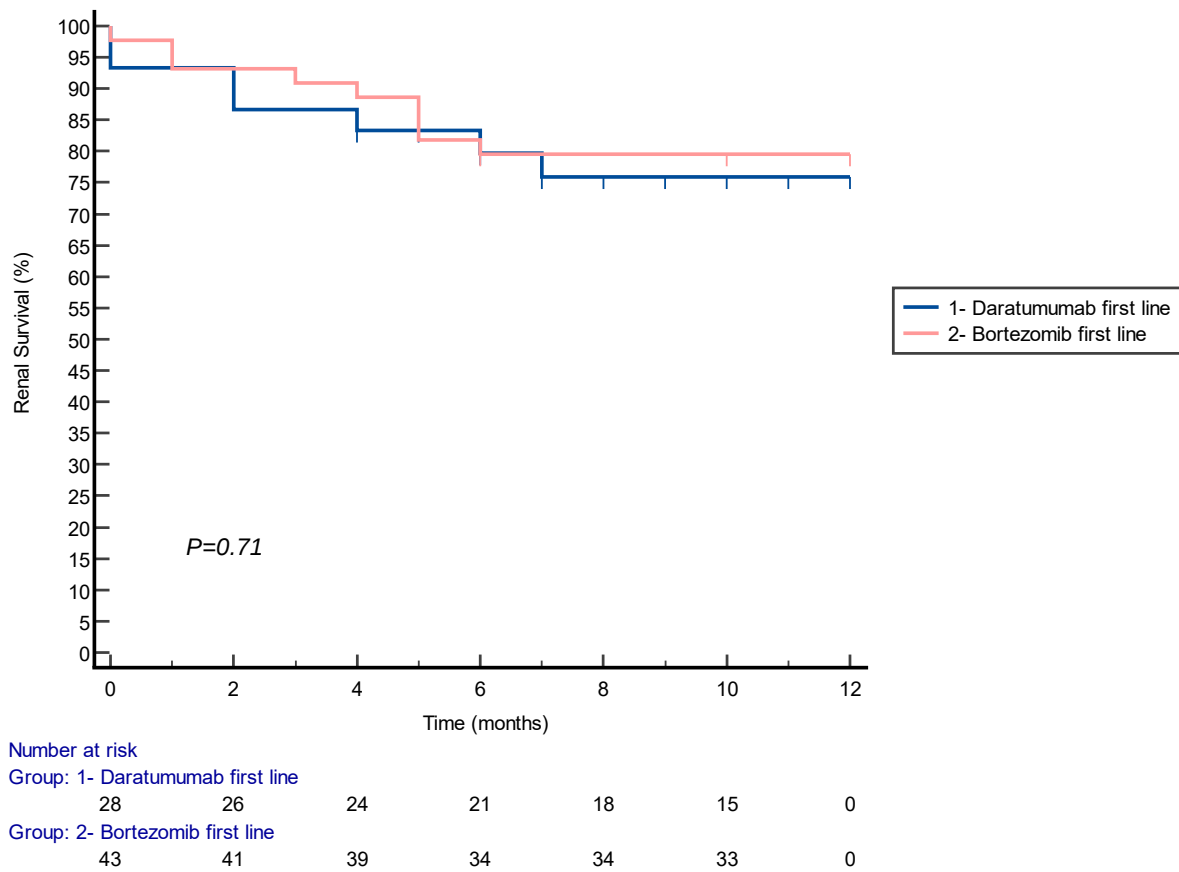


Figure 5. Kaplan-Meier analysis of 12-month renal survival between the two groups

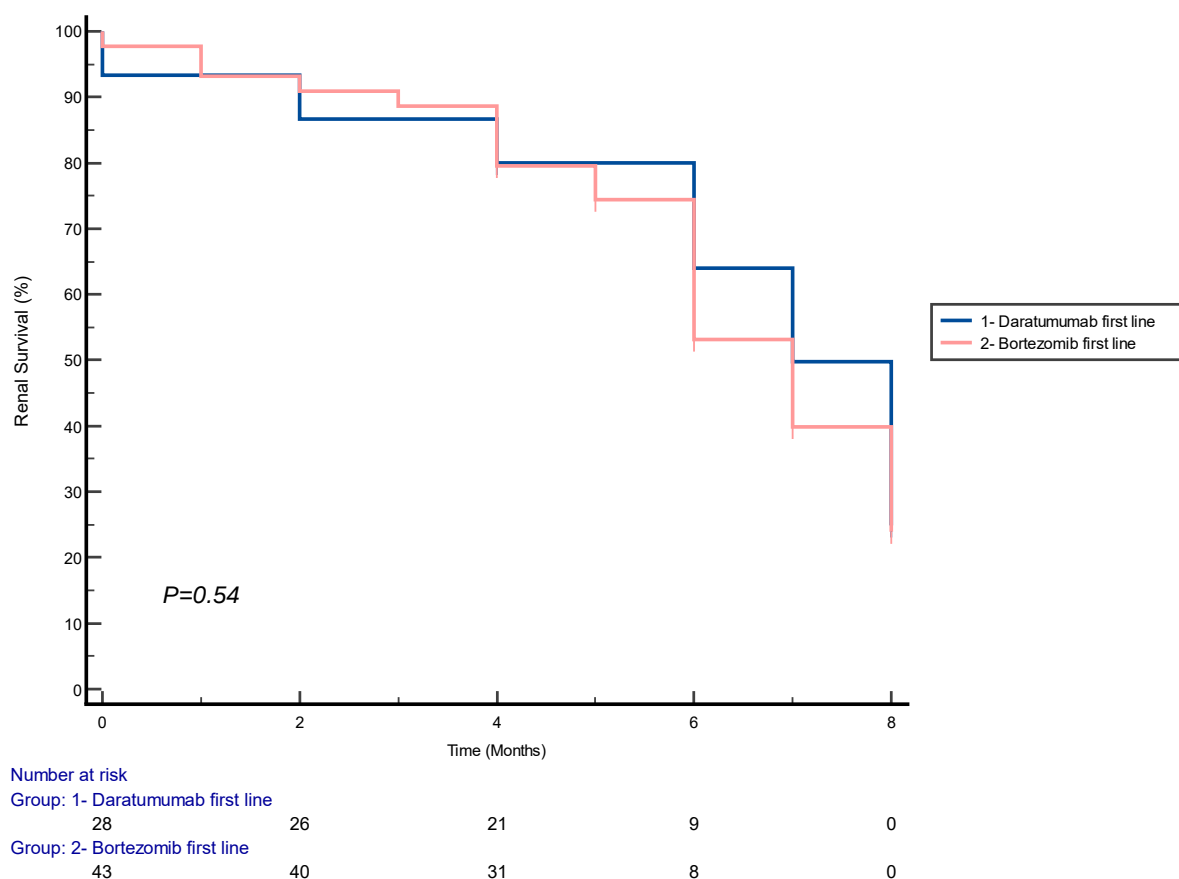


Figure 6. Renal survival censored at the end of induction chemotherapy treatment: composite endpoint of chronic dialysis initiation and CKD stage IV/V

APPENDICES

Appendix 1. International Society of Amyloidosis criteria.....	71
Appendix 2. Chemotherapy-based regimen.....	72
Appendix 3. Hematological response to daratumumab as salvage therapy.....	73

Appendix 1. International Society of Amyloidosis criteria for hematological and renal responses in AL amyloidosis. Adapted from Palladini *et al.* (33).

Complete response (CR)	• Negative serum and urine immunofixation • Normal FLC ratio
Very good partial response (VGPR)	• dFLC < 40 mg/L
Partial response (PR)	• > 50% decrease in dFLC
No response (NR)	• None of the above criteria

dFLC: difference between involved and uninvolved free light chains (FLC).

Appendix 2. Chemotherapy-based regimen

Chemotherapy-based regimen	Anti-CD38 first-line therapy (n = 30)	Bortezomib-based first-line therapy (n = 44)
First-line chemotherapy, n (%)	DVCD = 9 (30%) DRD = 6 (20%) DVD = 5 (16.6%) DVMP = 1 (3.3%) DVPD = 1 (3.3%) IRD = 1 (3.3%) DVRD = 5 (16.6%)	VCD = 26 (59%) VTD = 6 (13.6%) VRD = 4 (9%) VD = 3 (6.8%) ASCT-melphalan = 2 (4.5%) VCP = 1 (2.2%) VMP = 1 (2.2%)
Salvage chemotherapy, n (%)	ASCT-melphalan = 2 (33.3%) DRD = 1 (16.6%) DKD = 1 (16.6%) DVRD = 1 (16.6%) DVID = 1 (16.6%)	DRD = 14 (31.8%) Daratumumab monotherapy = 10 (22.7%) DPD = 9 (20.4%) DVD = 5 (11.3%) DKD = 2 (4.5%) DCD = 1 (2.2%) DVPD = 1 (2.2%) DVRD = 1 (2.2%) DVCD = 1 (2.2%)

ASCT-melphalan: Melphalan dose and autologous stem cell transplantation

Appendix 3. Hematological Response to Daratumumab as Salvage Therapy

Hematological response	Daratumumab – previously treated (n = 44)
Median cycle of treatment	8 [6-14]
M1, n (%)	
VGPR/CR, n (%)	18 (40.9)
PR, n (%)	18 (40.9)
NR, n (%)	8 (18.1)
dFLC < 10 mg/L, n (%)	10 (22.7)
M3, n (%) ‡	
VGPR/CR, n (%)	22 (53.6)
PR, n (%)	13 (31.7)
NR, n (%)	6 (14.6)
End of induction, n (%)	
VGPR/CR, n (%)	23 (56.1)
PR, n (%)	15 (36.6)
NR, n (%)	3 (7.3)

‡ 3 missing hematological data for M3 response.

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Anticorps anti-CD38 chez les patients atteints de la maladie de dépôts d'immunoglobulines monoclonales (MIDD): résultats d'une étude rétrospective nationale

Introduction : La maladie de dépôts d'immunoglobulines monoclonales de type Randall (MIDD) est une complication rare des dyscrasies plasmocytaires, définie par des dépôts d'immunoglobulines monoclonales négatifs au rouge Congo, constitués de chaînes légères (LCDD), de chaînes lourdes (HCDD), ou des deux (LHCDD). Les données sur l'efficacité et la sécurité du daratumumab, un anticorps monoclonal humanisé ciblant CD38, chez les patients atteints de MIDD sont limitées.

Méthode : Dans cette large étude rétrospective multicentrique, nous avons analysé l'impact d'une stratégie à base de daratumumab sur les réponses rénales et hématologiques. Nous avons inclus 74 patients ayant une MIDD prouvée par biopsie, qui ont reçu soit un traitement de première ligne à base d'anti-CD38 (n=30), soit un traitement à base de bortézomib (n=44). Les données ont été recueillies dans 22 centres universitaires français entre 1997 et 2024. Le critère de jugement principal était la réponse hématologique (très bonne réponse partielle (TBRP) ou réponse complète (RC)) à la fin du sixième cycle d'induction.

Résultats : Le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse hématologique TBRP ou RC à la fin du sixième cycle d'induction était significativement plus élevé dans le groupe daratumumab que dans le groupe contrôle (86.7% vs. 52.3%, $p=0.002$). Les réponses hématologiques étaient plus profondes et plus rapides dans le groupe daratumumab, avec 48% de TBRP ou RC dès le premier mois, contre 6.3% dans le groupe contrôle. La réponse rénale était également supérieure avec le schéma à base de daratumumab (50% vs. 29.5%, $p=0.075$). La fibrose interstitielle sévère était un facteur prédictif indépendant d'une absence de réponse rénale.

Conclusion : Le traitement à base de daratumumab, utilisé en première ligne chez les patients atteints de MIDD, comparé au bortézomib, a permis des réponses hématologiques profondes et rapides, avec un bon profil de tolérance.

Mots-clés : MIDD, Maladie de Randall, Daratumumab, anti-CD38, Réponse hématologique, Réponse rénale

Anti-CD38 based therapy for patients with monoclonal immunoglobulin deposition disease (MIDD): results from a nation-wide retrospective study

Background : Randall-type monoclonal immunoglobulin deposition disease (MIDD) is a rare complication of plasma cell disorders, defined by Congo red-negative deposits of monoclonal light chains (LCDD), heavy chains (HCDD), or both (LHCDD). There are limited data on the efficacy and safety of daratumumab, a human CD38-targeting antibody, in patients with MIDD.

Methods: In this large retrospective multicenter study, we aimed to analyze the impact of a daratumumab-based strategy on renal and hematological responses. We included 74 patients with biopsy-proven MIDD who received either an anti-CD38-based regimen as first-line treatment (n=30) or a bortezomib-based regimen (n=44). The data were collected from 22 French university centers between 1997 and 2024. The primary endpoint was hematological response (very good partial response (VGPR) or better) at the end of the sixth cycle of induction.

Results: The percentage of patients who achieved a hematological response of VGPR or better at the end of the sixth cycle of induction was significantly higher in the daratumumab group than in the control group (86.7% vs. 52.3%, $p = 0.002$). Hematological responses were deeper and occurred more rapidly in the daratumumab group, with 48% of VGPR or better at 1 month compared to 6.3% in the control group. Renal response during induction therapy was also better in the daratumumab-based regimen at 50% vs. 29.5% ($p = 0.075$). Severe interstitial fibrosis was an independent predictor of unfavorable renal response.

Conclusions: Daratumumab combination therapy as first-line treatment for patients with MIDD, compared to bortezomib, provided deep and rapid clonal responses with a favorable safety profile.

Keywords : MIDD, Randall disease, Daratumumab, Anti-CD38, Hematological response, Renal response



