




Glomérulopathies associées aux gammopathies monoclonales

Frank Bridoux¹, Vincent Javaugue¹, Jean-Paul Fermand²
¹CHU Poitiers, ²Hôpital Saint Louis, Paris, France

& autres maladies par dépôts d'immunoglobulines monoclonales

CUEN 2016

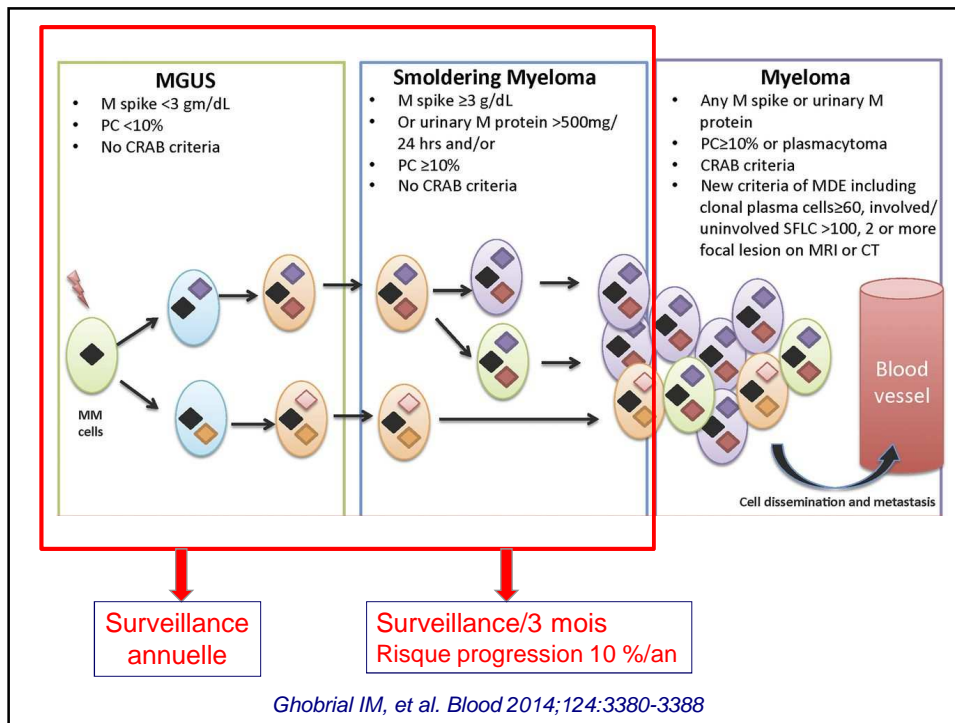
Manifestations rénales des proliférations lympho/plasmocytaires

- Mécanismes

- Liés à la masse tumorale (ou au traitement)
 - Infiltration du parenchyme rénal
 - Hypercalcémie
 - Syndrome de lyse tumorale
 - Néphrotoxiques: aminosides, diurétiques, AINS, biphosphonates,
 - Infections
 - Obstructives

– Néphrotoxicité = propriété intrinsèque de l'Ig monoclonale, dépendant des caractéristiques physicochimiques (domaine variable) ...

Hutchison CA, et al. Nat Rev Nephrol. 2011; 8: 43-51



blood 2012 120: 4292-4295
Prepublished online October 9, 2012;
doi:10.1182/blood-2012-07-445304

Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant

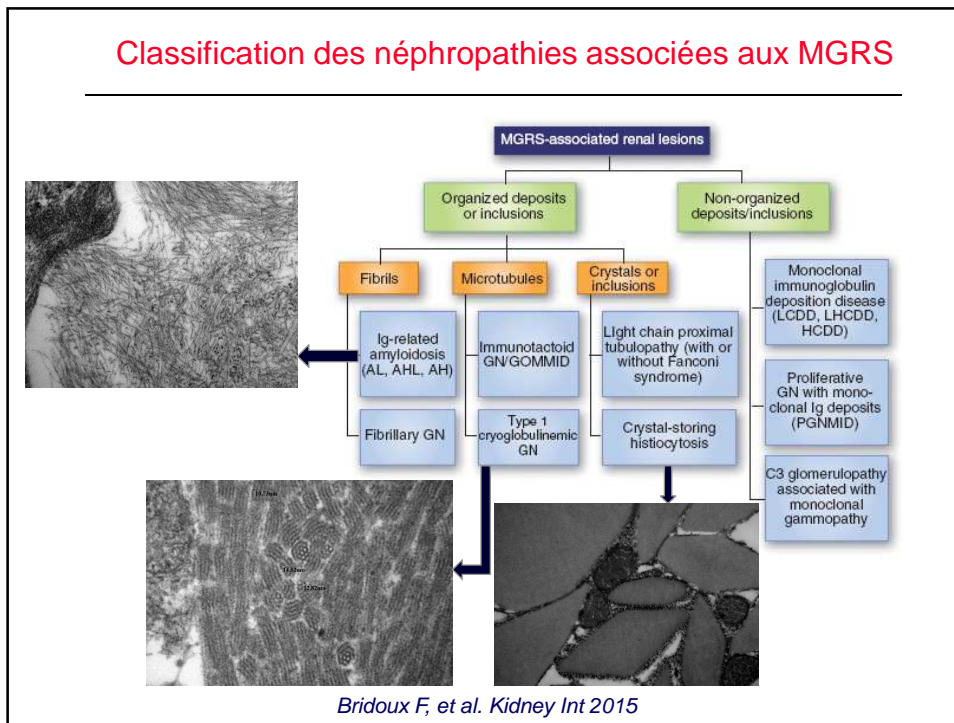
Nelson Leung,^{1,2} Frank Bridoux,³ Colin A. Hutchison,⁴ Samih H. Nasr,⁵ Paul Cockwell,⁴ Jean-Paul Fermand,⁶ Angela Dispenzieri,² Kevin W. Song,⁷ and Robert A. Kyle,² on behalf of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group

¹Division of Nephrology and Hypertension, University of Minnesota, Minneapolis, MN; ²Department of Nephrology and Hematology, University of Birmingham, Birmingham, United Kingdom; ³Department of Nephrology, Hôpital Saint Louis, Paris, Ile De France, France; and ⁴Department of Nephrology and Hypertension, University of Birmingham, Birmingham, United Kingdom

Traitement de la néphropathie = chimiothérapie adaptée à la nature du clone

MGRS = clone plasmocytaire ou lymphocytaire de faible masse + néphropathie liée à l'Ig monoclonale sécrétée

Classification des néphropathies associées aux MGRS



Composition de la protéinurie ?

EPU

Albuminurie >30-40%

Albuminurie <30% (<0.5 g/j)

**Amylose AL
MIDD de type Randall
Autres...**

Glomerulus

Distal Tubule

Syndrôme de Fanconi

Biopsie extra-rénale

Biopsie rénale :

- étude en MO, IF (Ac spécifiques CL ± sous classes IgG), ME
- intérêt diagnostique et pronostique

Principes du traitement des MGRS

1. Mesures symptomatiques adaptées à la nature de la néphropathie (néphroprotection, HTA, syndrome de Fanconi...)

2. Chimiothérapie

➤ Adaptée au clone

PLASMOCYTAIRE

LYMPHO-PLASMOCYTAIRE

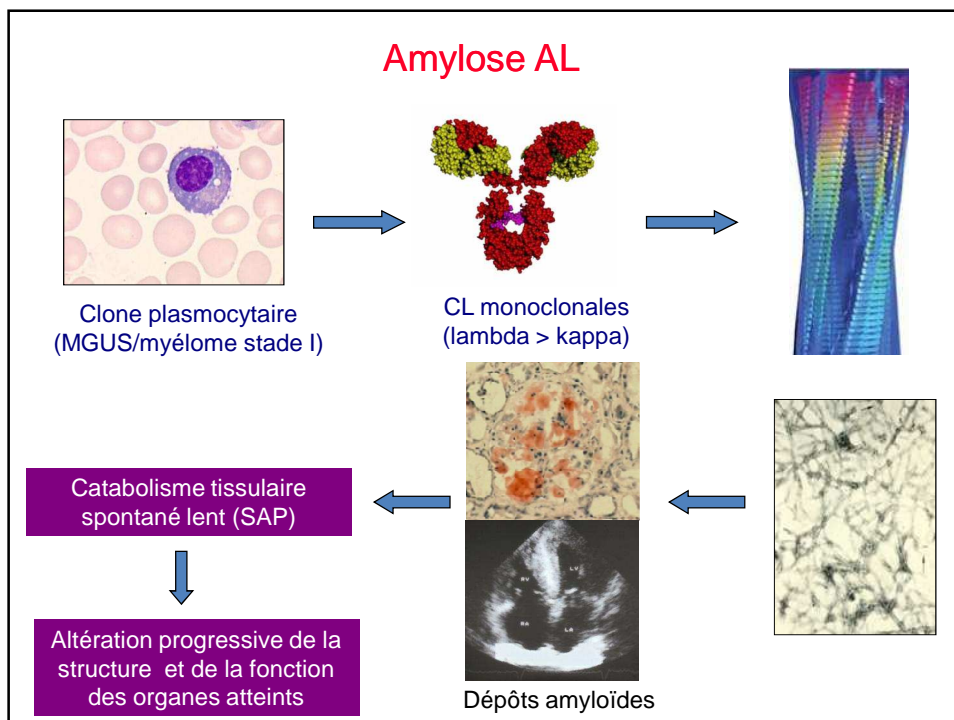
Autres (LLC, LYMPHOME...)

➤ Adaptée à la fonction rénale

➤ Manifestations extra-rénales

➤ Projet de greffe rénale: récurrence sur le greffon inexorable en l'absence de contrôle du clone B sous-jacent

Ferland JP, et al. Blood 2013; 122: 3583



Amylose AL

- Incidence :
 - 9 cas/million habitants/an
- Atteinte rénale:
 - ~ 60-70% au diagnostic
 - 2,5 à 3.5% des biopsies rénales, 12% si SN de l'adulte
 - Protéinurie >1g/24h : >60%, SN: >50%, insuffisance rénale: 45% au diagnostic
 - HTA et hématurie rares, taille des reins longtemps conservée
 - Tableau de NIC possible
- Maladie multisystémique: atteinte cardiaque (60%), hépatique et SNP ++
- Gammapathie monoclonale isolée ou MM stade I ~ 70%
- Pronostic :
 - Atteinte cardiaque (NT-proBNP + troponine = score Mayo Clinic)
 - Réponse hématologique (dFLCs)

Desport E, et al. Orphanet J Rare Dis 2012; 7: 54

Amylose AL



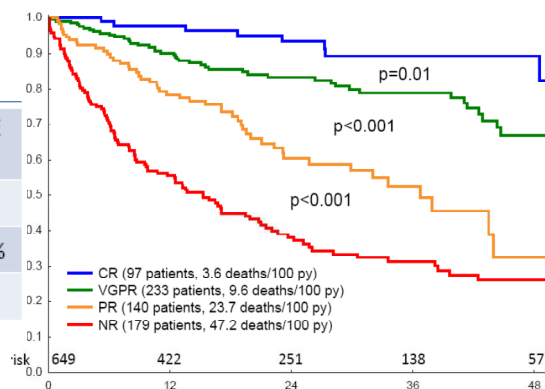
Cardiopathie amyloïde AL

- Cardiomyopathie hypertrophique restrictive
- Dysfonction diastolique précoce, fonction systolique préservée
- Troubles du rythme et de la conduction
- Critères diagnostiques :
 - microvoltage ECG + SiVD > 12 mm
 - IRMN: rehaussement tardif après gadolinium



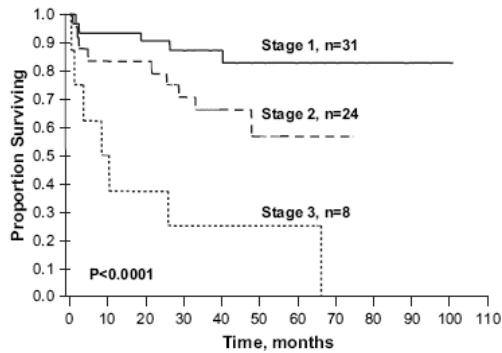
Validation of response criteria in AL amyloidosis

CR	negative s and u IFE normal κ/λ ratio
VGPR	dFLC <40 mg/L
PR	dFLC decrease $\geq 50\%$
NR	other



XII International Symposium on Amyloidosis, Rome, April 18-21, 2010
 Gertz MA, Merlini G. Amyloid 2010; 17(Suppl 1): 48-49

Marqueurs pronostiques cardiaques Classification de la Mayo Clinic



Valeurs seuils :

- Troponine T (cTnT) : 0.035 mg/L
- NT-proBNP : 332 ng/L

Stade 1 : 2 valeurs normales
Stade 2 : 1 valeur anormale
Stade 3 : 2 valeurs anormales

Principales causes de décès : troubles de la conduction /arythmies

Biol Blood Marrow Transplant. 2008 January ; 14(Supplement 1): 6-11.

Amyloidosis 2008 BMT Tandem Meetings (February 13-17, San Diego)

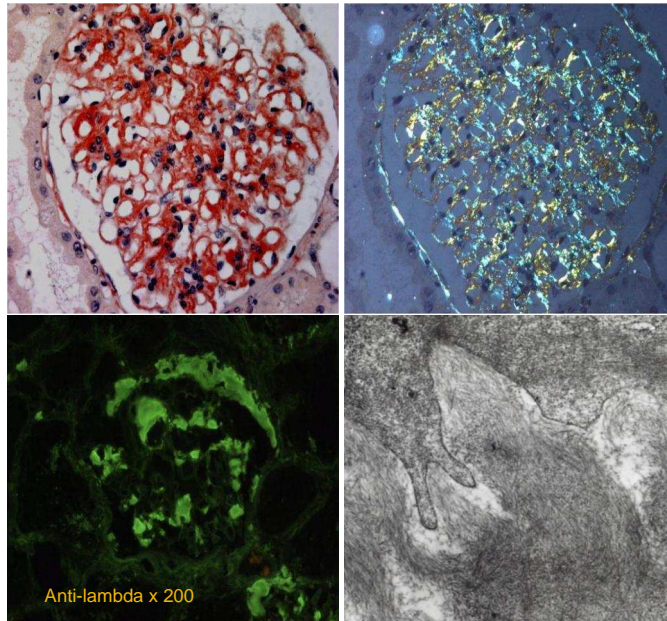
Angela Dispenzieri,
Mayo Clinic, Department of Medicine, Division of Hematology, Rochester, MN

Diagnostic histologique des amyloses

- Détection des dépôts amyloïdes
 - Biopsies non invasives, coupes > 5 µm
 - PBR : rendement diagnostique ~ 90%, risque hémorragique faible
 - Dépôts rouge Congo +, dichroïsme et biréfringence en lumière polarisée
 - Identification de la nature des dépôts
 - A l'aide d'anticorps spécifiques : CL κ et λ, SAA, TTR, apoA1, fibrinogène....
 - Immunofluorescence (fragment congelé) : 65-85% succès
- vs
- immunohistochimie (inclusion en paraffine): 35-70% succès

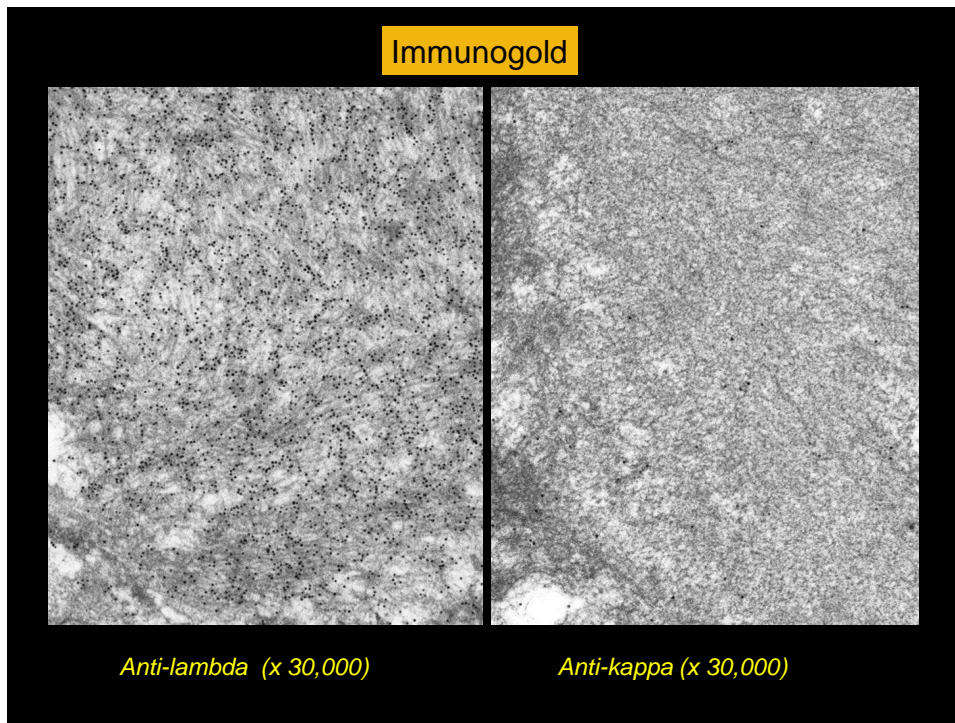
Picken MM. Curr Opin Nephrol Hypertens 2007; 16:196

AL amyloidosis



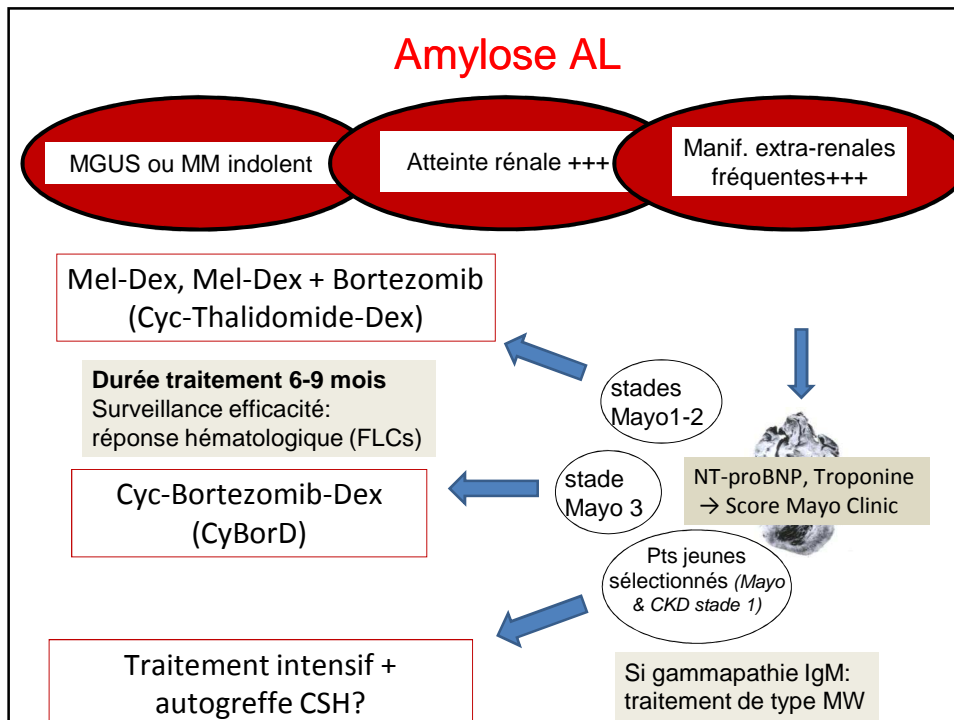
Diagnostic histologique des amyloses

- Si nature des dépôts amyloïdes non identifiée par IF/IHC?
 - Immuno-microscopie électronique
 - Recherche d'une mutation amyloïdogène
 - Attention si dépôts strictement glomérulaires (A α Fib) ou tubulo-interstitiels (AapoA1 : Leu175Pro, ALect2)
 - Microdissection laser (coupes en paraffine) puis digestion des dépôts amyloïdes et analyse par protéomique + spectrométrie de masse : spécificité + sensibilité ~ 100% ?



Amylose AL: quelle chimiothérapie?

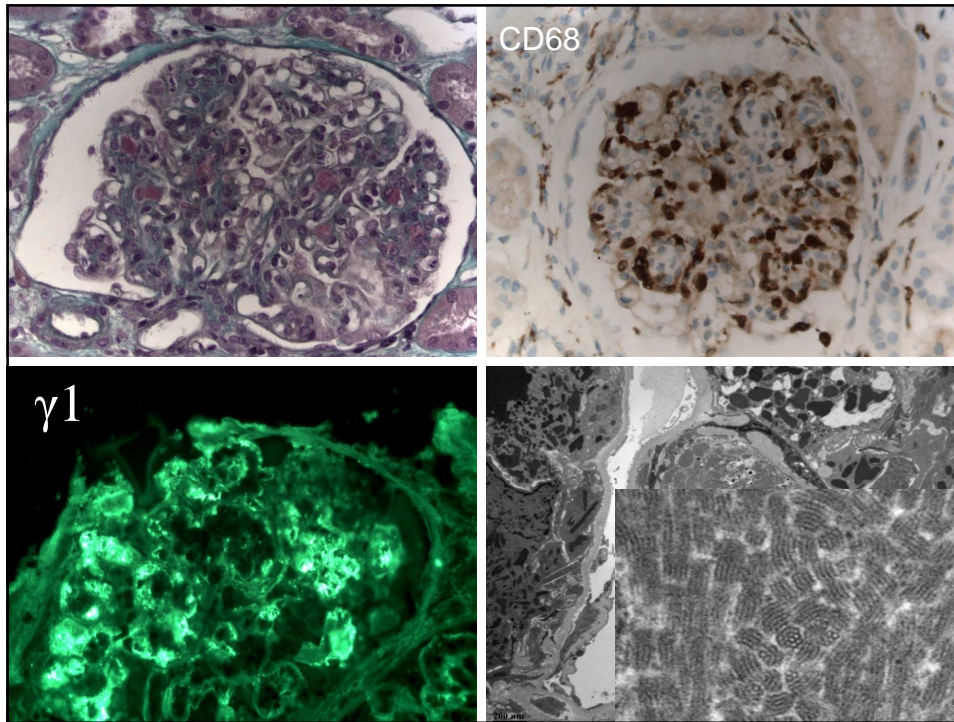
- Selon le type de prolifération B produisant les chaînes légères amyloïdogènes
 - Plasmocytaire (IgG, IgA ou chaînes légères seules)
 Traitement type myélome
 - Lymphoplasmocytaire (IgM)
 Traitement type lymphome ou maladie de Waldenström



Cryoglobulinémies de type I

- **Atteinte rénale**
 - Fréquence: ~ 30%
 - IRC + protéinurie non néphrotique et hématurie micro. (50-75%)
 - Syndrome néphritique aigu, SN, IRA parfois anurique (25 %)
 - HTA : 80 %
- **Manifestations extra-rénales évocatrices :**
 - Purpura, nécrose cutanée, Raynaud, polyarthralgies, neuropathie périphérique, atteinte pulmonaire, myocardopathie...(type I < type II)
- **Données immuno-hématologiques**
 - *Cryoglobulinémie:*
 - IgG (atteinte rénale ++), IgM, IgA, + CL κ 80%
 - Activation complément
 - *Hémopathie associée:*
 - « MGUS » 40%
 - Hémopathie symptomatique 60 %: Waldenström, LLC, LMNH, MM

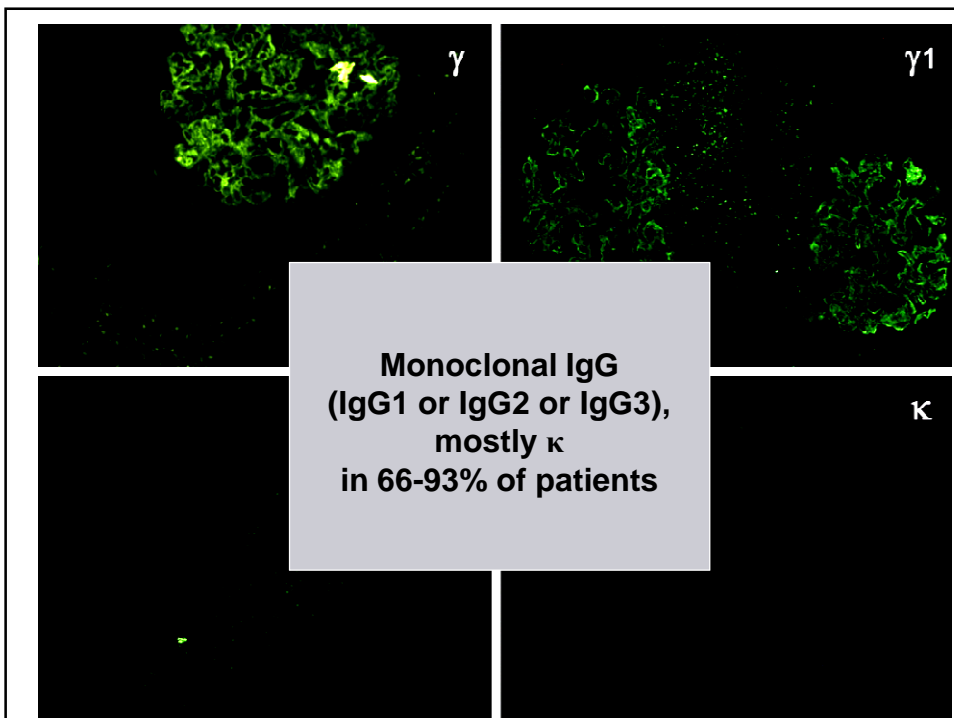
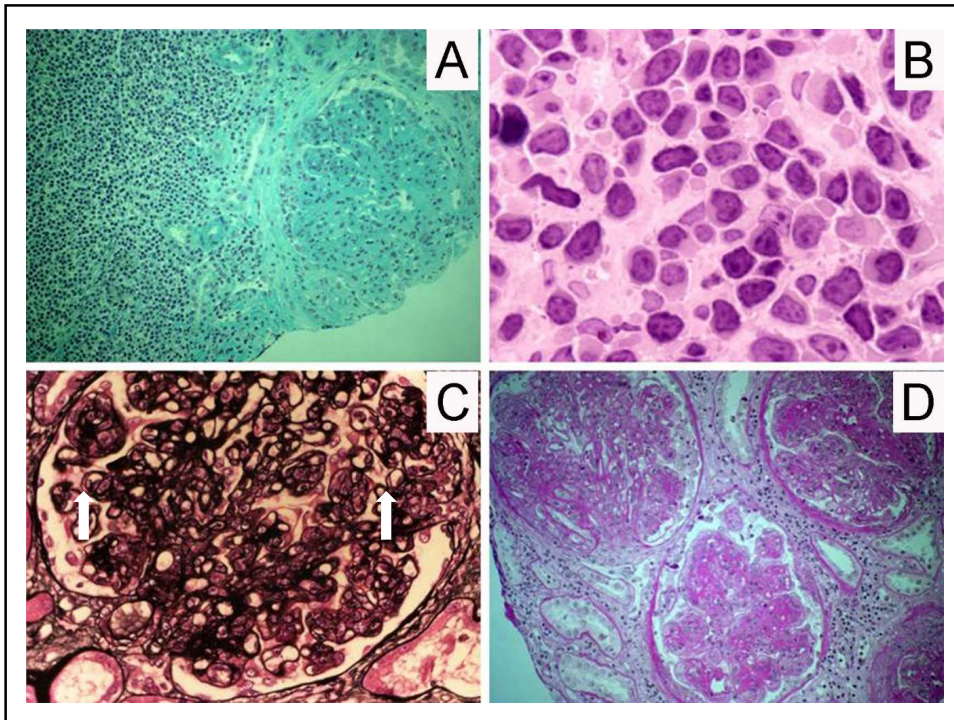
Terrier B et al. Medicine 2013; 62: 61-8
Neel A. et al. Am J Hematol 2014; 89: 156-61

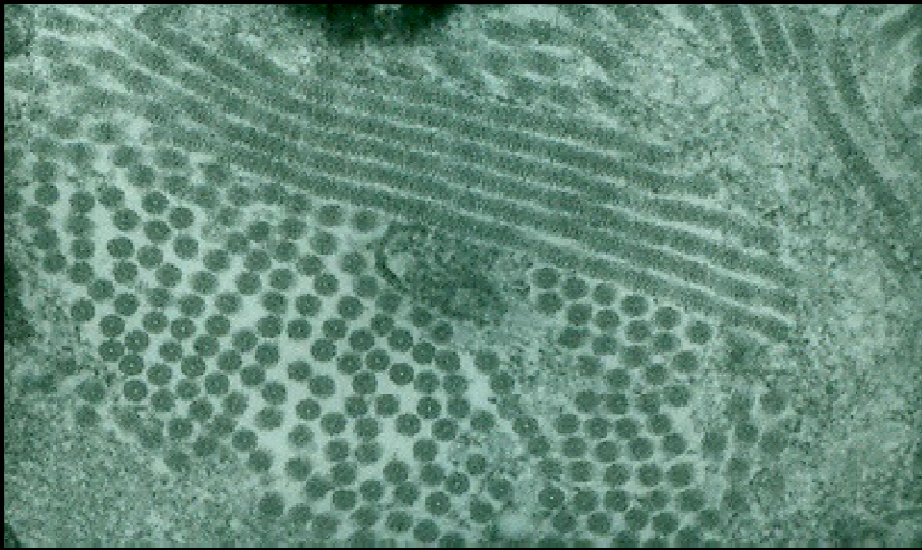


GOMMID (GP “immunotactoïde”)

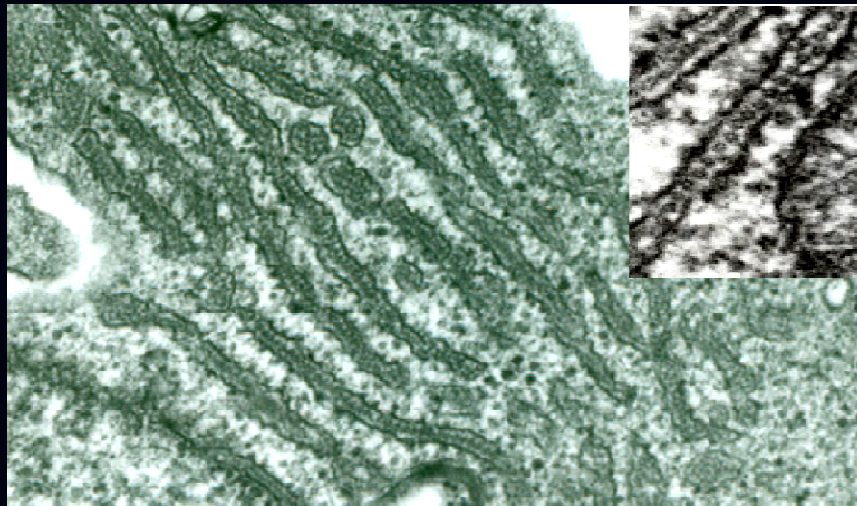
- <0.1% des biopsies rénales sur reins natifs
- Age au diagnostic ~ 60 ans
- Protéinurie (>2 g/24h) : >90%
- Hypertension, hématurie, syndrome néphrotique, Ins. rénale > 50%
- Atteinte extra-rénale rare (peau, SNP)
- Syndrome lymphoprolifératif B symptomatique (LPL, LLC ++) ~ 50%
- Composant monoclonal sérique/urinaire détectable >60% (Western blot)
- Hypocomplémentémie ~ 30%, absence de cryoglobulinémie

*Bridoux F. et al. Kidney Int 2002; 62: 1764
 Rosenstock JL et al. Kidney Int 2003; 63: 1450
 Nasr SH et al. Nephrol Dial Transplant 2012; 27: 4137*





GNMT/GOMMID. Microscopie électronique (x 50.000)



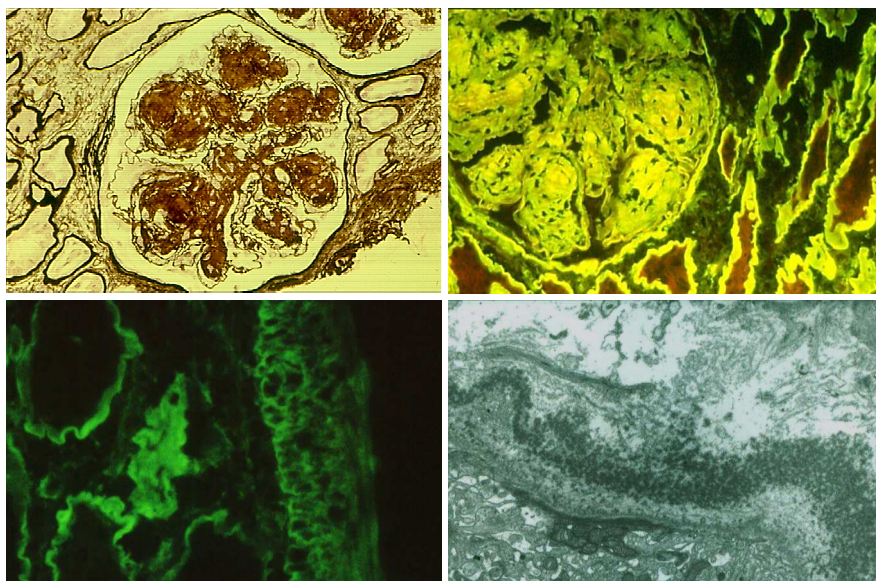
GNMT/GOMMID. Lymphocytes circulants.
Microscopie électronique (x 50.000)

Monoclonal immunoglobulin deposition disease (Randall-type)

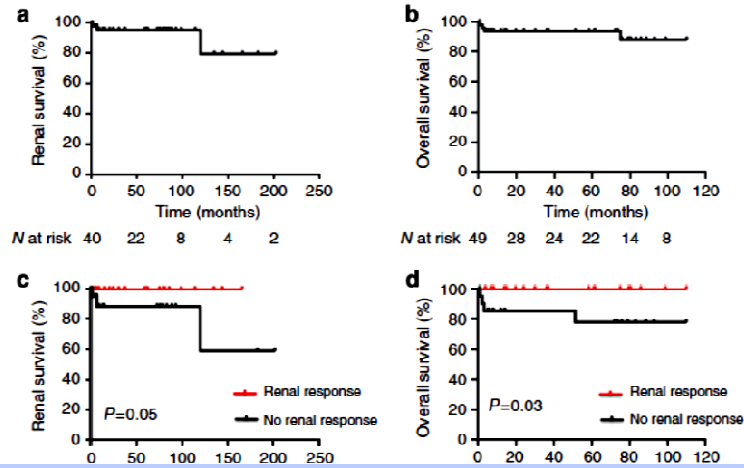
- 3 types différents:
 - LCDD (chaîne légère), HCDD (chaîne lourde), LHCDD (CL + chaîne lourde)
- Épidémiologie:
 - 0.33% des biopsies sur rein natif
 - 19% des biopsies de patients avec IR et MM
- Présentation clinique:
 - Age moyen : ~55 ans (26-94), prédominance masculine
 - Manifestations rénales :
 - HTA : 25 - 80 %, hématurie microscopique : 30-60 %
 - Protéinurie > 1 g/j : 75 %, syndrome néphrotique : 20-70 %
 - Insuffisance rénale : 85-100 %
 - Rarement, tableau de NIC avec protéinurie modérée < 0.5g/j
 - IRA prédominante si association LCDD + MCN (~30% des cas)

Nasr SH. Clin J Am Soc Nephrol 2012; 7: 231-9
Sicard A. Nephrol Dial Transplant 2014; 29: 1894-902
Zand L. Leuk Lymphoma 2015; 56: 3357-64

Randall-type monoclonal Ig deposition disease



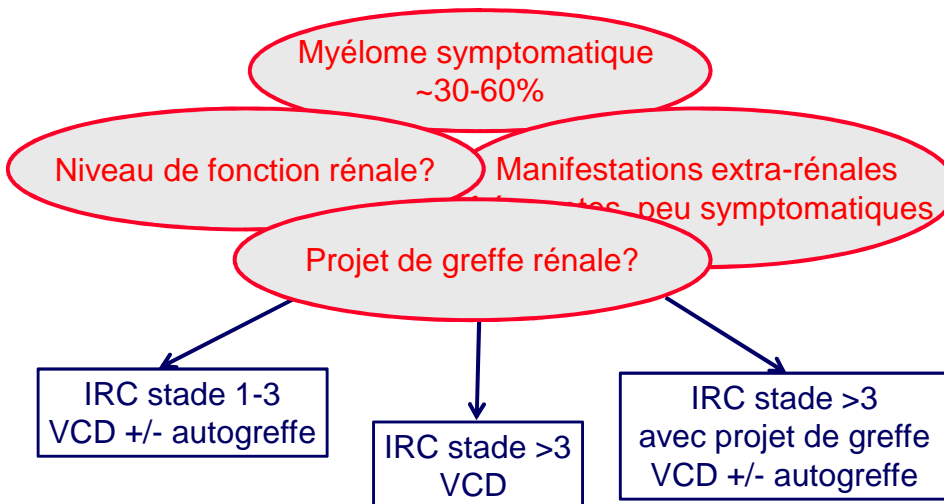
MIDD : impact du Bortezomib



Analyse multivariée:
Seul facteur prédictif de réponse rénale = dFLC post-traitement <40 mg/L
 (OR = 1.04, 95% CI= 0.99-1.09)

Cohen C, et al. *Kidney Int* 2015; 88: 1135-43

MIDD: principes du traitement



Fernand JP et al. *Blood* 2013; 122: 3583

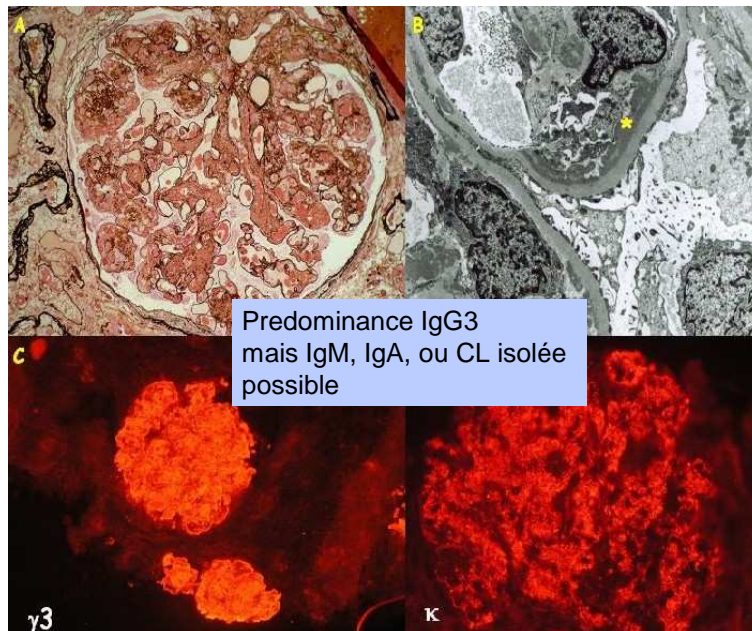
GN prolifératives à dépôts non-organisés d'Ig monoclonales (PGNMID)

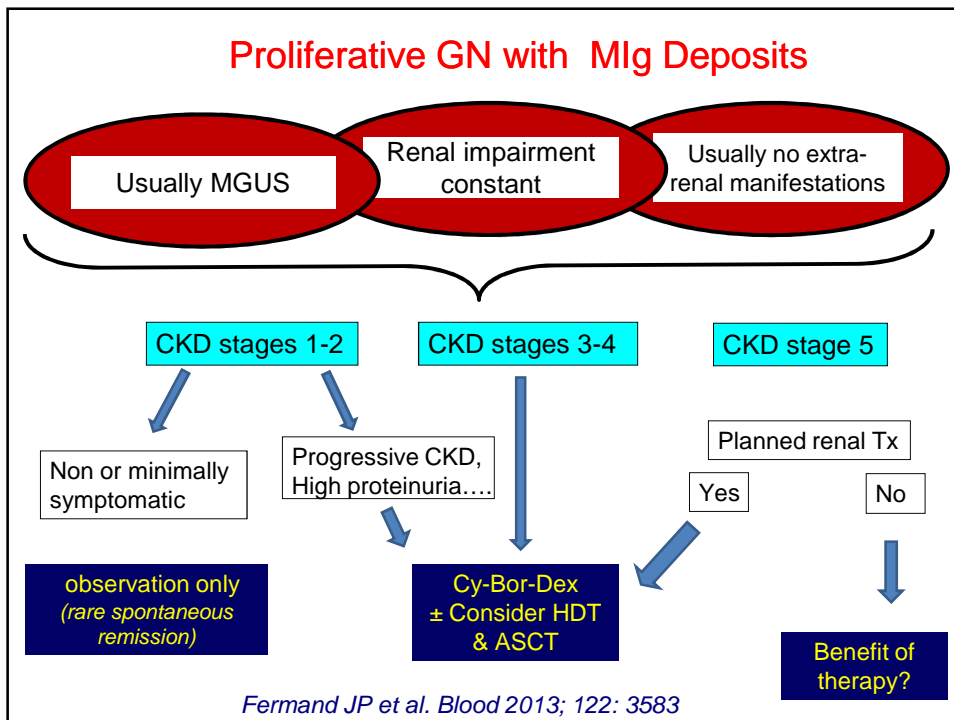
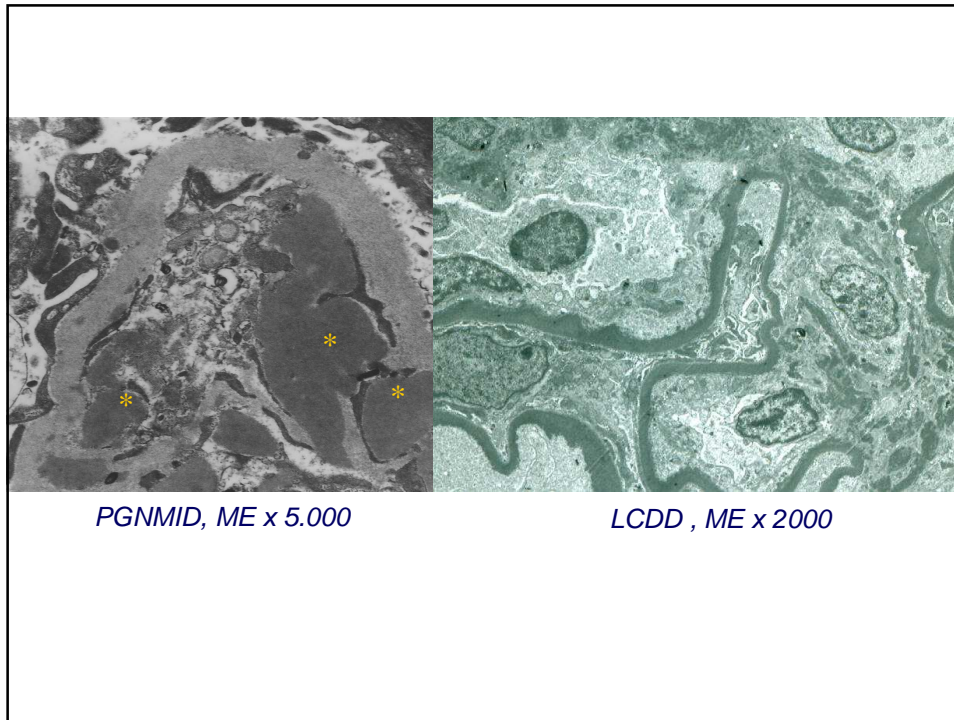
- Age de survenue: 55 ans
- Manifestations rénales:
 - Insuffisance rénale : 65%
 - Protéinurie >1g/24h : 100%
 - SN : > 50%
 - Hématurie microscopique : 75%
 - HTA : > 50%
- Absence de manifestations extra-rénales
- Données immunologiques:
 - Prolifération plasmocytaire anormale: < 10%
 - Composant monoclonal sérique ± urinaire: **30-60%** (« MGUS »)
 - Hypocomplémentémie : **10-25%** (dépôts IgG1-IgG3)
baisse C3 isolée, ou C3 + C4

Nasr SH, et al. Kidney Int 2004; 65: 85

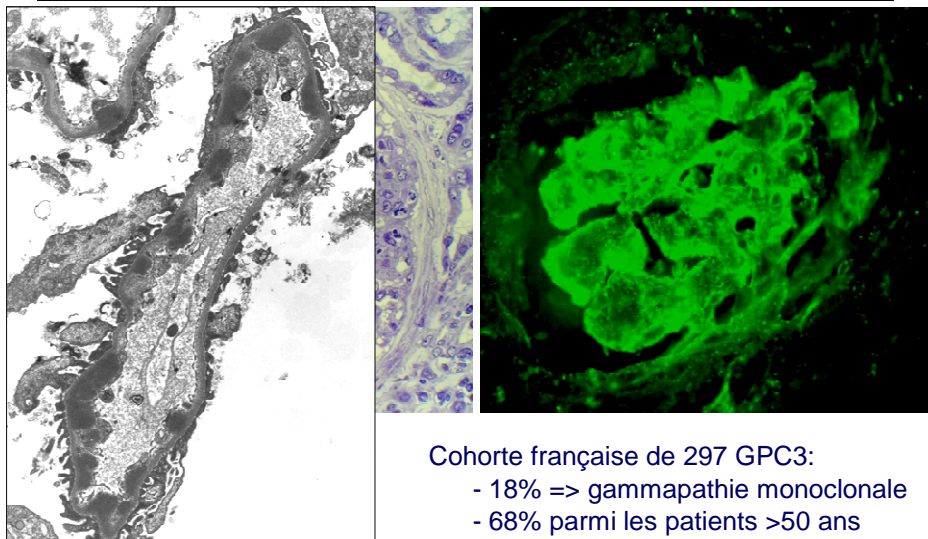
Nasr SH, et al. J Am Soc Nephrol 2009; 20: 2055

Proliferative GN with non-organized Mlg deposits





GN à dépôts de C3 isolés et Ig monoclonale



Cohorte française de 297 GPC3:
 - 18% => gammopathie monoclonale
 - 68% parmi les patients >50 ans

Bridoux F, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2011; 6: 2165-74

GN à dépôts de C3 isolés et MIg

- 51 patients (33M/18F)
- Age médian au diagnostic: 65 ans [33-82]
- Présentation clinique:
 - HTA (>85%)
 - Protéinurie : 3.2 g/24h [0.1-14] , syndrome néphrotique (43%)
 - Hématurie (84%), parfois macroscopique
 - Créatininémie : 158 $\mu\text{mol/L}$ [68-990], eDFG 37 ml/min/1.73m² [3-100]
 - Absence de manifestations extra-rénales (Drusen, lipodystrophie)
- Gammopathie monoclonale
 - **IgG : n=48 (IgG κ : n=37)**, IgGA : n=2, CL lambda isolée: n=1
 - **MGRS: n=31 (61%)**
 - MM indolent: n=17 (33%)
 - MM symptomatique: n=3 (6%)

Bridoux F et al. Clin J Am Soc Nephrol 2011; 6: 2165-74
Chauvet S, et al. IKMG La Rochelle 2015

GN à dépôts de C3 isolés et MIg

• Anomalies du complément:

- C3 ± Facteur B diminué: n=22 (43%)
- C4, CFH, CFI, MCP = normaux
- Présence d'un C3NeF: n=2 (4%)
- **IgG anti-facteur H : n=10 (19%)**

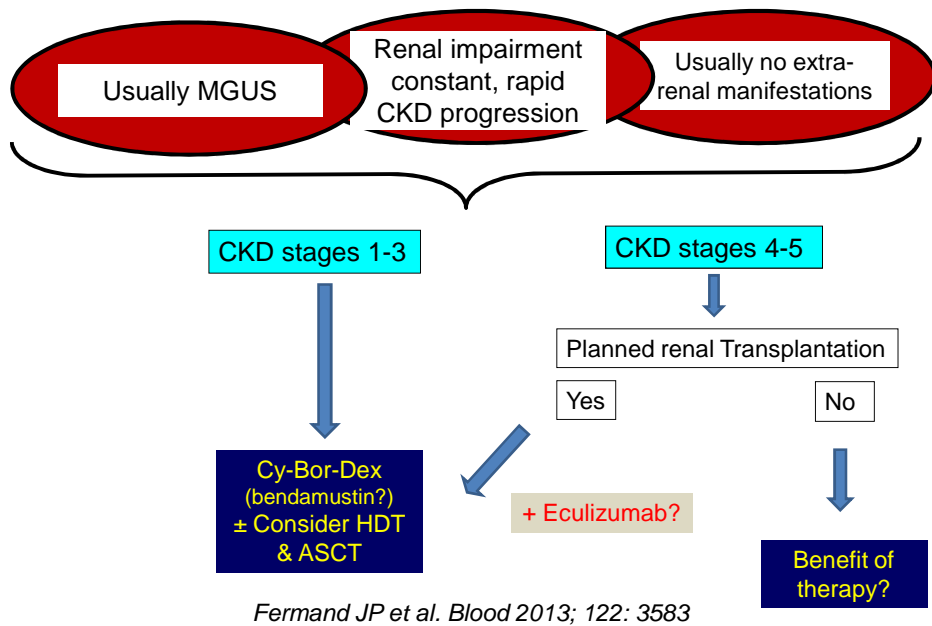
Activation locale/systémique VAC
via activité autoAc de la MIg ?

• Traitement et évolution

- Chimiothérapie : 32 pts (63%) (Bortezomib: n=23, alkylant: n=6)
 - Réponse rénale: 21/32 pts (66%)
 - Médiane de survie rénale : 50 mois (chimio.) vs 25 mois (ttt sympto.), p= 0.03
- **Facteurs prédictifs de réponse rénale:**
 - eDFG au traitement (38 vs 25 ml/min/1,73 m²)
 - Délai d'introduction de la chimiothérapie (3.5 vs 14 mois)
 - Réponse hématologique

Bridoux F et al. Clin J Am Soc Nephrol 2011; 6: 2165-74
Chauvet S, et al. IKMG La Rochelle 2015

GNC3 with monoclonal gammopathy



Conclusions

1. Diagnostic précoce indispensable
 - Confrontation des données cliniques et immunologiques (EPP, immunofixation, FLCs, \pm Western blot...)
 - Histologie rénale : MO, étude en IF détaillée (CL + sous classes IgG...), ME \pm immuno ME, protéomique + spectrométrie de masse
2. MGRS: petit clone B, produisant une Ig monoclonale néphrotoxique
3. Pronostic rénal (et parfois vital) conditionné par la suppression rapide du clone B sous-jacent par une chimiothérapie adaptée (au clone et à la fonction rénale)
4. Evaluation régulière de la réponse hématologique (FLCs)
5. La stratégie thérapeutique doit prendre en compte :
 - Sévérité de l'atteinte rénale : stade MRC? Projet de greffe rénale?
 - Atteintes extra-rénales
6. Importance des mesures symptomatiques (contrôle HTA, protéinurie...)



Remerciements

Services de Néphrologie et Pathologie, CHU Poitiers

Guy Touchard, Estelle Desport, Laure Ecotière, Jean-Michel Goujon, Céline Debiais-Delpech, Nathalie Quellard, Sihem Kaaki, Julie Godet



Service d'Hématologie, CHU Limoges

Arnaud Jaccard, David Lavergne



CNRS UMR7276, Limoges

Christophe Sirac, Michel Cogné, Sébastien Bender, Claire Carrion



Amylose AL

- **Pronostic de la néphropathie amyloïde AL:**

- **IRCT: Période 1993-1997:**

- 42% en 30 mois,

- médiane de survie 10 mois

- Gertz MA, et al. Nephrol Dial Transplant 2009; 24: 2967-9

- Période 2004-2012 :**

- 15% en 40 mois

- médiane de survie 39 mois

- Palladini G, et al. Blood 2014; 124: 2325-32

- **Facteurs prédictifs IRCT:**

- Protéinurie > 5g/24h + eGFR < 50ml/min/1.73m²:

- risque d'IRCT = 60% à 3 ans

- Palladini G, et al. Blood 2014; 124: 2325-32