



Atteinte rénale au cours des cryoglobulinémies de type I

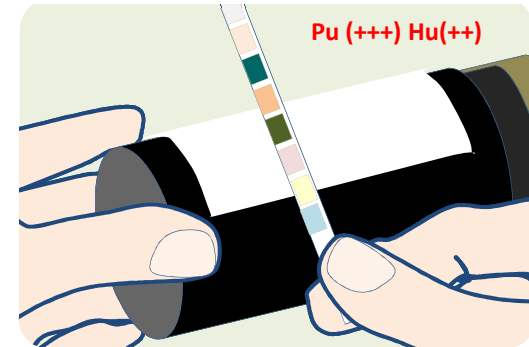
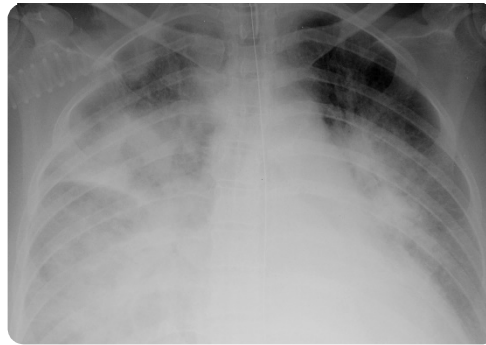
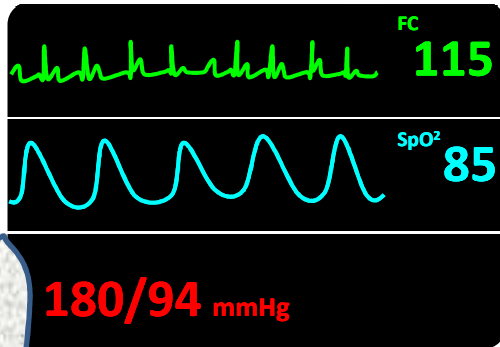
Mohamad ZAIDAN

Service de Néphrologie-Transplantation rénale adulte
Hôpital Necker

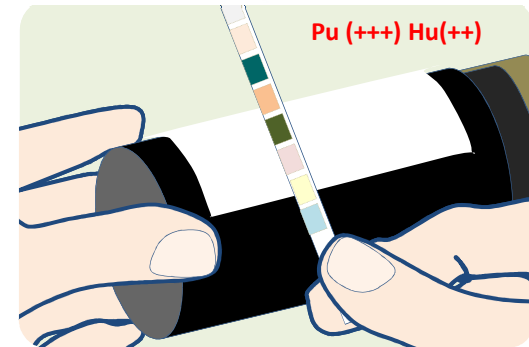
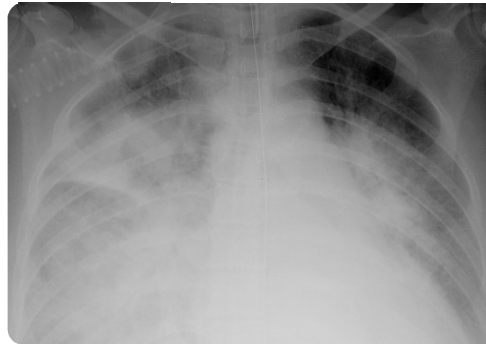
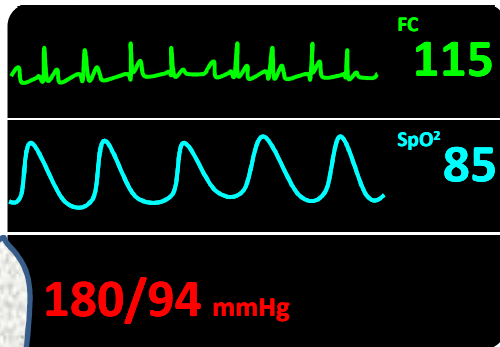
ACTUALITES NÉPHROLOGIQUES

25/04/2016

Femme, 58 ans, AEG, dyspnée aiguë, OMI > 6sem ...



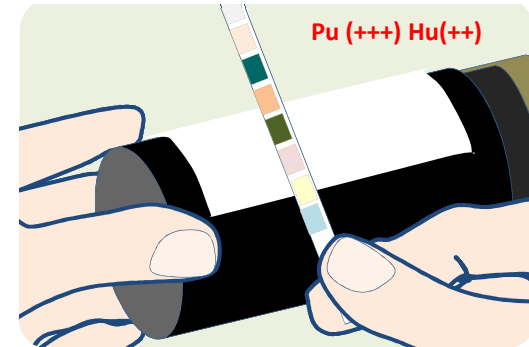
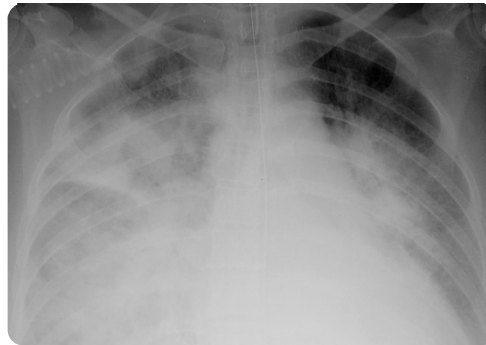
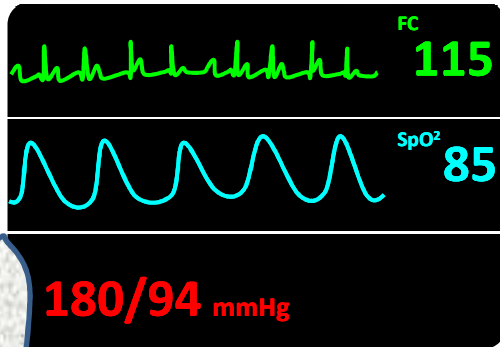
Femme, 58 ans, AEG, dyspnée aiguë, OMI > 6sem ...



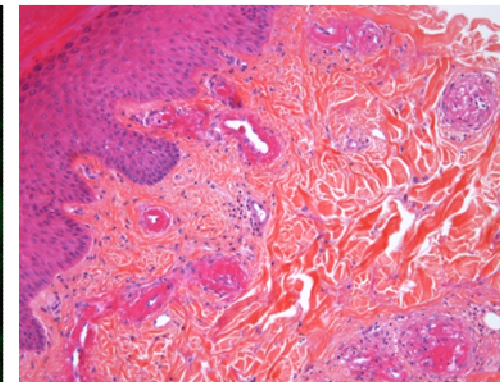
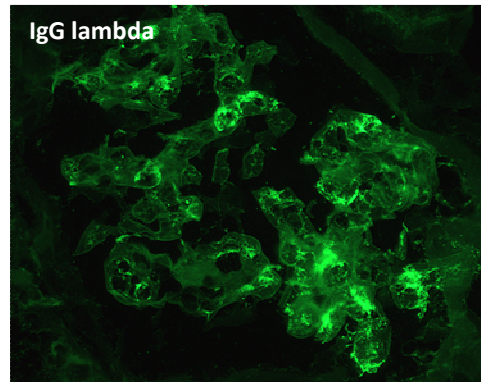
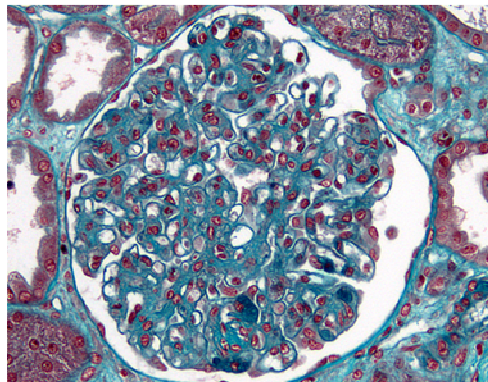
Examens complémentaires

- Créatinémie	150 $\mu\text{mol/l}$	- Sérologies VIH/VHB/VHC	(-)
- LDH/Haptoglobine	N	- ANA	1/160 ^e
- ECBU	GR: $10^5/\text{ml}$	- ANCA	(-)
	GB $<10^4/\text{ml}$	- C3, C4, CH50	↘
	Stérile	- Cryoglobulinémie	(-)
- Protéinurie	2 g/g	- EPS	Hypo γ
		- IFPU	BJ (-)

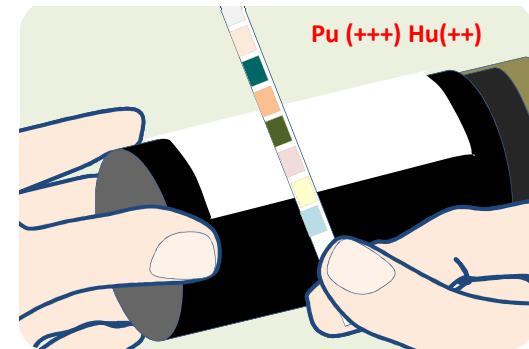
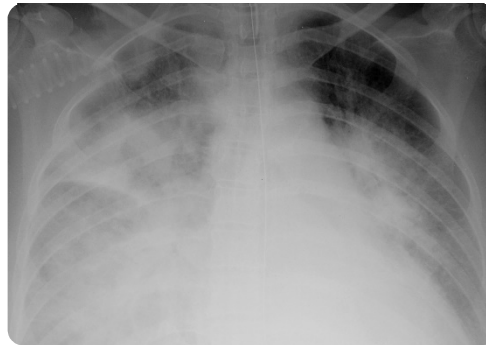
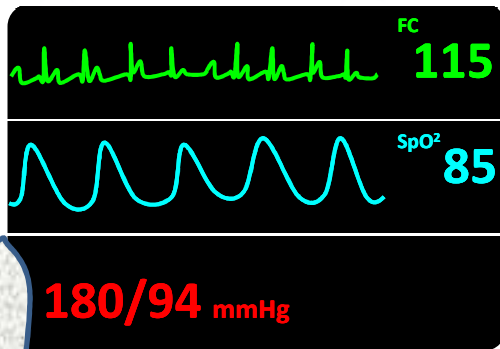
Femme, 58 ans, AEG, dyspnée aiguë, OMI > 6sem ...



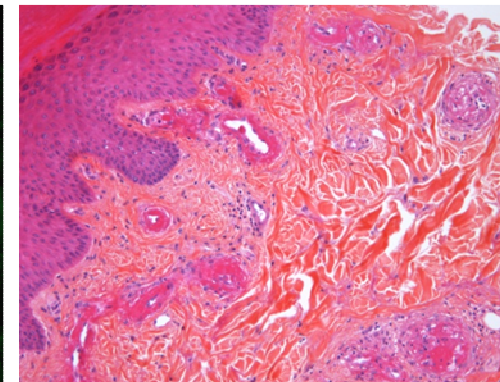
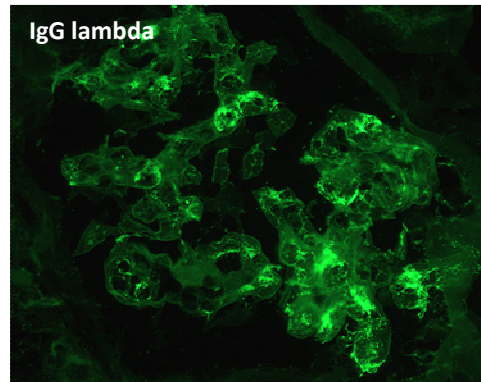
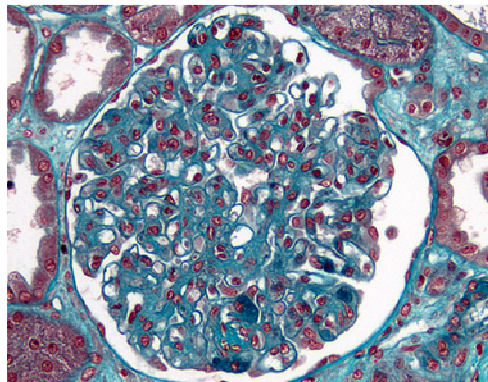
Examens complémentaires			
- Créatininémie	150 µmol/l	- Sérologies VIH/VHB/VHC	(-)
- LDH/Haptoglobine	N	- ANA	1/160 ^e
- ECBU	GR: 10 ⁵ /ml	- ANCA	(-)
	GB <10 ⁴ /ml	- C3, C4, CH50	↘
	Stérile	- Cryoglobulinémie	(-)
- Protéinurie	2 g/g	- EPS	Hypoy
		- IFPU	BJ (-)



Femme, 58 ans, AEG, dyspnée aiguë, OMI > 6sem ...



Cryoglobulinémie monoclonale symptomatique
malgré l'absence de cryoglobulinémie détectable



Problématiques soulevées



Cryoglobulinémie symptomatique ou non ?

Éléments du diagnostic d'une GN cryoglobulinémique monoclonale ?

Diagnostic différentiel: GN à dépôts non amyloïdes d'Ig monoclonale ?

Bilan étiologique ?

Traitement ?

Qu'est-ce qu'une cryoglobulinémie ?

Cryoglobuline

Ig qui précipitent à $< 37^{\circ}\text{C}$ et se dissolvent à nouveau lors du réchauffement

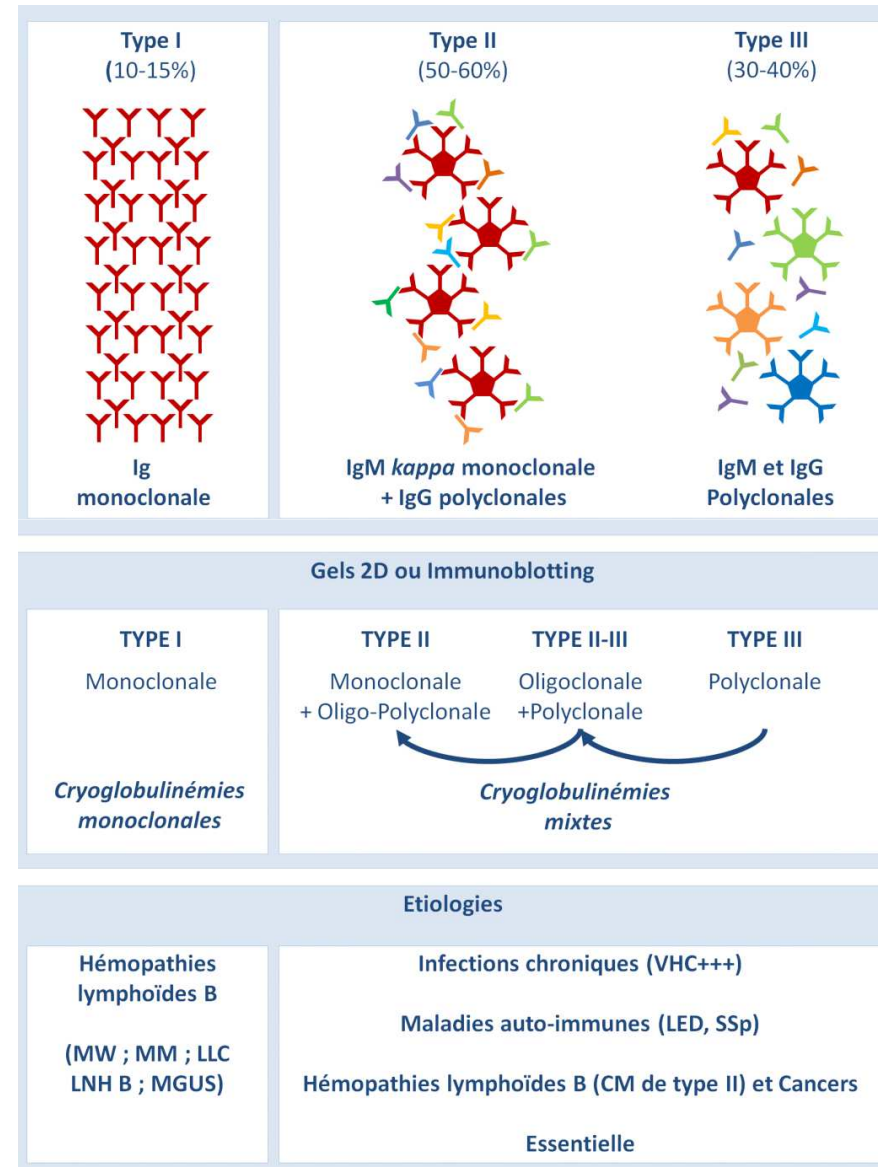


Day 0 7 centrifugation
+4°C

Qu'est-ce qu'une cryoglobulinémie ?

Cryoglobuline

Ig qui précipitent à $< 37^{\circ}\text{C}$ et se dissolvent à nouveau lors du réchauffement



Cryoglobulinémie symptomatique ou non ?

Cryoglobuline

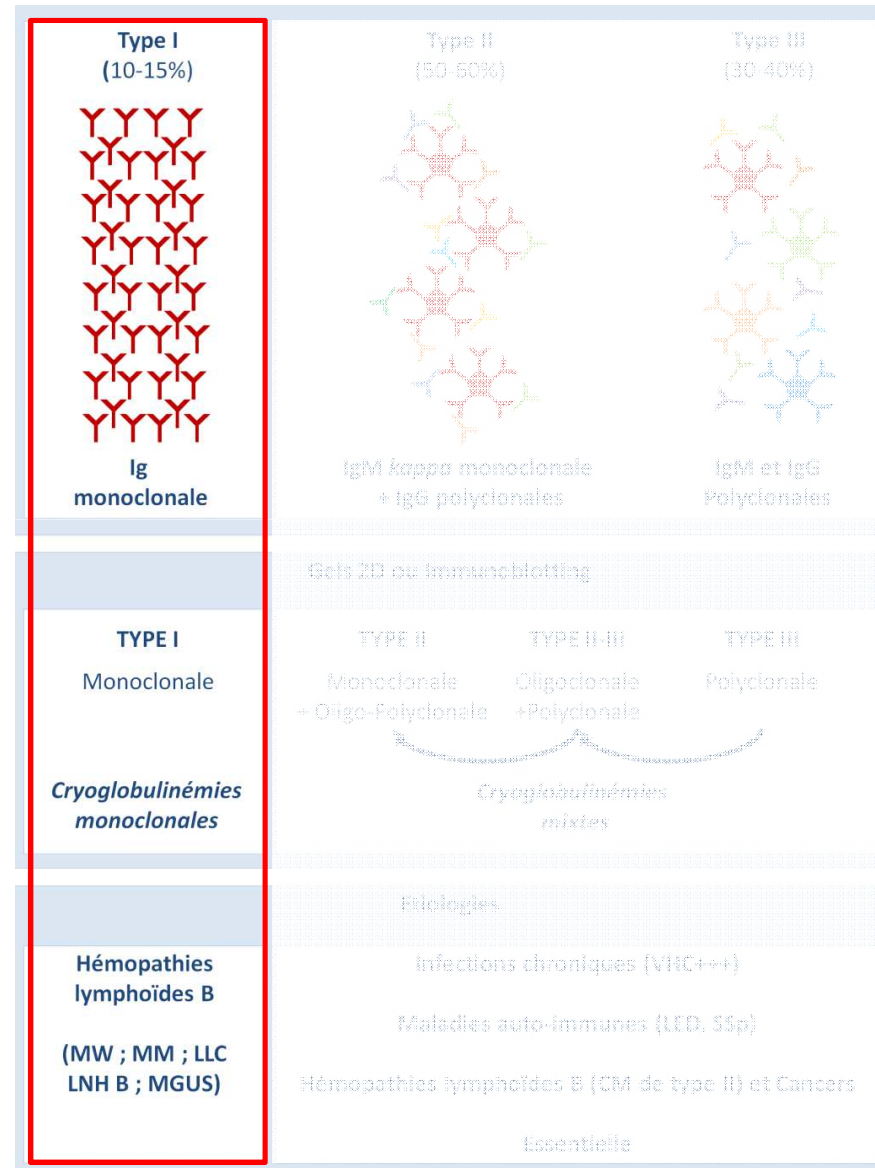
Phénomène biologique

15-30%

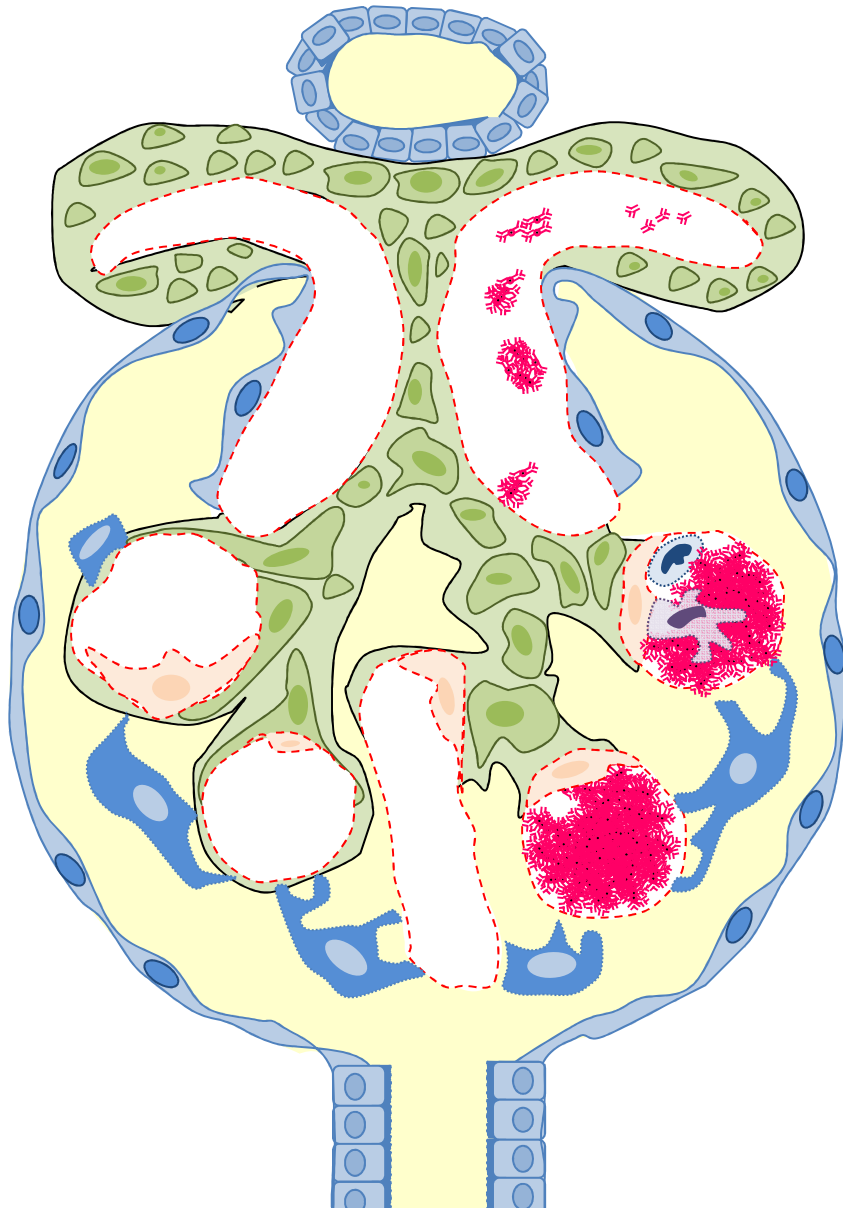
« Vascularite » cryoglobulinémique

Peau (50-85%)
SNP (25-45%)
Articulations (15-20%)

Rein (20-30%)

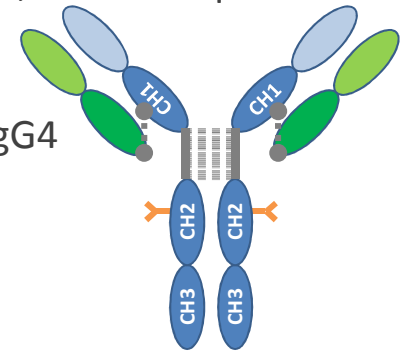


Du phénomène biologique à la maladie d'organe

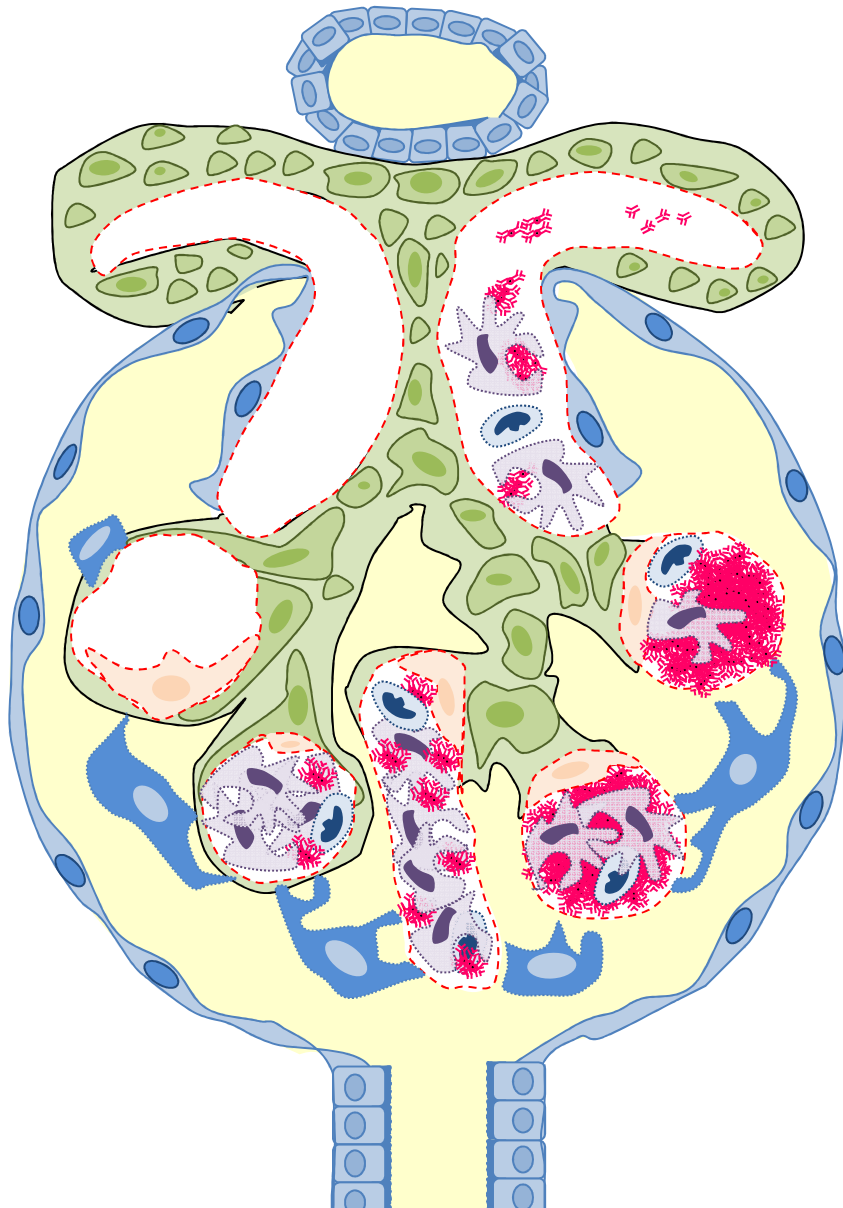


Formations de complexes immuns circulants et précipitation intra-capillaire

- Solubilité des protéines: T° , pH, force ionique
- Structure des Ig
 - IgM
 - IgG3 > IgG1 >> IgG2 >>>> IgG4

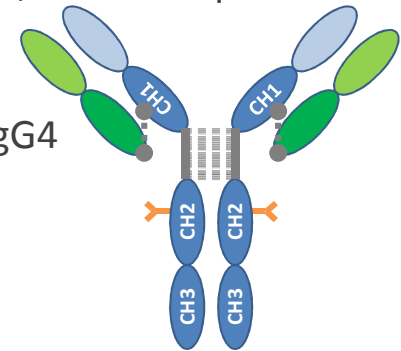


Du phénomène biologique à la maladie d'organe



Formations de complexes immuns circulants et précipitation intra-capillaire

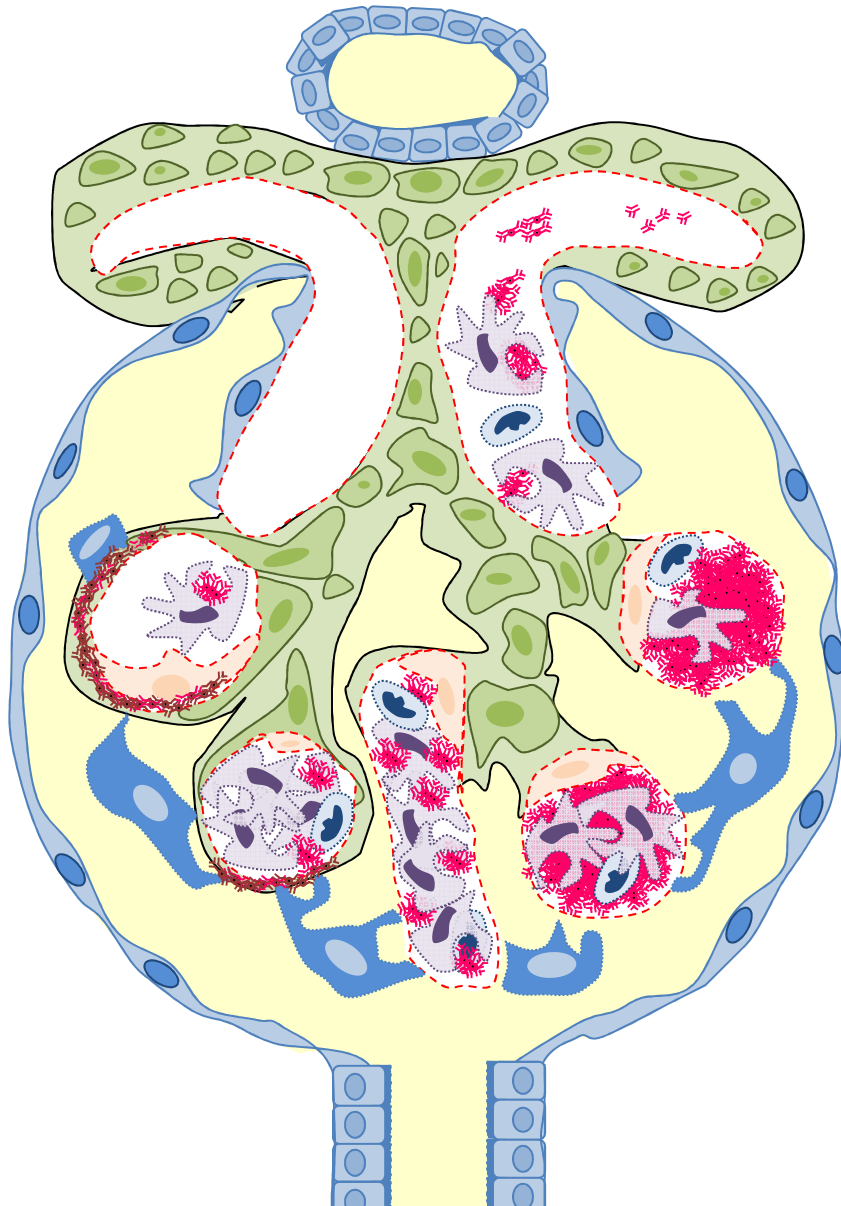
- Solubilité des protéines: T° , pH, force ionique
- Structure des Ig
 - IgM
 - $IgG3 > IgG1 \gg IgG2 \gg \gg IgG4$



Activation des cellules de l'immunité innée

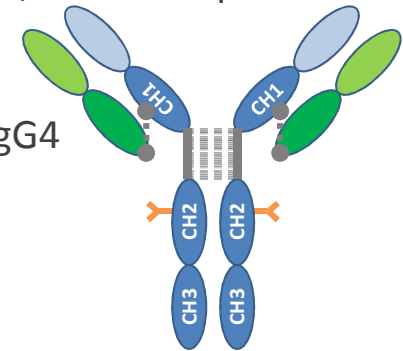
- Activation de la voie classique du complément
- Recrutement des cellules inflammatoires

Du phénomène biologique à la maladie d'organe



Formations de complexes immuns circulants et précipitation intra-capillaire

- Solubilité des protéines: T° , pH, force ionique
- Structure des Ig
 - IgM
 - IgG3 > IgG1 >> IgG2 >>>> IgG4



Activation des cellules de l'immunité innée

- Activation de la voie classique du complément
- Recrutement des cellules inflammatoires

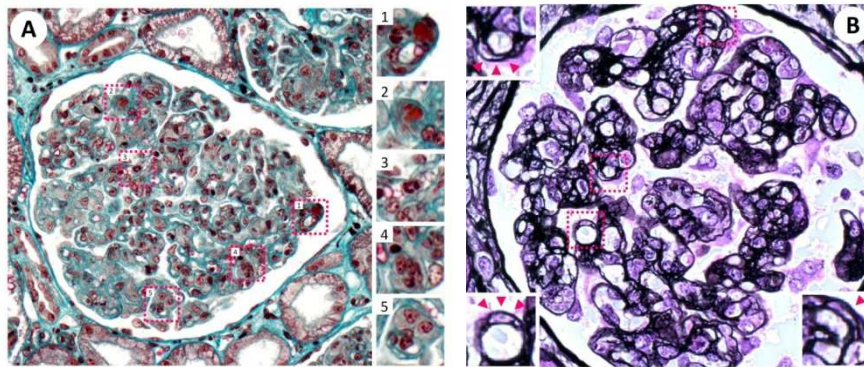
Clairance des dépôts immuns et réponse des cellules de la paroi glomérulaire

- RFcg / Phagocytose
- « Activation » des cellules mésangiales/épithéliales
 - Prolifération des cellules mésangiales
 - Synthèse de MEC: « cicatrisation »

Comment reconnaître une GN cryoglobulinémique monoclonale ?

Patients with monoclonal immune-complex GN
and monoclonal Ig glomerular deposits*
(n=58)

Typical monoclonal cryoglobulinemic GN** ?

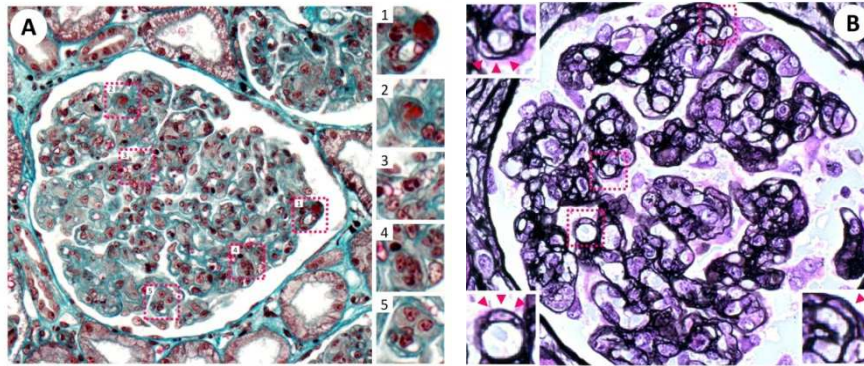


GNMP

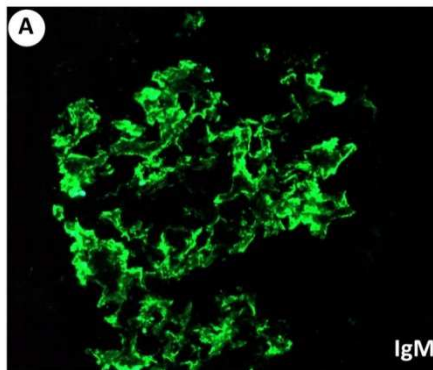
Comment reconnaître une GN cryoglobulinémique monoclonale ?

Patients with monoclonal immune-complex GN
and monoclonal Ig glomerular deposits*
(n=58)

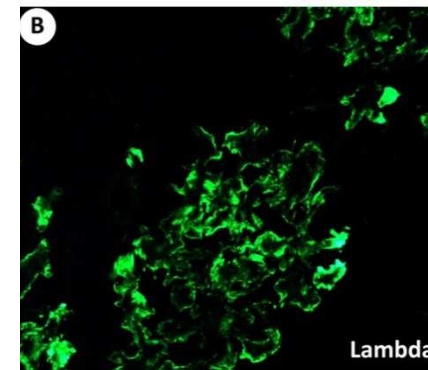
Typical monoclonal cryoglobulinemic GN** ?



GNMP



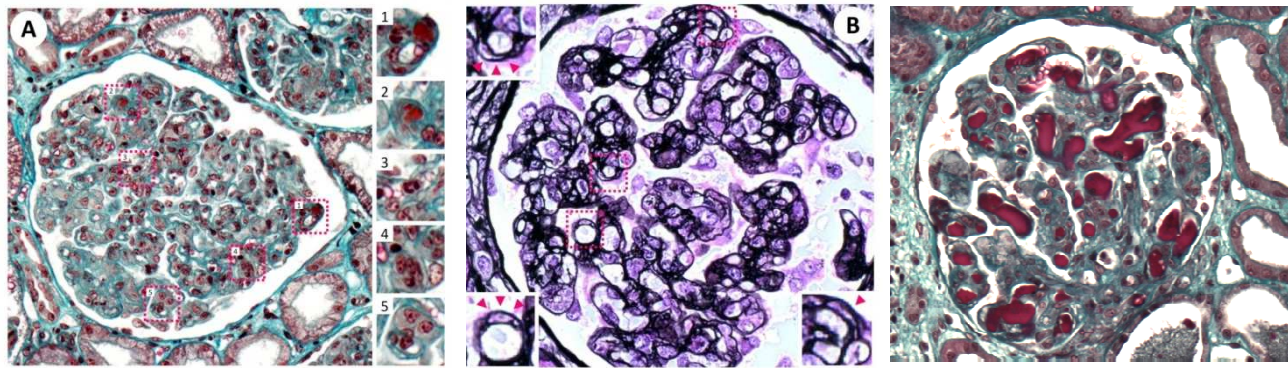
Monoclonale (monotypique)



Comment reconnaître une GN cryoglobulinémique monoclonale ?

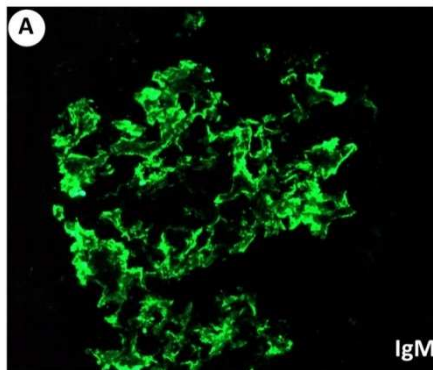
Patients with monoclonal immune-complex GN
and monoclonal Ig glomerular deposits*
(n=58)

Typical monoclonal cryoglobulinemic GN** ?

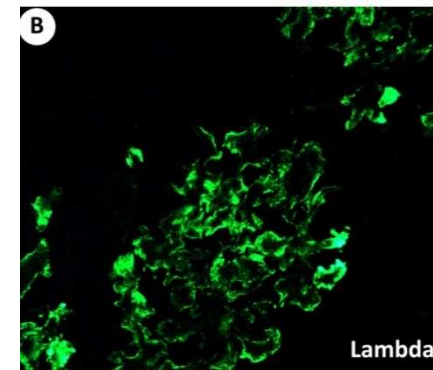


GNMP

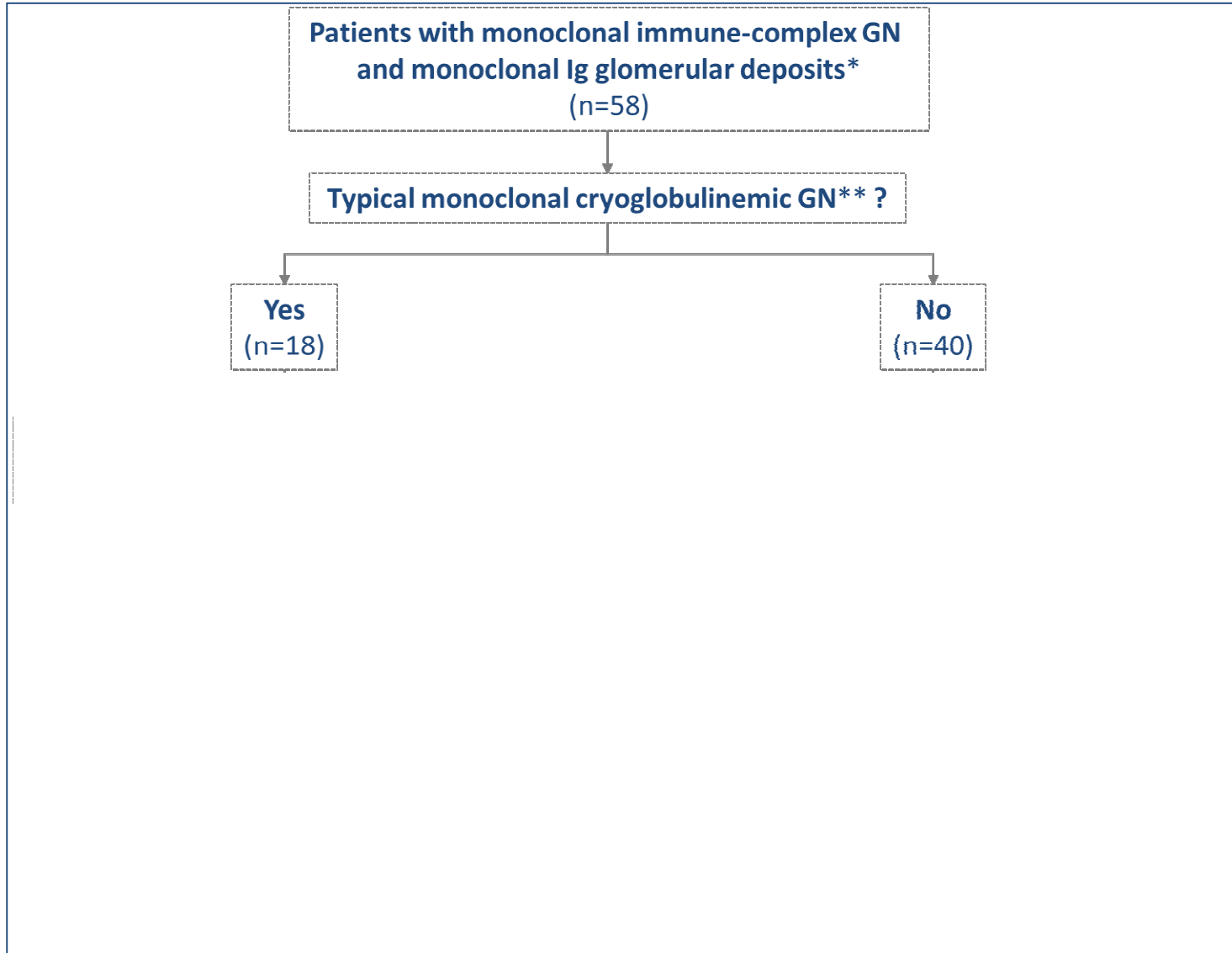
Cryoglobulinémique



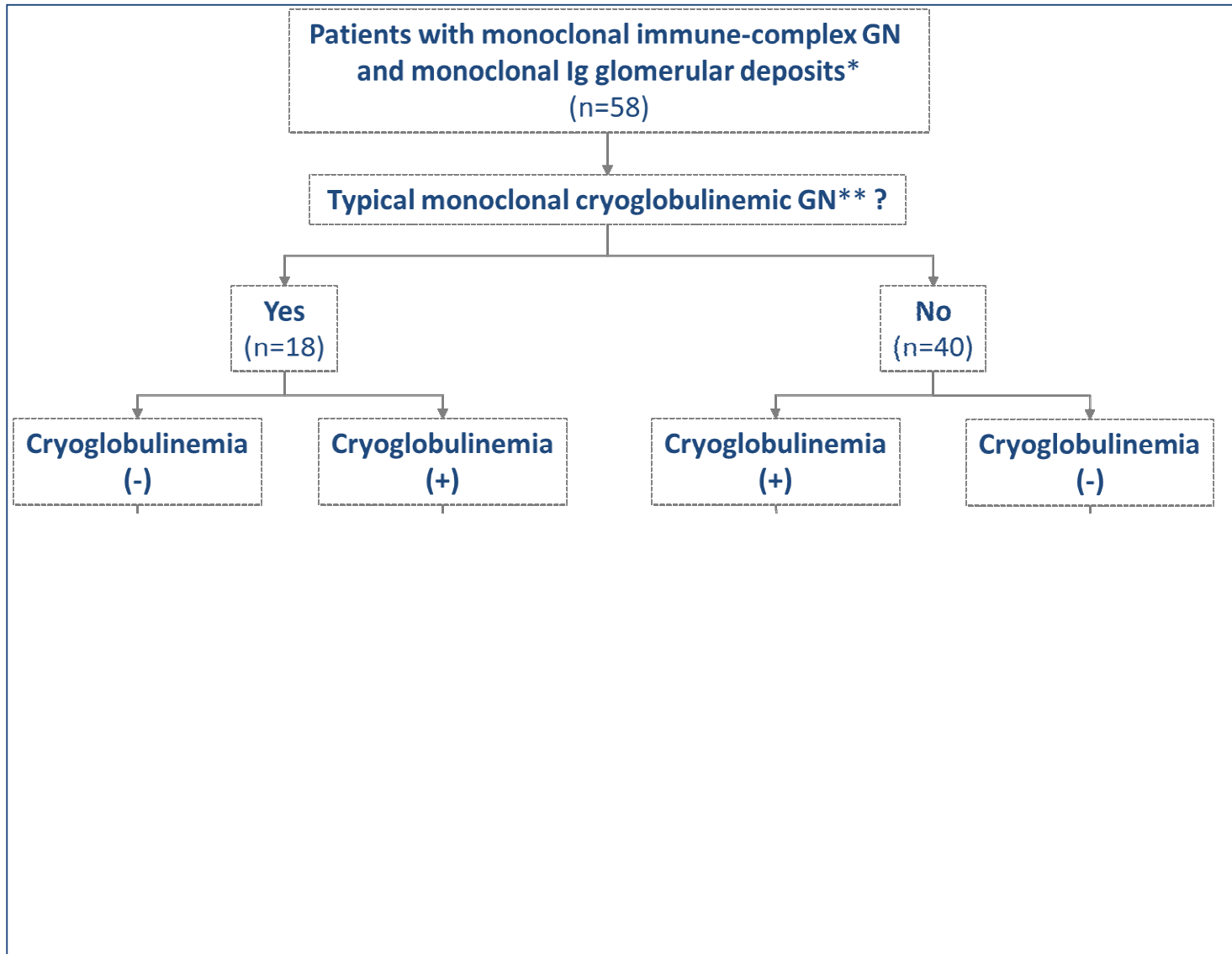
Monoclonale (monotypique)



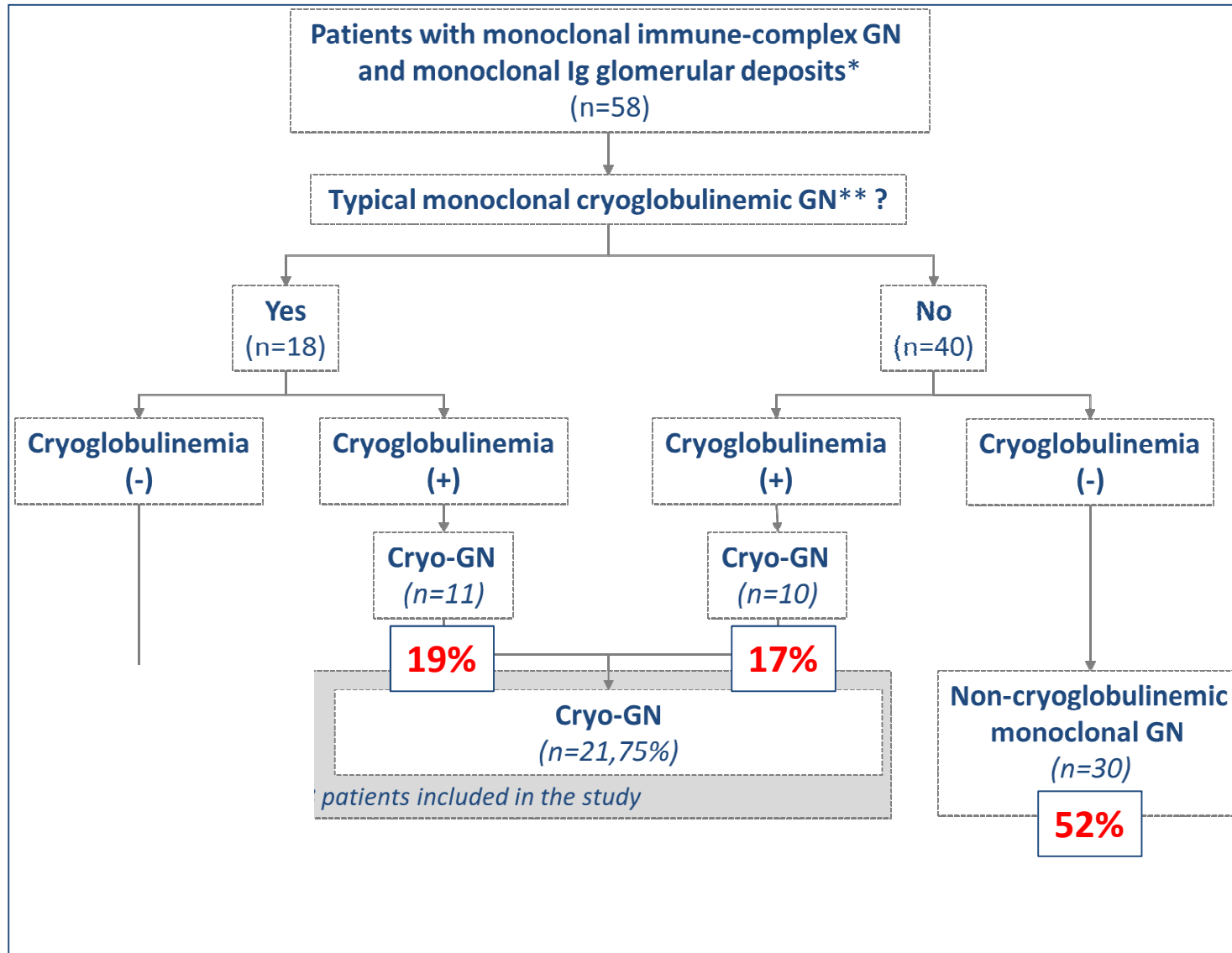
La positivité de la cryoglobulinémie est-elle indispensable ?



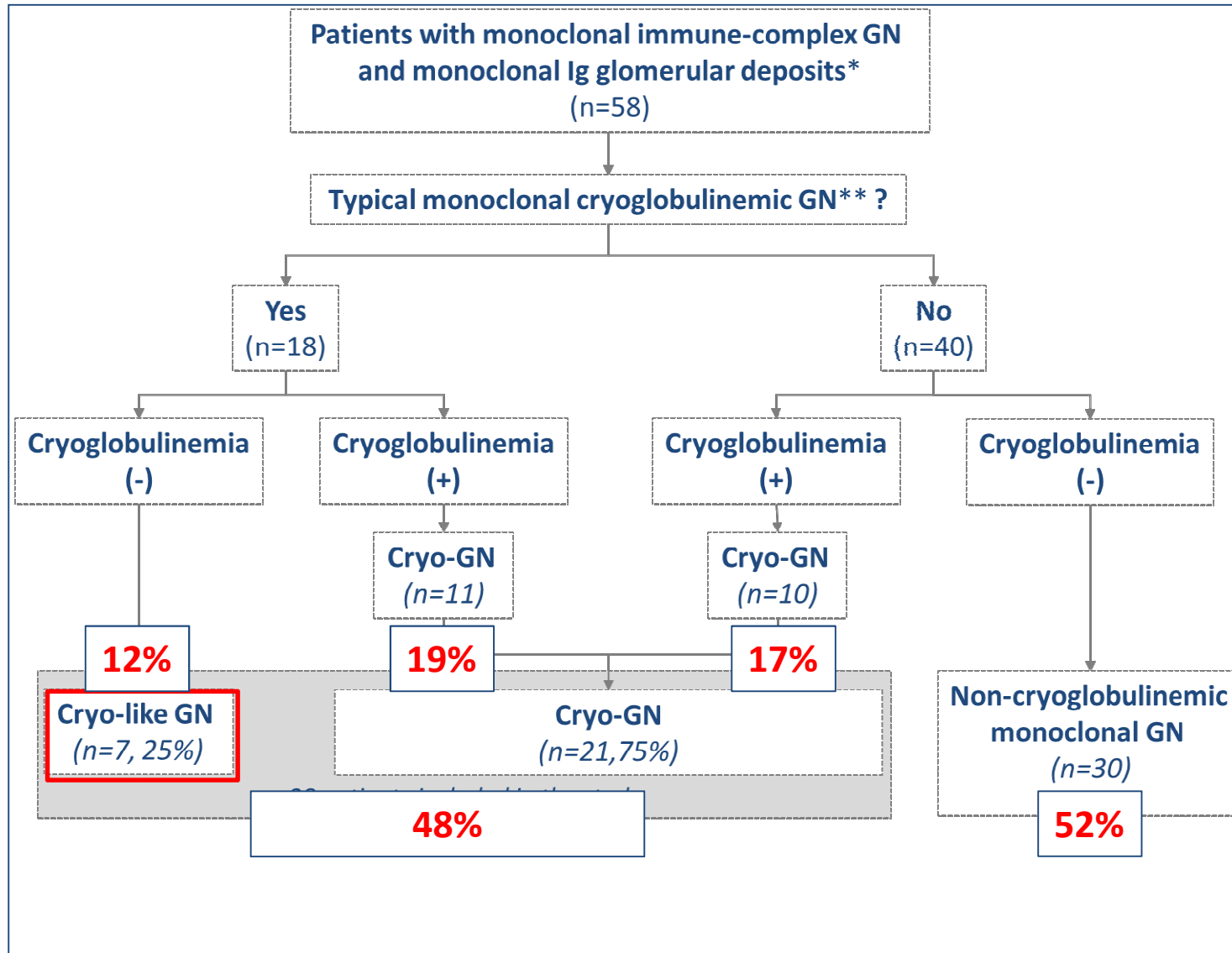
La positivité de la cryoglobulinémie est-elle indispensable ?



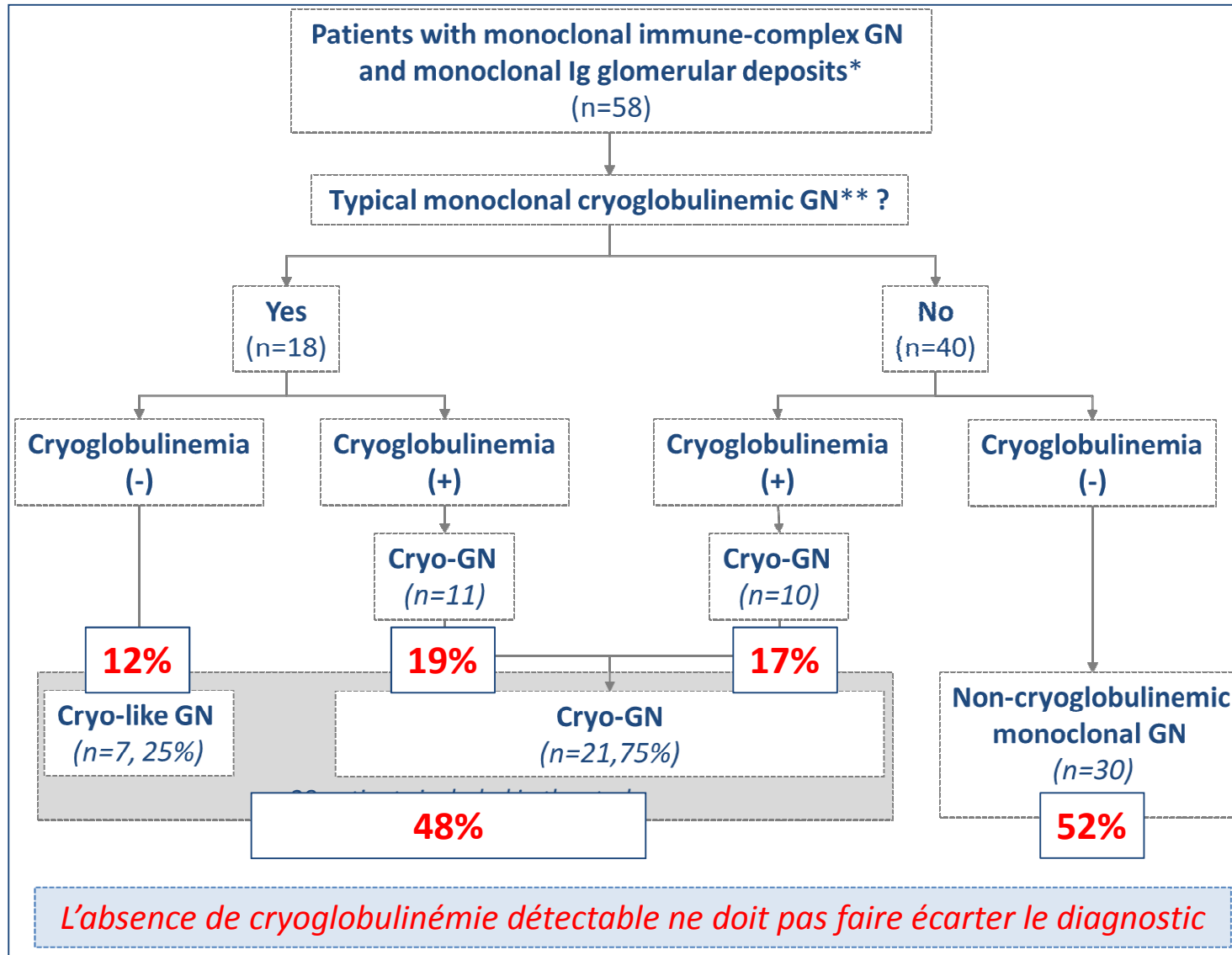
La positivité de la cryoglobulinémie est-elle indispensable ?



La positivité de la cryoglobulinémie est-elle indispensable ?



La positivité de la cryoglobulinémie est-elle indispensable ?



Quels éléments sont importants pour le diagnostic ?

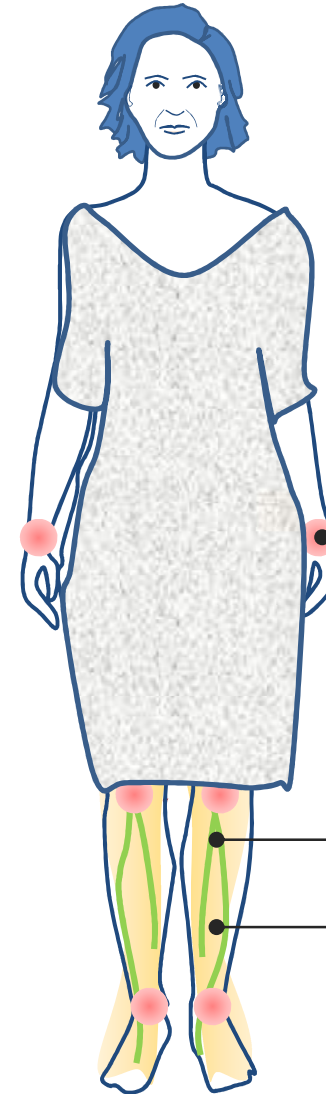
Données générales

- Femme	50%
- Age au diagnostic	58 ± 13

Données rénales

- HTA	86%
- OMI	71%
- Protéinurie	6 ± 5
- Hématurie	79%
- Syndrome néphrotique	68%
- Syndrome néphritique	21%
- Créatinine, µmol/l	249 ± 196
- DFG, mL/min/1.73 m ²	34 ± 22
- < 60 mL/min/1.73 m ²	89%
- Dialyse aiguë	14%

Signes extra-rénaux (43%)



AEG (21%)

HSMG/Adp (18%)

Articulations (14%)

SNP (18%)

Peau (43%)

SNC, Tube digestif, Cœur: rare (<5-10%)

Quels éléments sont importants pour le diagnostic ?

Données générales

- Femme	50%
- Age au diagnostic	58 ± 13

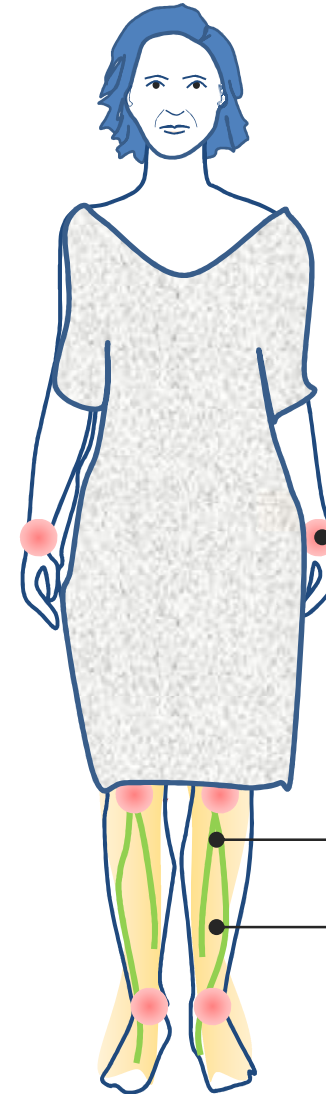
Données rénales

- HTA	86%
- OMI	71%
- Protéinurie	6 ± 5
- Hématurie	79%
- Syndrome néphrotique	68%
- Syndrome néphritique	21%
- Créatinine, µmol/l	249 ± 196
- DFG, mL/min/1.73 m ²	34 ± 22
- < 60 mL/min/1.73 m ²	89%
- Dialyse aiguë	14%

Données immunologiques

-Hypocomplémentémie	67%
- Pic monoclonal	96%
- IgG/IgM	55 vs 45%
- kappa/lambda	60 vs 40%
- Cryoglobulinémie détectable	75%
- BJ	33%

Signes extra-rénaux (43%)



AEG (21%)

HSMG/Adp (18%)

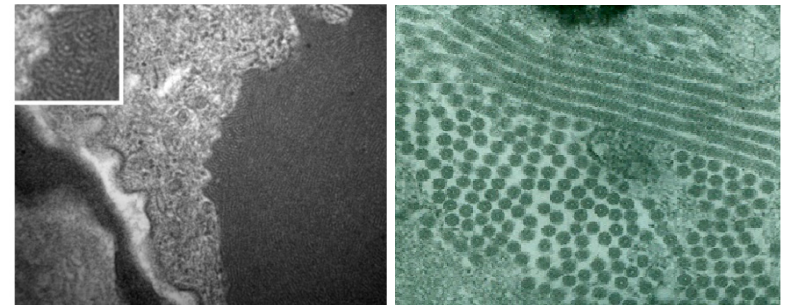
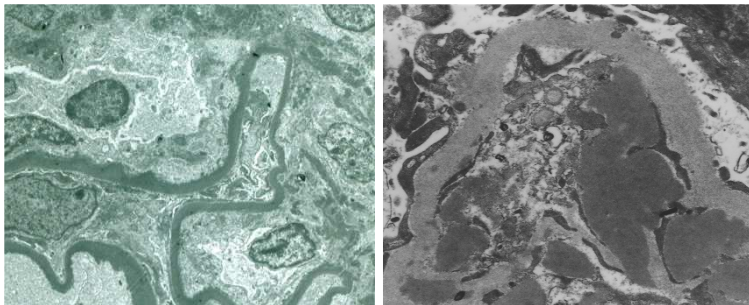
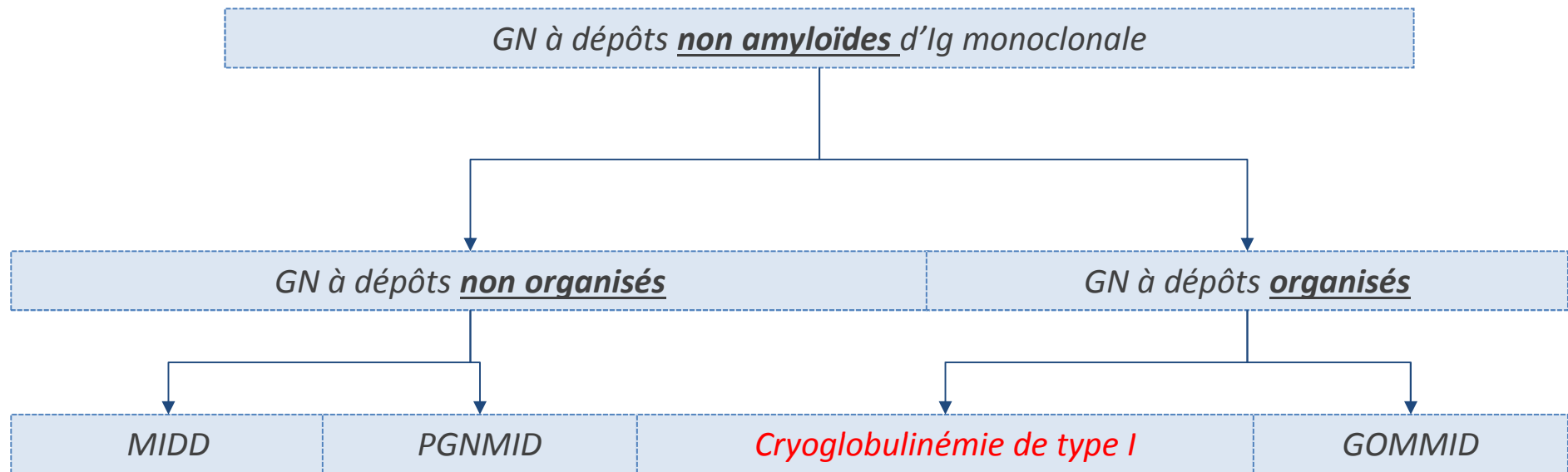
Articulations (14%)

SNP (18%)

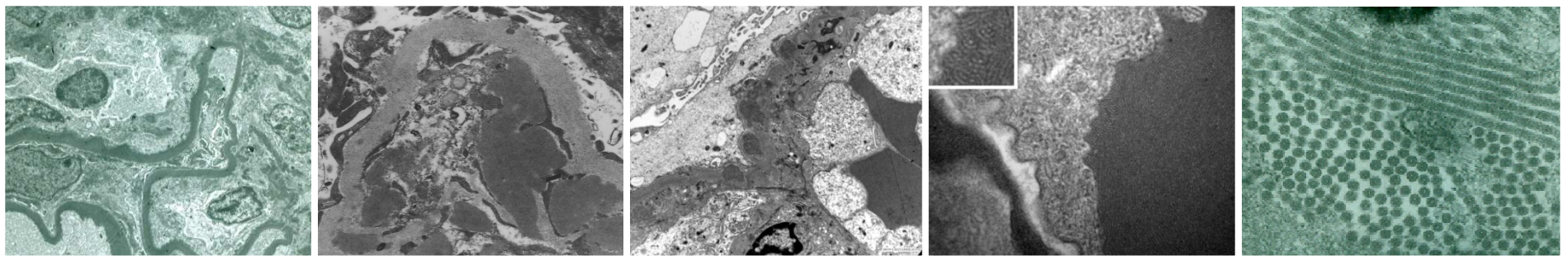
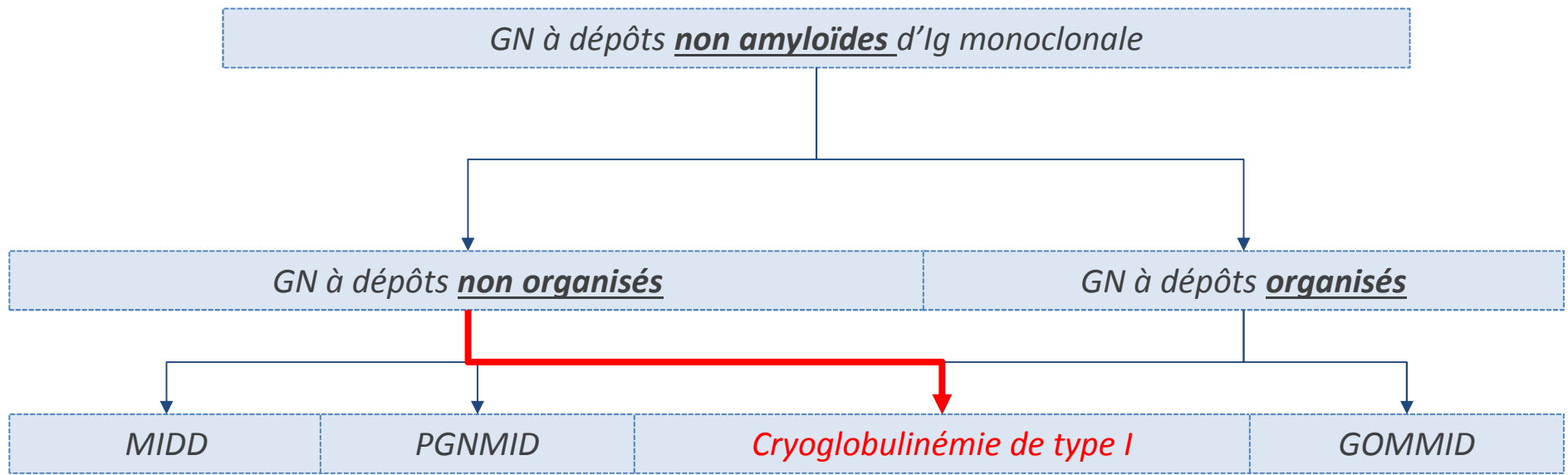
Peau (43%)

SNC, Tube digestif, Cœur: rare (<5-10%)

Etude en ME: organisation des dépôts ?



Etude en ME: organisation des dépôts ?



1/3

2/3

Intérêt du diagnostic différentiel ?

	PGNMID	GN CRYO DE TYPE I	GOMMID
Présentation au diagnostic: Syndrome glomérulaire Pu, Hu, HTA et IRA/IRC			
- signes extra-rénaux	rares	+++	rares
- hypocomplémentémie	30%	60%	30%
Aspect en microscopie optique: GNMP; GN endocapillaire; GN mésangioproliférative			
- dépôts	mésangiaux et pariétaux (endombx et extrambx)	mésangiaux et pariétaux endomembraneux	mésangiaux et pariétaux extramembraneux
- thrombi intra-capillaires	-	+	-
Aspect en microscopie à fluorescence			
- IgG/M/A	IgG >>> IgM voire IgA	IgG > IgM >>> IgA	IgG
- sous-classe d'IgG	IgG3 >> IgG1 >>> IgG2	IgG3, IgG1 >>> IgG2, IgG4	IgG1 > IgG2 > IgG3
Aspect des dépôts en microscopie électronique			
- organisés	non	oui (2/3) >> non (1/3)	oui
Causes			
	MGUS >>> hémopathie	Hémopathie >> MGUS	LLC >> autres

Causes des GN cryoglobulinémiques de type I

- Hémopathie maligne	64%
- MM	39%
- LNH de bas grade	28%
- Maladie de Waldenström	22%
- LLC	11%
- MGUS	36%

Scanner TAP
Myélogramme ± BOM
Phénotypage & Clonalité lymphocytaire (sang/moëlle)
TEP-scanner

Quel traitement ?

Traitements administrés	
- Patients avec une hémopathie caractérisée	
- CTC	89%
- ALK	67%
- RTX	50%
- Fludarabine	28%
- BTZ (+RVD/TLD)	33%
- Patients « MGRS »	
- pas de TTT	30%
- CTC seuls ou en association	10% vs 60%
- ALK	20%
- RTX	60%

Evolution	
- Durée du suivi (mois)	44 ± 28
- Réponse hématologique initiale	>90%
- Rechutes	24 ± 13
- hémopathies ou MGRS	60%
- rechute rénale	94%
- Complications	
- MGRS => Hémopathie	0%
- Infections	32%
- Décès	7%

Quel traitement ?

Traitements administrés	
- Patients avec une hémopathie caractérisée	
- CTC	89%
- ALK	67%
- RTX	50%
- Fludarabine	28%
- BTZ (+RVD/TLD)	33%
- Patients « MGRS »	
- pas de TTT	30%
- CTC seuls ou en association	10% vs 60%
- ALK	20%
- RTX	60%

Evolution	
- Durée du suivi (mois)	44 ± 28
- Réponse hématologique initiale	>90%
- Rechutes	24 ± 13
- hémopathies ou MGRS	60%
- rechute rénale	94%
- Complications	
- MGRS => Hémopathie	0%
- Infections	32%
- Décès	7%

Evolution rénale	
- DFG, ml/mn/1.73m ²	67 ± 24
- Pu > 0.5 g/j	36%
- Hu(+)	22%
- Rémission rénale	
- Rémission C/P	61%
- IRCT	29%

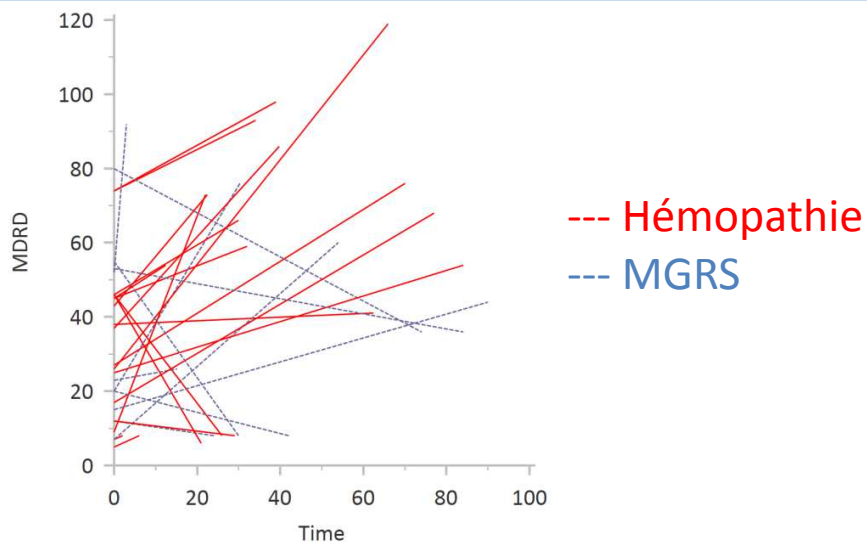
Quel traitement ?

Traitements administrés

- Patients avec une hémopathie caractérisée	
- CTC	89%
- ALK	67%
- RTX	50%
- Fludarabine	28%
- BTZ (+RVD/TLD)	33%
- Patients « MGRS »	
- pas de TTT	30%
- CTC seuls ou en association	10% vs 60%
- ALK	20%
- RTX	60%

Evolution

- Durée du suivi (mois)	44 ± 28
- Réponse hématologique initiale	>90%
- Rechutes	24 ± 13
- hémopathies ou MGRS	60%
- rechute rénale	94%
- Complications	
- MGRS => Hémopathie	0%
- Infections	32%
- Décès	7%



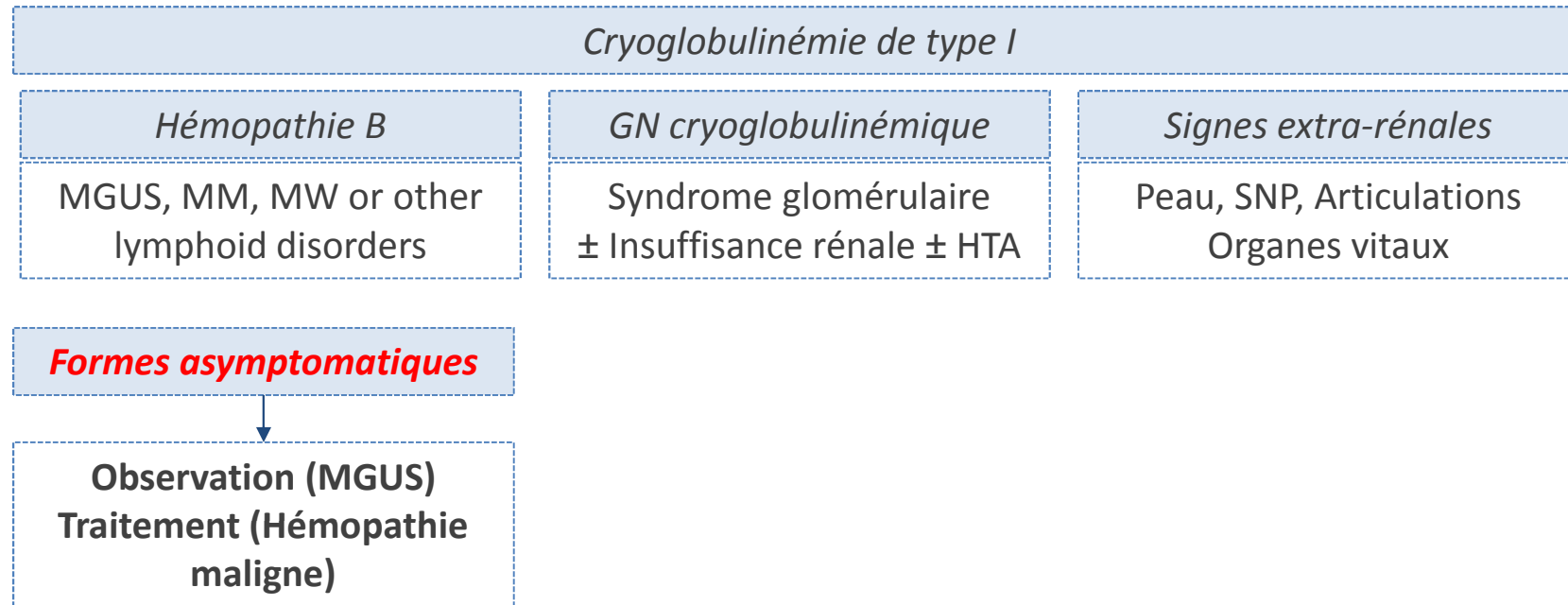
Evolution rénale

- DFG, ml/mn/1.73m ²	67 ± 24
- Pu > 0.5 g/j	36%
- Hu(+)	22%
- Rémission rénale	
- Rémission C/P	61%
- IRCT	29%

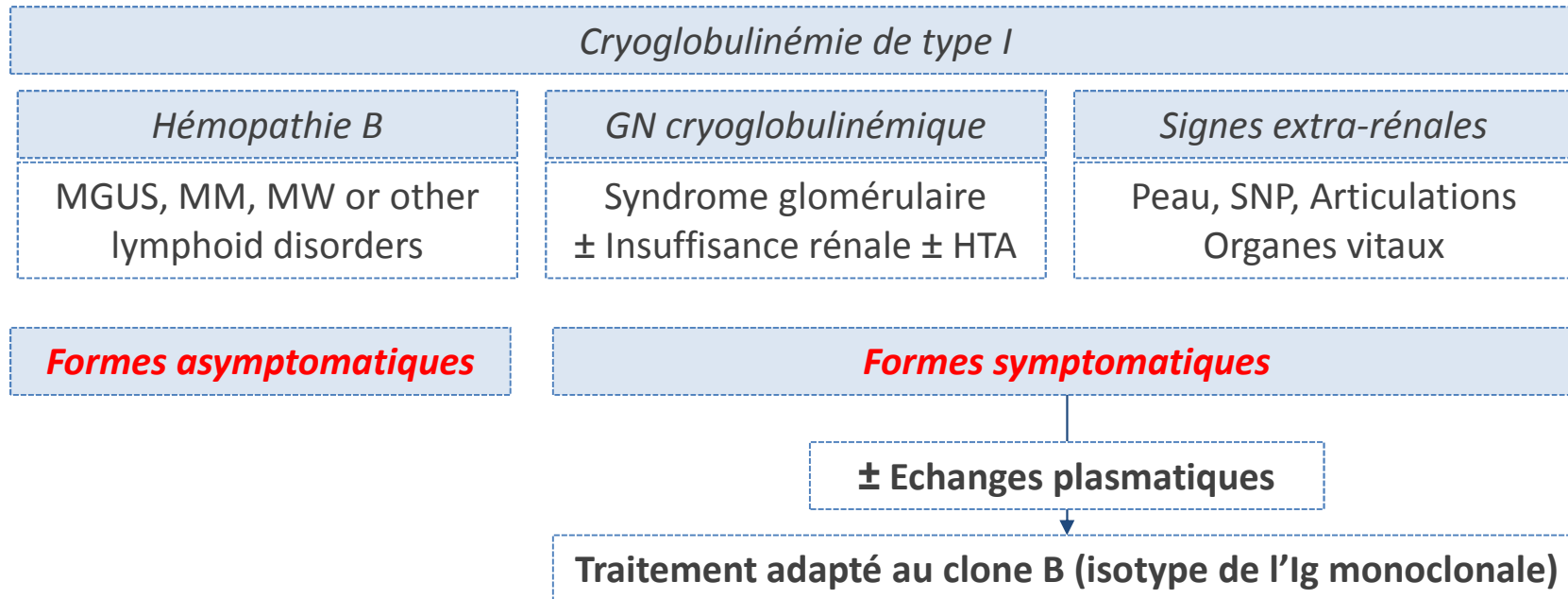
Adapter le traitement à la cause et au clone

<i>Cryoglobulinémie de type I</i>		
<i>Hémopathie B</i>	<i>GN cryoglobulinémique</i>	<i>Signes extra-rénales</i>
MGUS, MM, MW or other lymphoid disorders	Syndrome glomérulaire ± Insuffisance rénale ± HTA	Peau, SNP, Articulations Organes vitaux

Adapter le traitement à la cause et au clone

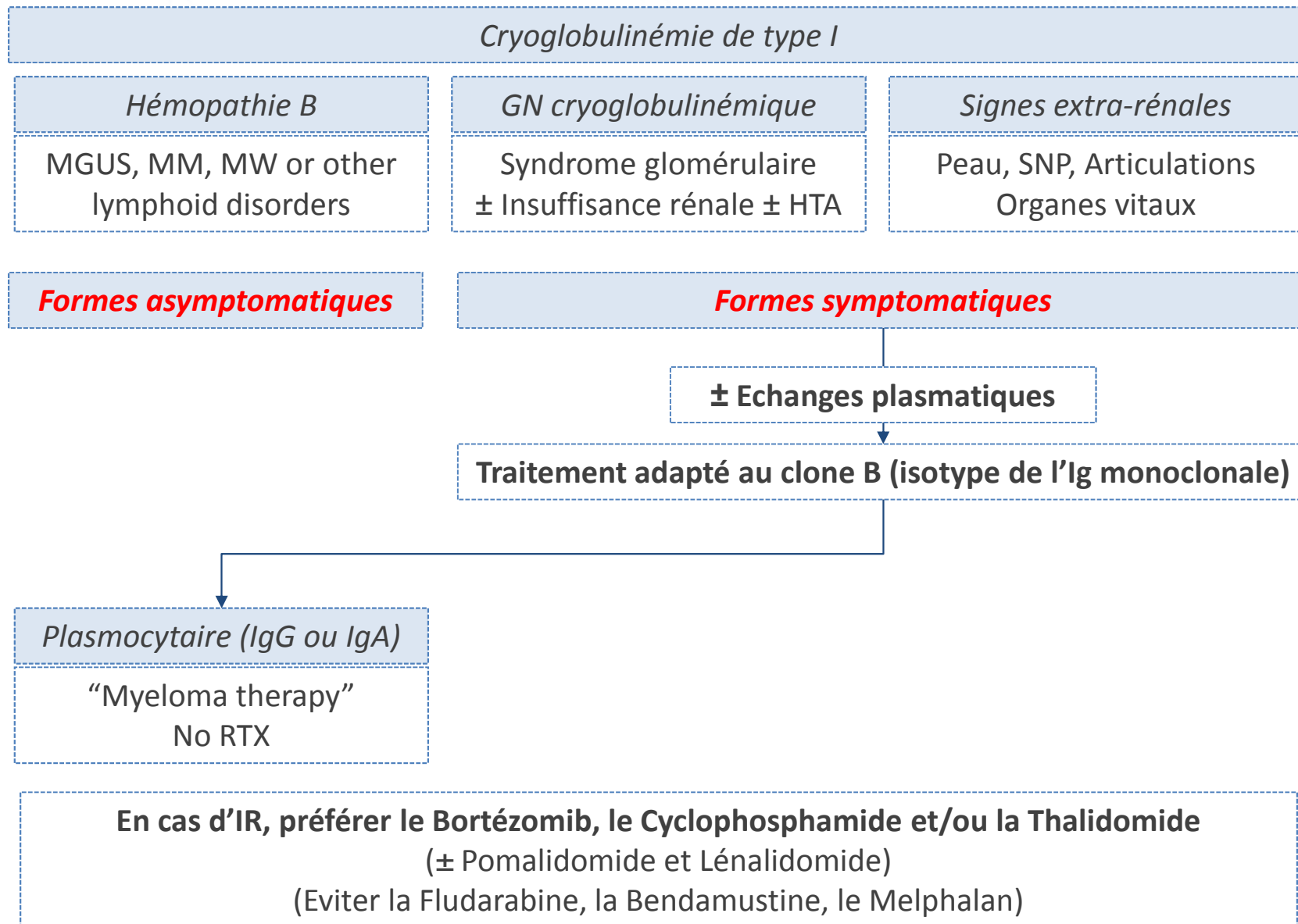


Adapter le traitement à la cause et au clone

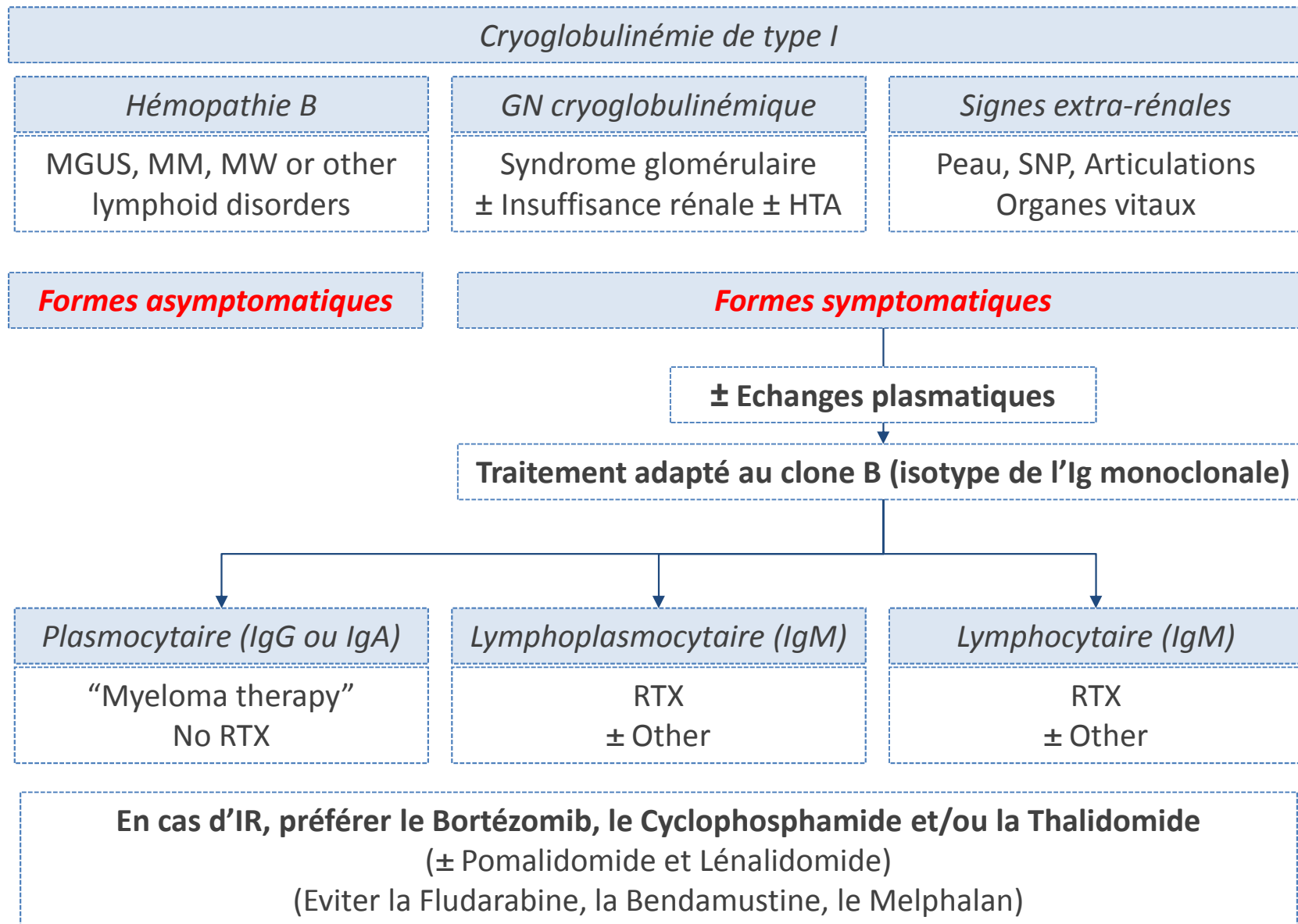


En cas d'IR, préférer le Bortézomib, le Cyclophosphamide et/ou la Thalidomide
(± Pomalidomide et Lénalidomide)
(Eviter la Fludarabine, la Bendamustine, le Melphalan)

Adapter le traitement à la cause et au clone



Adapter le traitement à la cause et au clone



Quelques messages clés ?



Cryoglobulinémie monoclonale symptomatique = entité rare

Atteinte rénale = 20- 30% des cas

GN à dépôts monotypiques non amyloïdes d'Ig monoclonale

MIDD

GN cryo de type I

PGNMID

GOMMID

Éléments d'orientation vers une GN cryoglobulinémique monoclonale ?

Cryoglobulinémie détectablemais > 25% de « faux-négatifs »

Signes extra-rénaux mais absents dans 60% des cas

Hypocomplémentémiemais 33% de complément N

Aspect histologique typique en MO/IF.....mais 60% uniquement

Organisation des dépôts en ME mais 33% dépôts non organisés

Exhaustivité du bilan étiologique: Hémopathie maligne (60%) vs MGUS (40%)

Répéter la recherche d'une cryoglobulinémie

BR: Etude en IF, sous-classes d'IgG et étude en ME

Scanner TAP; MG +/- BOM; phénotypage/clonalité lymphocytaire; TEP-scanner

Quel traitement ?

Schéma adapté à la cause et au clone +++

Remerciements

Anatomopathologistes

Dominique Nochy (HEGP)

Marion Rabant (Necker), Laure-Hélène Noël (Necker)

Jean-Michel Goujon et Alexia Rinsant (Poitiers)

Cliniciens

Frank Bridoux, Florent Plasse, Vincent Javaugue (Poitiers)

Alexandre Karras, Eric Thervet, Christian Jacquot (HEGP)

Dominique Joly, Bertrand Knebelmann, Aude Servais, Aurélie

Hummel, Marie-Alexandra Alyanakian (Necker)

Valérie Caudwell (Evry); Luc Moulonguet (Ambroise Paré);

Martine Uzan (Poissy); Philippe Blanche (Cochin)