

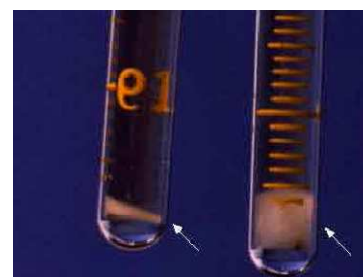
Glomérulopathies :
Aspects physiopathologiques & thérapeutiques
Séminaire national de Néphrologie – Gressy, Juin 2016

Vascularite cryoglobulinémique

Dominique Chauveau
Département de Néphrologie
CHU Rangueil – Toulouse

Cryoglobuline

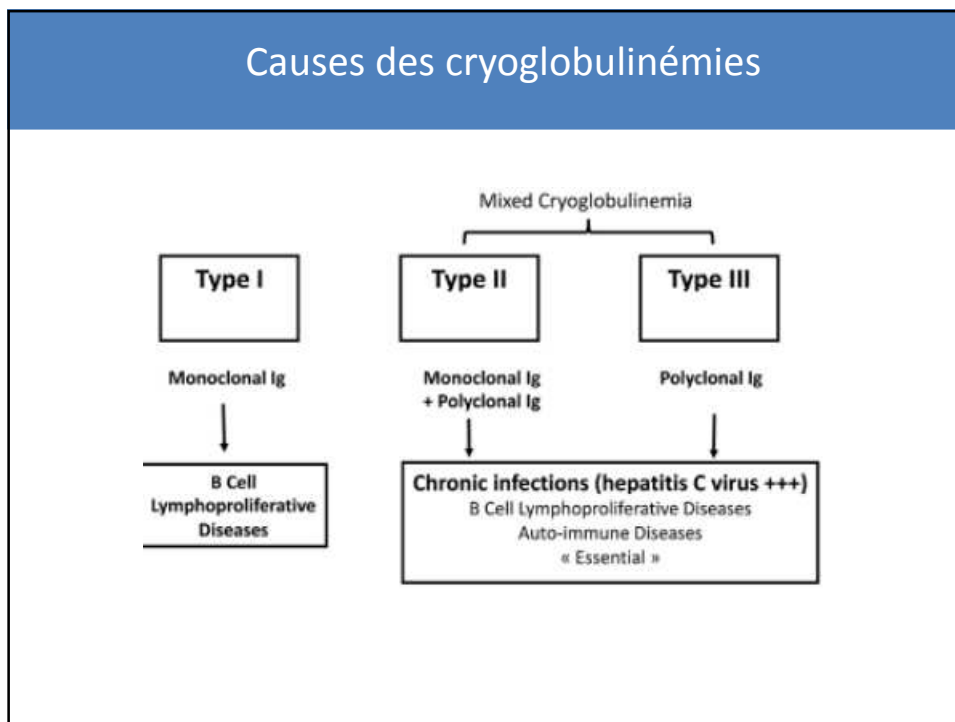
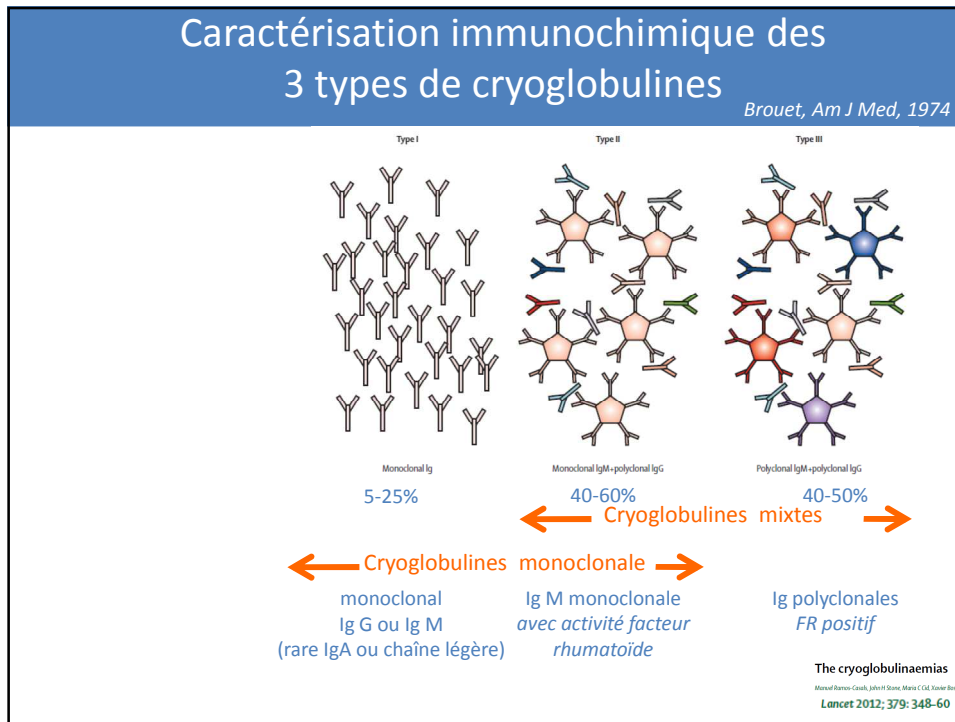
- Définition = Ig circulante qui précipite lorsque le sérum est refroidi et se resolubilise au réchauffement
- Détection
 - Transfert et centrifugation à 37°C
 - Sérum à 4°C x 7-10 j → précipitation
 - Réchauffement à 37°C → dissolution
- Caractérisation
 - *Quantitatif* :
 - isolement = centrifugation à 4°C → cryocrite
 - significatif si > 0,05 g/L à 2 examens successifs
 - *Structure* :
 - isolement, lavage & resolubilisation à 37
 - puis diffusion et précipitation (identifie chaînes lourdes et légères)



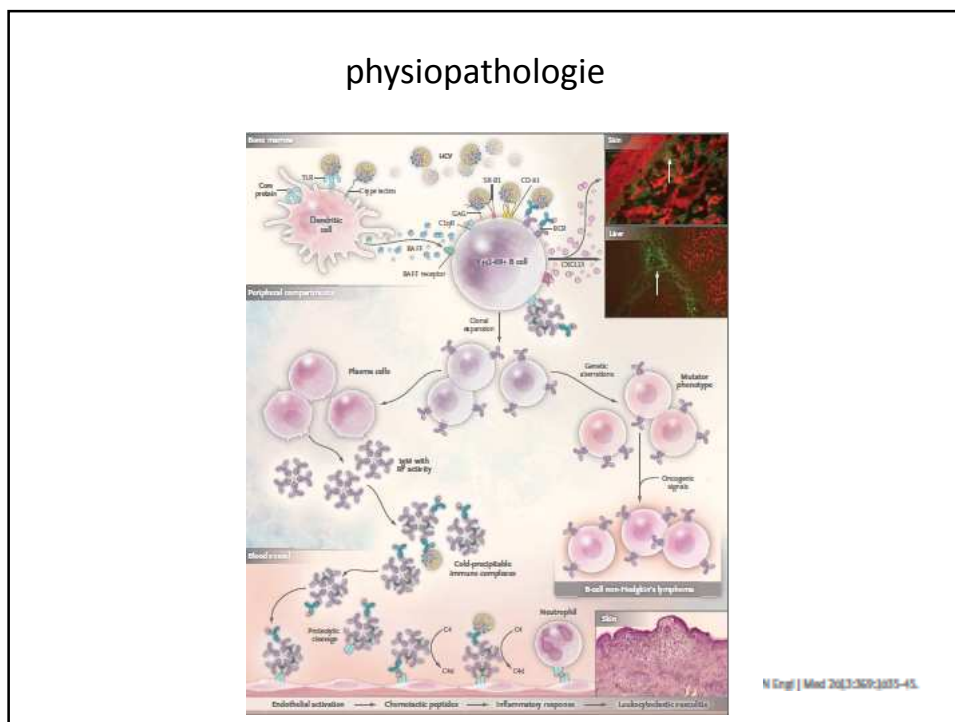
J3 J10

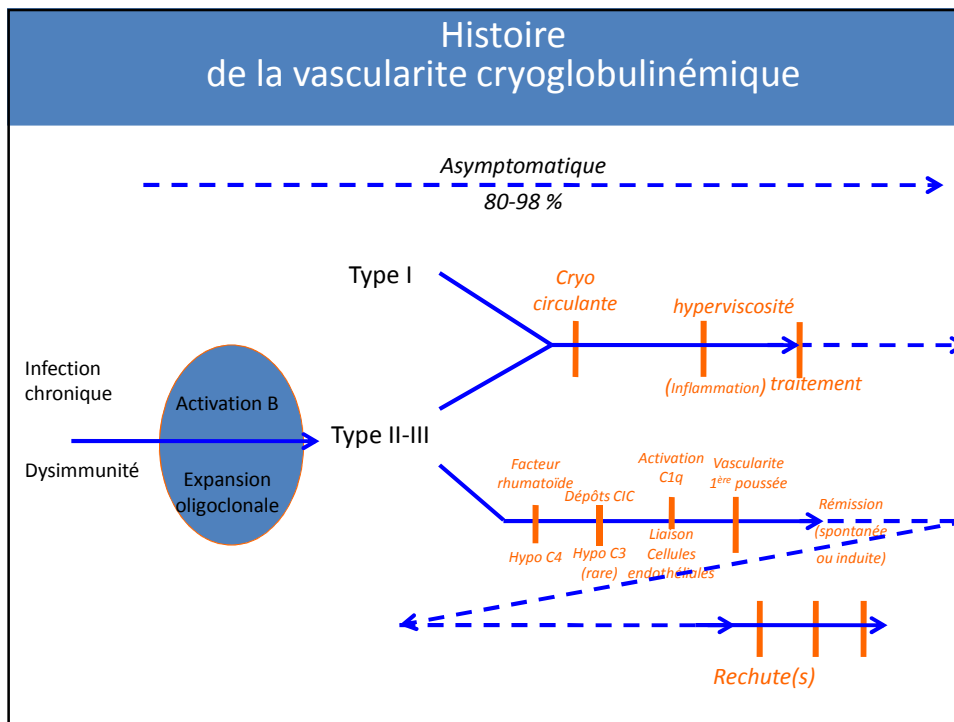
- Au labo
- IF/IEP Se = 54% /28%
 - Immunoblot Se/SP 98%
 - Autres tests :
 - C4 et CH50% bas (hypo C3 transitoire)
 - Pic monoclonal
 - FR
 - Impact sur hémogramme

Un dépistage négatif n'exclut pas le diagnostic



Causes des cryoglobulinémies			
Ramos-Casals, Lancet, 2012 – Plaisier JASN 2016			
	Fréquent	Rare	Exceptionnel
INFECTIONS 85 % (30-99 %)	HCV (≈ 70 %)	HIV – HBV	<i>Streptocoque, Brucella, Coxiella, Chlamydia, endocardite M. tuberculosis</i> HAV, CMV, parvoV, EBV, hantaV, chikungunya V vaccin influenza, plasmodium, amibiase, toxoplasmose
AUTRES (10 %) MAI (30 %)	Sjögren (22 %)	LED – PR	Sclérodermie, SAPL, myosites, maladie de Still, PAN , vascularite-ANCA+, hépatite AI
Hémopathie (23 %)	LNH B Zone marginale, cellules du manteau, B bas grade (15%)	Waldenström Myélome	Hodgkin, LLC, LMC, myélodysplasie – CHC, cancer bronchique, cancer rénal, ...
Autres		MGUS Cirrhose alcool	BCG intra-vésical, Exacerbation : co-trimoxazole, IFN-α, cocaïne
Essentielle (47 %)			





Syndrome d'hyperviscosité

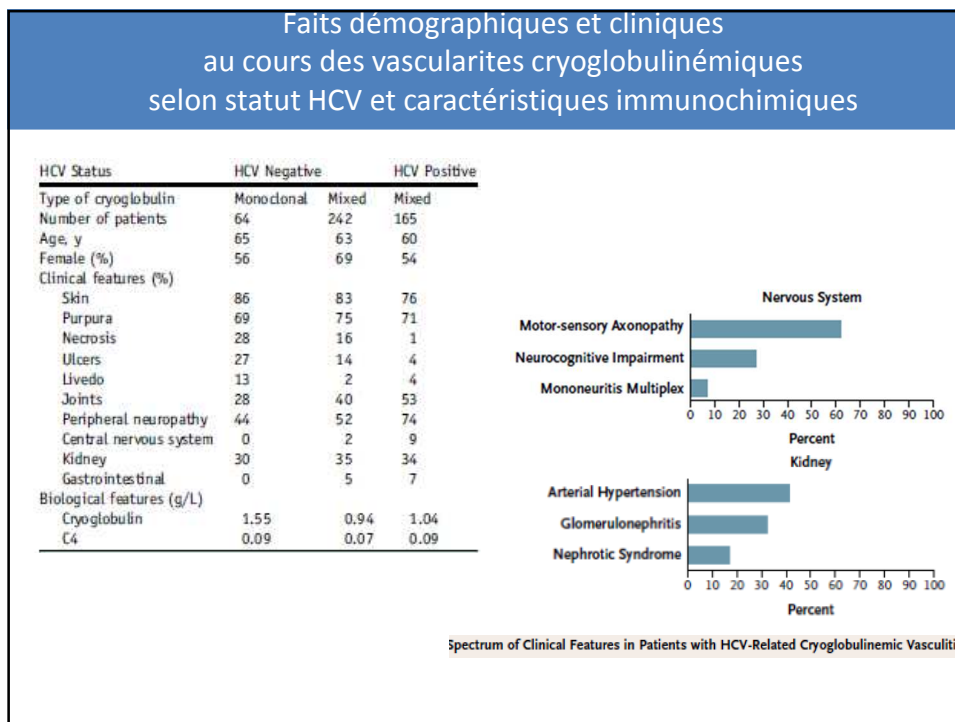
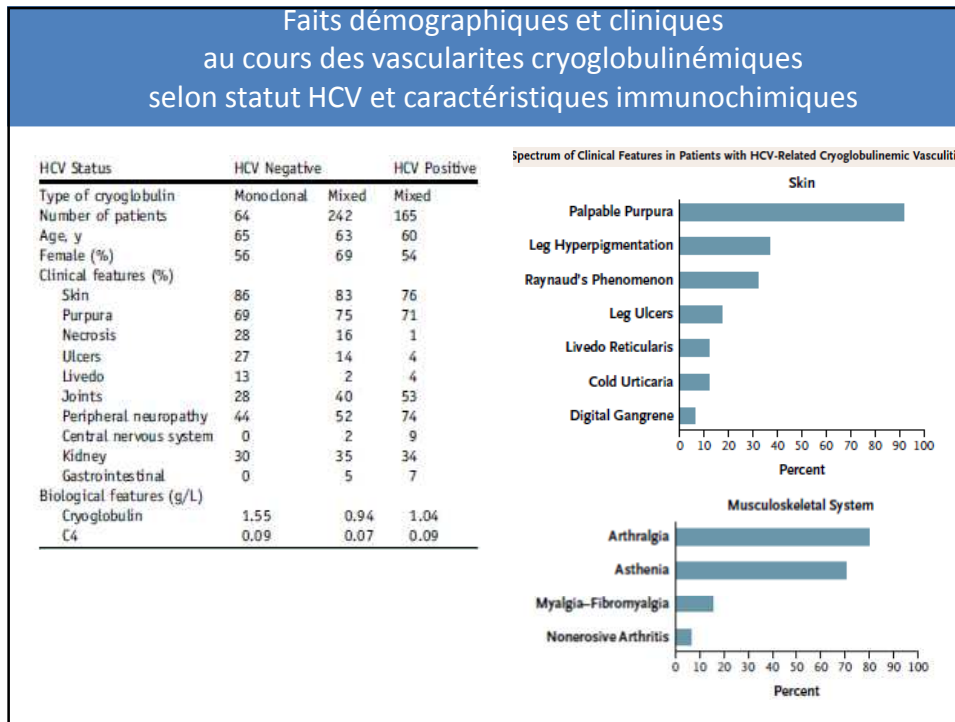
- Clinique
 - Neuro : céphalées, confusion
 - OPH : vision trouble ou déficitaire
 - ORL : épistaxis, perte d'audition
 - Peau : Raynaud, acrosyndrome, hématomes sous cutanés, nécrose distale
 - IRRP, rare
- Diagnostic = FO (hémorragies) ou viscosité > 4 centipoise
- Cause = cryo type I (97%)
- Traitement = aphérèse (vs. albumine)

Faits démographiques et cliniques au cours des vascularites cryoglobulinémiques

Manifestations fréquentes et bénignes

Symptômes	Prévalence (%)
Asthénie	80-90
Acrosyndrome/Raynaud	60
Syndrome sec	20-40

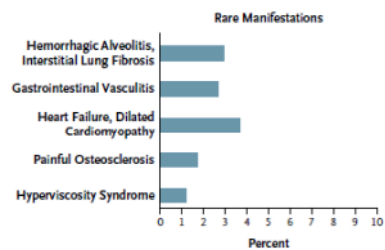




Faits démographiques et cliniques au cours des vascularites cryoglobulinémiques

Manifestations rares (< 10%) et graves

Organe cible	Symptômes
Poumon	Pleurésie, hémorragie alvéolaire, fibrose interstitielle,
Cœur	Maladie mitrale, coronarite, péricardite, insuf cardiaque
SNC	AVC, comitalité, trouble cognitif



Diagnostic

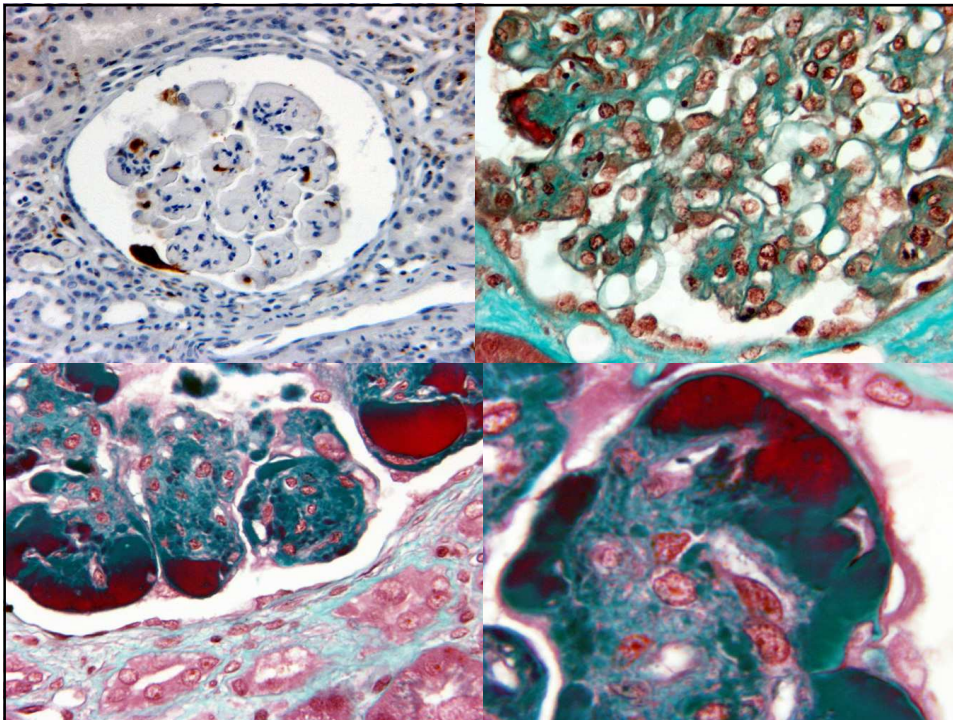
1. Clinique : atteinte d'organe typique (peau / rein / nerf)
2. Anaph/IF
 - Obstruction protéique ('thrombi' hyalin)
 - Vascularite des petits/moyens vaisseaux
3. Immunologie
 Cryo circulante
 et ses conséquences : hypo C4 et FR à titre élevé
 (abaissement transitoire du C3)

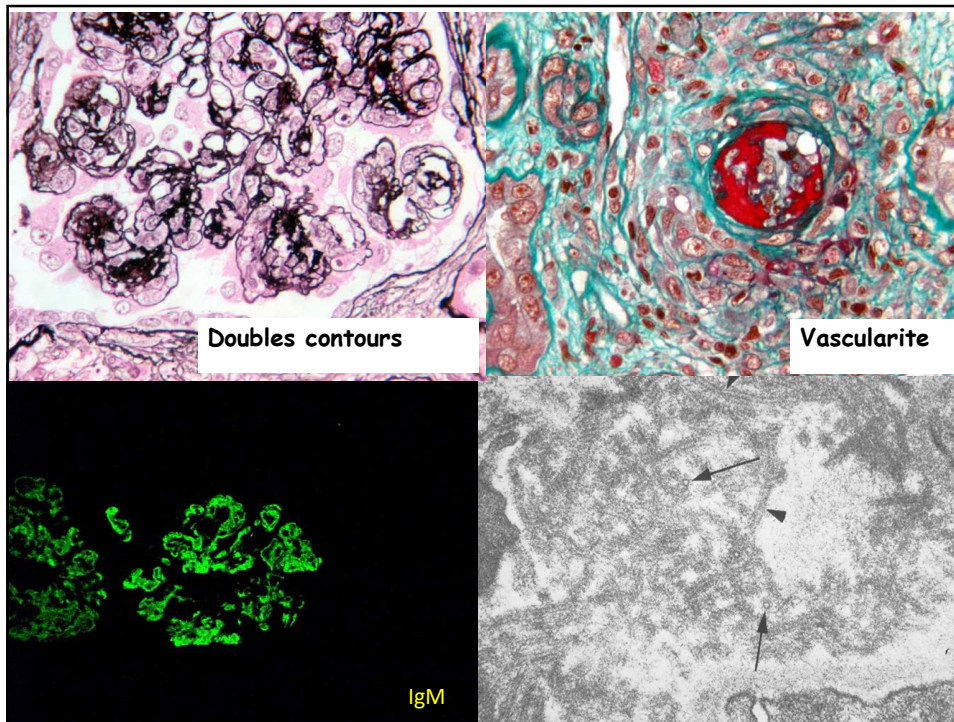
(Biologie : gammopathie monoclonale
 pseudo thrombocytose
 rouleaux érythrocytaires)

Le rein de cryo = GN membrano-proliférative

Karras, Am J Kidney Dis, 2002, 40: 1091-6

- N = 20 Rein de cryoglobulinémie = GN membrano-proliférative
- GNMP avec dépôts monotypiques
± obstruction capillaire
- C3 diminué 11/20
- IgG (17) IgM (3) IgA(1)
k(14/17) γ 3(2/2)
- Dépôts endomembraneux obstruant éventuellement les capillaires (pseudo-thrombi)
- Prolifération mésangiale → doubles contours
- Vascularite artériolaire 30%
- Croissants < 10%





Cellules mononucléées (monocytes-CD8) du rein de cryo

- infiltrat homogène - pas d'expression de VCAM-1
- 1/3 macrophages activés (CD68⁺) - pas de macrophage apoptotique
- production restreinte de TNF- α et IL-1 β par les cellules glomérulaires
- pas de marqueur de prolifération

Rastaldi, J Am Soc Nephrol, 2000

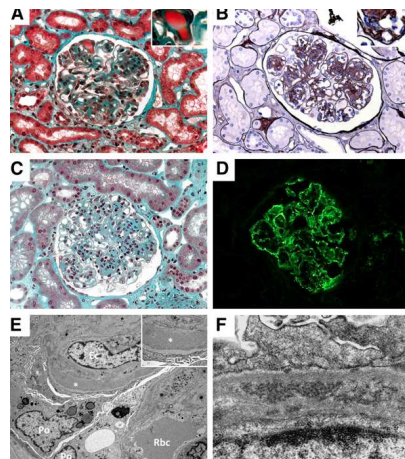
Diagnostic différentiel du rein de cryo

1/ Glomérulonéphrite lupique

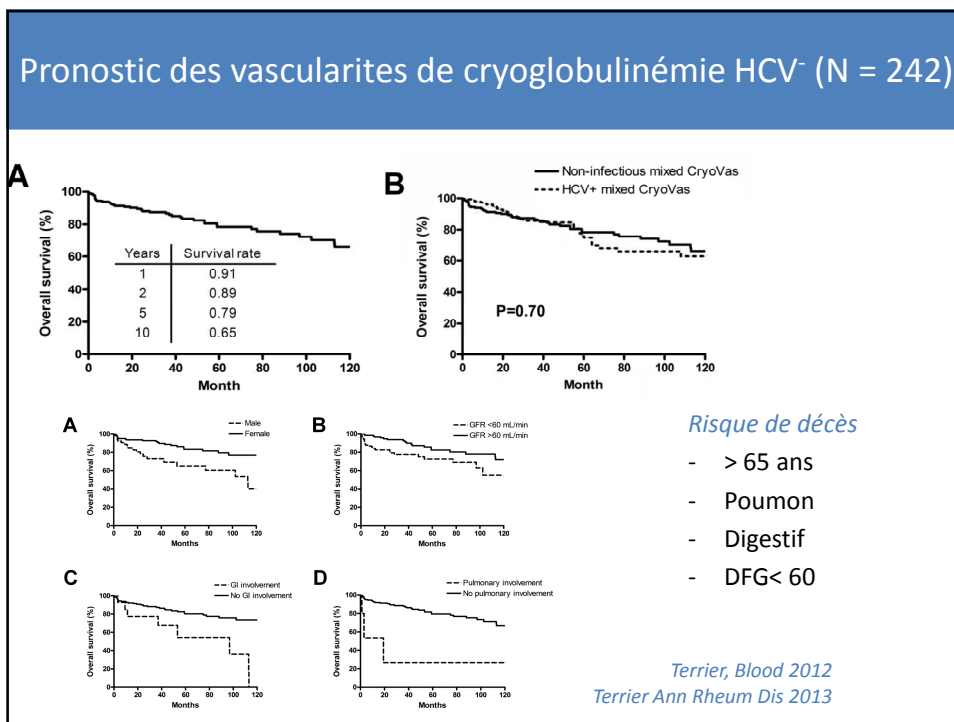
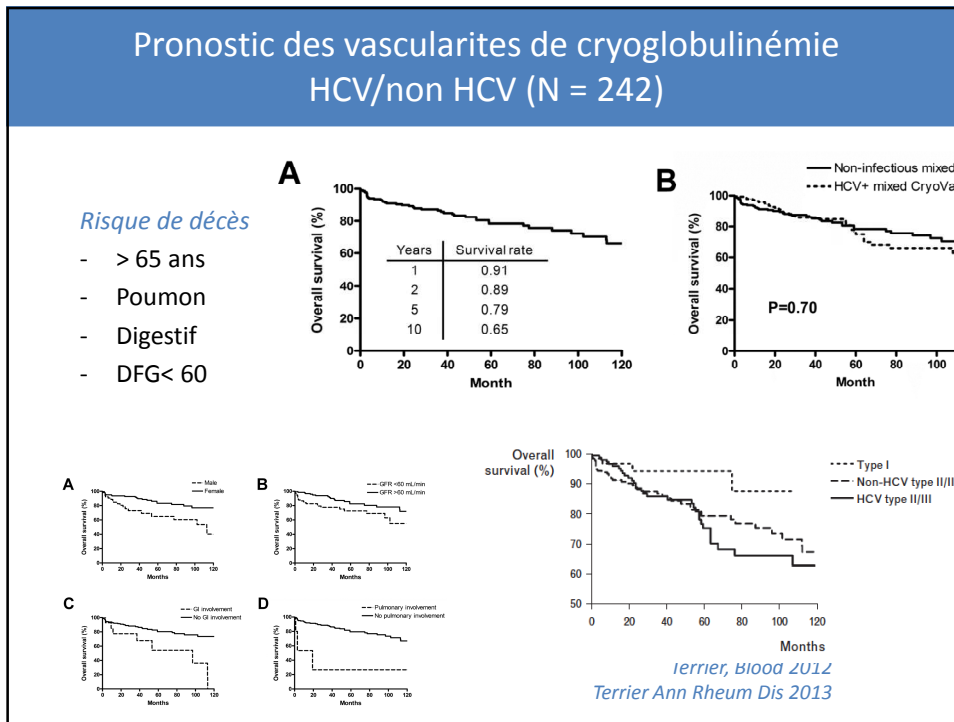
2/ Glomérulonéphrite membrano-proliférative type I

Le rein des cryo mixtes non infectieuses (N = 67)

	%
D'emblée/différé (43 mois)	76/24
synd néphrotique	50
DFG < 60	80
Immuno	-
C3 et C4 bas	41
C4 bas	40
Croissants	13
G membrano-proliférative	92
GN mésangio-proliférative	8
Pseudo-thrombi	48
Artérite nécrosante	18
Interstitialium	<i>Lymphocytes</i>
Nodules lymphoïdes	B CD20 ⁺
Infiltrat	T CD3 ⁺
IF	Pas de restriction κ/λ
EER définitive	10



Zaidan, JASN, 2016



Traitement des vascularites cryoglobulinémiques

Principes

1/ identifier et traiter la cause

2/adapter le traitement symptomatique à la gravité

Traitement des vascularites cryoglobulinémiques associées au VHC

Principes

1. *traitement anti-viral C*

2 ou 3 anti-viraux directs (AVD)

- Inhibiteurs de protéase
- Inhibiteurs de polymérase
- inhibiteurs du complexe de replication

Taux de réponse virale prolongée (%)

Population générale

Peg-IFNa = ribavirine(<i>selon génotype</i>)	45-85
NS3/4A PI + Peg-IFNa (<i>génotype 1</i>)	70
2 ou 3 AVD ± ribavirine (<i>8-24 sem</i>)	> 90

Chez l'insuffisant rénal (MRC st 4-5)

IP (grazoprevir) + N5SA inhib (elbasvir) (<i>génotype 1</i>)	99
--	----

2. *adapter le traitement symptomatique à la gravité*

*Roth, Lancet 2015, 386:1537
Pol S, NDT 2016*

Traitement symptomatique des vascularites cryo HCV positives

N Engl J Med 2013

Stratified treatment of HCV-related cryoglobulinaemic syndrome according to disease severity

	Mild/moderate disease	Severe disease	Life-threatening
Induction phase	<ul style="list-style-type: none"> Purpura, articular, general features Mild neuropathy CN without renal failure 	<ul style="list-style-type: none"> Cutaneous ulcers, ischaemia Severe neuropathy CN with renal failure/ nephrotic syndrome GI involvement 	<ul style="list-style-type: none"> Rapidly progressive CN CNS involvement Intestinal ischaemia Alveolar haemorrhage
Maintenance phase	Antiviral therapy Corticosteroids	Rituximab Corticosteroids	Plasma exchanges Corticosteroids pulses Cyclophosphamide Rituximab
Refractory	Antiviral therapy	Antiviral therapy	Antiviral therapy

Lancet 2012

Pas d'essai clinique
 Prednisonne 1 mg/kg
 +/- cyclophosphamide
 Ou rituximab

Journal of Autoimmunity 63 (2015) 88–93

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Autoimmunity

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jautimm

Retreatment regimen of rituximab monotherapy given at the relapse of severe HCV-related cryoglobulinemic vasculitis: Long-term follow up data of a randomized controlled multicentre study

Fig. 1. Overall survival of a regimen of retreatment with RTX at clinical relapse.

Fig. 2. Rituximab cycles and retreatments in the 30 patients.

Traitement des vascularites cryoglobulinémiques non HCV

Principes

1/ identifier et traiter la cause

2/adapter le traitement symptomatique à la gravité

	CTC	CTC + RTX	CTC + CYC	CTC + RTX +CYC	
Renal response after first-line therapy					
NR, n (%)	9 (45)	3 (18.8)	3 (10.7)	1 (12.5)	0.06
PR, n (%)	4 (20.0)	4 (25.0)	6 (21.4)	4 (50.0)	
CR, n (%)	7 (35.0)	9 (56.3)	19 (67.9)	3 (37.5)	
Clinical response after first-line therapy					
NR, n (%)	7 (35.0)	2 (12.5)	3 (10.7)	1 (12.5)	0.18
PR, n (%)	5 (25.0)	4 (25.0)	6 (21.4)	0 (0)	
CR, n (%)	8 (40.0)	10 (62.5)	19 (67.9)	7 (87.5)	
Severe infections, n (%)	3 (15)	6 (37.5)	3 (10.7)	3 (37.5)	0.10
Death <1 year, n (%)	1 (5.0)	4 (25.0)	1 (3.6)	3 (37.5)	0.02

données rétrospectives, n=73
Zaidan, JASN, 2016

Traitement des vascularites cryoglobulinémiques non HCV

Principes

1/ identifier et traiter la cause

2/adapter le traitement symptomatique à la gravité

	CTC	CTC + RTX	CTC + CYC	CTC + RTX +CYC	
Renal response after first-line therapy					
NR, n (%)	9 (45)	3 (18.8)	3 (10.7)	1 (12.5)	0.06
PR, n (%)	4 (20.0)	4 (25.0)	6 (21.4)	4 (50.0)	
CR, n (%)	7 (35.0)	9 (56.3)	19 (67.9)	3 (37.5)	
Clinical response after first-line therapy					
NR, n (%)	7 (35.0)	2 (12.5)	3 (10.7)	1 (12.5)	0.18
PR, n (%)	5 (25.0)	4 (25.0)	6 (21.4)	0 (0)	
CR, n (%)	8 (40.0)	10 (62.5)	19 (67.9)	7 (87.5)	
Severe infections, n (%)	3 (15)	6 (37.5)	3 (10.7)	3 (37.5)	0.10
Death <1 year, n (%)	1 (5.0)	4 (25.0)	1 (3.6)	3 (37.5)	0.02

Causes de décès

- Infection sévère 47%
- hémorragie 26%

Infection sévère 29%
décès 1^{ère} année 1/2

Zaidan, JASN, 2016

Traitement des vascularites cryoglobulinémiques non HCV

Principes

1/ identifier et traiter la cause

2/adapter le traitement symptomatique à la gravité

	CTC	CTC + RTX	CTC + CYC	CTC + RTX + CYC	
Renal response after first-line therapy					0.06
NR, n (%)	9 (45)	3 (18.8)	3 (10.7)	1 (12.5)	
PR, n (%)	4 (20.0)	4 (25.0)	6 (21.4)	4 (50.0)	
CR, n (%)	7 (35.0)	9 (56.3)	19 (67.9)	3 (37.5)	
Clinical response after first-line therapy					0.18
NR, n (%)	7 (35.0)	2 (12.5)	3 (10.7)	1 (12.5)	
PR, n (%)	5 (25.0)	4 (25.0)	6 (21.4)	0 (0)	
CR, n (%)	8 (40.0)	10 (62.5)	19 (67.9)	7 (87.5)	
Severe infections, n (%)	3 (15)	6 (37.5)	3 (10.7)	3 (37.5)	0.10
Death <1 year, n (%)	1 (5.0)	4 (25.0)	1 (3.6)	3 (37.5)	0.02

Causes de décès

- Infection sévère 47%
- hémorragie 26%

décès 1^{ère} année 1/2

Zaidan, JASN, 2016