

## The spectrum of glomerular and vascular kidney pathology associated with myeloproliferative neoplasms

*d'Izarny-Gargas T, Isnard P, Boudhabhay I, Buob D, Moktefi A, Linster C, Hummel A, Esteve E, Audard V, Lazareth H, Maroun N, Hertig A, Gosset C, Jouzel C, Permal S, Domenger C, Kosmider O, Rabant M, Karras A, Duong-Van-Huyen JP.*

**Publication** : Kidney Int. 2023 Sep 26:S0085-2538(23)00672-5. doi: 10.1016/j.kint.2023.09.010.  
PMID 37769965

**Mots-clés** : néoplasie myéloproliférative ; myélofibrose ; maladie rénale chronique ; glomérulopathie ; néphroangiosclérose ; hématopoïèse clonale

### Introduction

Les néoplasies myéloprolifératives (NMP) sont des hémopathies malignes ayant pour caractéristique principale la production excessive de cellules sanguines différenciées. Les formes majeures définies par la classification OMS sont la leucémie myéloïde chronique (LMC), la polyglobulie de Vaquez (PV), la thrombocytémie essentielle (TE) et la myélofibrose (MF) primitive. Outre les complications hématologiques (acutisation leucémique, myélofibrose secondaire), ces maladies sont également associées à des complications vasculaires (thromboses, hémorragies, atteintes microvasculaires diverses).

Au diagnostic de la NMP, 15 à 30% des patients présentent une maladie rénale chronique (MRC) et de nombreux autres en développent une au cours du suivi. Le mécanisme de ces atteintes rénales n'est pas bien précisé car les données sur le phénotype néphrologique de ces patients sont rares. La glomérulopathie associée aux NMP (G-NMP), seule atteinte spécifique décrite, semble rare et a été essentiellement rapportée chez des patients souffrant de myélofibrose, et n'explique donc probablement pas l'ensemble du sur-risque de MRC observé au cours des NMP.

Le but de cette étude était de préciser le spectre histopathologique des atteintes rénales chez les patients souffrant de NMP, et d'évaluer l'hypothèse que la vascularisation intra-rénale soit une cible au cours des NMP.

## Méthodes

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective menée dans 4 centres franciliens de pathologie rénale de 2004 à 2022. Tous les patients souffrant de NMP ayant subi une biopsie rénale (BR) ont été inclus. Les patients souffrant de leucémie myélomonocytaire chronique ont été exclus.

Toutes les BR ont été relues et les lésions histologiques élémentaires ont été repérées et gradées de façon systématique, avec une attention particulière portée aux lésions glomérulaires et vasculaires. Les progéniteurs hématopoïétiques dans les BR ont été marqués à l'aide d'immunohistochimie anti-facteur VIII, myéloperoxydase et glycophorine C, permettant respectivement de repérer les mégacaryocytes, les progéniteurs myéloïdes et érythroïdes.

L'intensité des lésions vasculaires chroniques a été évaluée par les scores *cv* (fibrose intimale artérielle) et *aah* (hyalinose artériolaire) de la classification de Banff, et comparée à une cohorte de biopsies rénales témoins matchées.

## Résultats

Quarante-sept patients (30 hommes et 17 femmes) ont été inclus. La moyenne d'âge à la BR était de 61 ans, 30% étaient diabétiques et 85% hypertendus. On retrouvait un antécédent cardiovasculaire chez 60% d'entre eux. Le diagnostic de NMP était connu en moyenne depuis 8 ans et on comptait 16 LMC, 14 PV, 10 TE et 7 MF primitives. Une MF secondaire était retrouvée chez 4 patients. La BR était le plus souvent réalisée pour l'exploration d'une maladie rénale chronique.

Les auteurs ont proposé une définition de la G-NMP basée sur la négativité de l'immunofluorescence, les anomalies mésangiales, et la présence éventuelle de signes de microangiopathie thrombotique (MAT) glomérulaire. Quatorze patients (29.8%) remplissaient cette définition. La G-NMP était significativement associée à l'existence d'une MF, primitive ou secondaire ( $p = 0.009$ ), et à un pronostic rénal défavorable (survie rénale de l'ordre de 4 ans). La présence de cellules hématopoïétiques dans les capillaires glomérulaires n'était pas associée au diagnostic de G-NMP.

Dans l'ensemble de la cohorte étudiée, les anomalies vasculaires étaient fréquentes et sévères. Ainsi, on retrouvait une fibrose intimale modérée à sévère ( $cv \geq 2$ ) dans 75% des cas, et une hyalinose artériolaire modérée à sévère ( $aah \geq 2$ ) dans 84.8% des cas. Près d'un tiers des patients présentaient des lésions évocatrices de MAT artériolaire. Les scores *cv* et *aah* ont été comparés à ceux d'un groupe de 188 BR issues de patients appariés sur l'âge et le sexe. Les patients NMP avaient des lésions vasculaires chroniques significativement plus avancées, aussi bien pour la fibrose intimale ( $p = 0.004$ ) que pour la hyalinose artériolaire ( $p < 0.001$ ). En analyse multivariée ajustant pour l'âge, le diabète, l'hypertension et le pourcentage de glomérules scléreux, les NMP étaient significativement et indépendamment associés à un score  $cv \geq 2$  et un score  $aah \geq 2$ .

### **Points forts**

Il s'agit de la plus grande cohorte publiée de BR de patients souffrant de NMP. Par rapport aux travaux précédents sur la thématique, le design de cette étude (exhaustivité dans le recrutement, étude systématique des lésions élémentaires) a permis de préciser les caractéristiques histologiques et cliniques de la G-NMP et d'en proposer d'une définition qui devra être évaluée dans des études ultérieures.

Surtout, ce travail permet de mettre en évidence la fréquence importante de néphropathie vasculaire (essentiellement de type néphroangiosclérose, parfois associée à des éléments de microangiopathie aiguë) chez ces patients. Cette étude fournit donc une piste mécanistique nouvelle concernant le sur-risque de MRC au cours des NMP et place le rein dans le spectre des atteintes microvasculaires déjà décrites dans d'autres organes (cœur, cerveau, foie, poumons) au cours de ces maladies. Enfin, il contribue à faire émerger de nouvelles hypothèses concernant la physiopathologie de la néphroangiosclérose, notamment le rôle possible de clones hématopoïétiques.

### **Points faibles**

Le nombre total de biopsies évaluées reste faible et la rareté des patients NMP ayant subi une biopsie rénale n'a pas permis de réaliser une validation externe des analyses. Le caractère rétrospectif de l'étude la rend sensible à de nombreux biais, notamment en ce qui concerne l'indication des biopsies rénales, ce qui a été partiellement mitigé par l'inclusion exhaustive des cas et la comparaison à des témoins appariés. Une analyse complémentaire par microscopie électronique aurait permis une analyse plus poussée de certaines lésions histologiques difficiles, comme les anomalies endothéliales glomérulaires.

### **Conclusion**

La G-NMP est une maladie glomérulaire rare, caractérisée par des lésions mésangiales et endothéliales, sans dépôts immuns, fortement associée au phénotype de myélofibrose. Surtout, les patients souffrant de NMP présentent également un vieillissement artériel et artériolaire intra-rénal accéléré, fournissant une nouvelle explication potentielle au sur-risque de MRC dans cette population.

**Dr d'Izarny-Gargas T et Pr Karras A, auteurs de l'étude, pour la commission de Néphrologie clinique**