

Atteintes rénales des dysglobulinémies : avancées diagnostiques et thérapeutiques

Frank Bridoux¹, Arnaud Jaccard², Jean-Paul Fermand³,
Guy Touchard¹

¹CHU Poitiers, ²CHU Limoges, ³Hôpital Saint Louis, Paris

*Centre de référence des amyloses primitives et autres maladies de
dépôts d'immunoglobulines monoclonales*

*Société Médicale des Hôpitaux de Paris
73^{ème} Journée Française de Médecine, Paris, 16 mars 2012*

Néphropathies et Ig monoclonales : classification

- Néphropathies tubulaires et chaînes légères (CL) d'Ig monoclonales
 - A cristaux :
 - Néphropathie à cylindres myélomateux
 - Syndrome de Fanconi
- Néphropathies glomérulaires et Ig monoclonales
 - *A dépôts organisés* :
 - Fibrillaires: Amylose AL et AH
 - Microtubulaires: Cryoglobulinémies type I et II
GOMMID (GN « immunotactoïde »)
 - *A dépôts non-organisés (amorphes)* :
 - Syndrome de Randall (MIDD : monoclonal Ig deposition disease) : LCDD, HCDD, LHCDD
 - GN à dépôts non-organisés d'Ig monoclonales
 - *Sans dépôts d'Ig monoclonales*
 - Dépôts isolés de C3

Light chains filtered
(MW ~ 22 kDa)

AL amyloidosis
LCDD

10 - 30g/day
absorption

Distal Tubule

Tamm-Horsfall
protein

Proximal
tubule

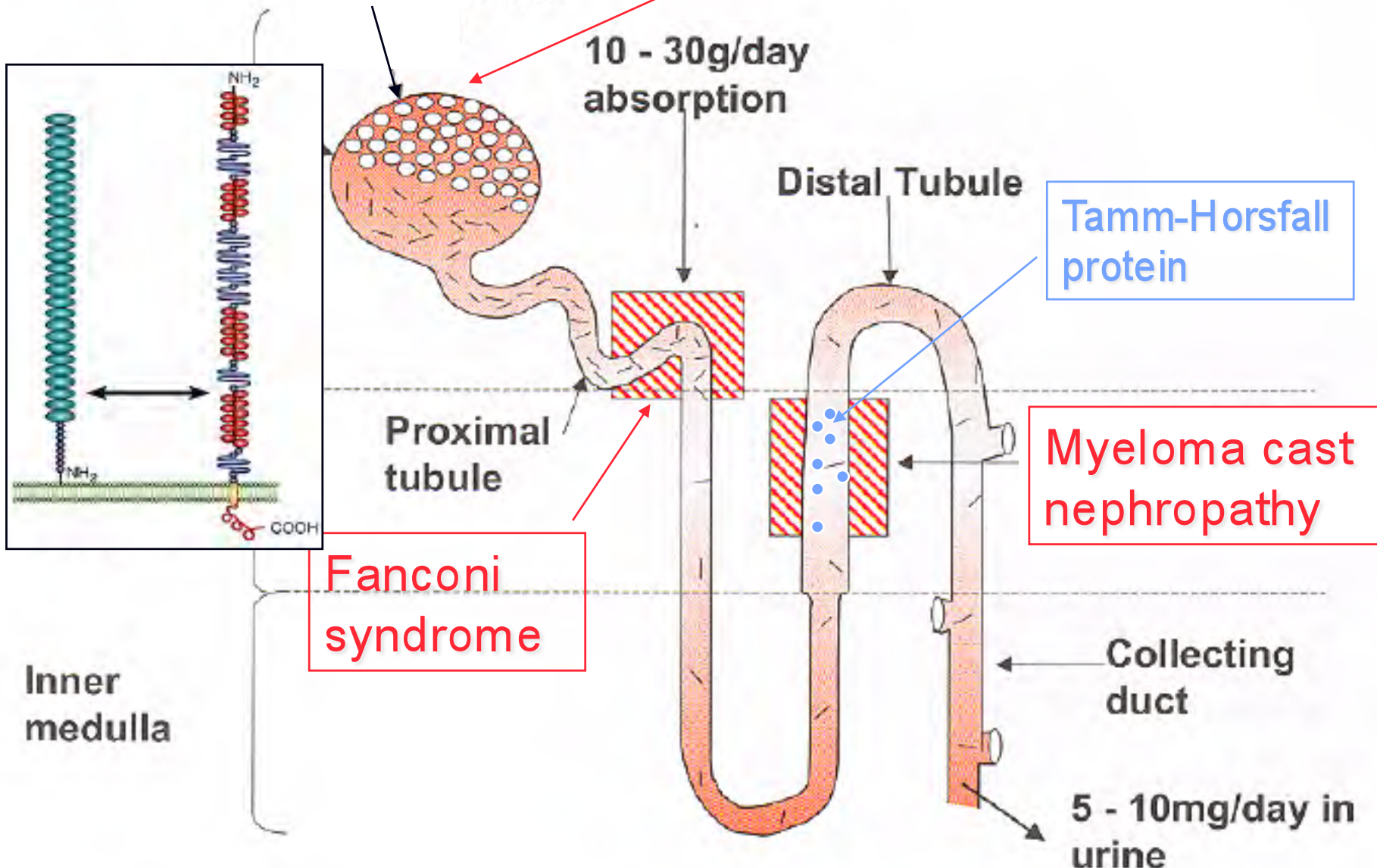
Myeloma cast
nephropathy

Fanconi
syndrome

Collecting
duct

5 - 10mg/day in
urine

Inner
medulla



Insuffisance rénale et Ig monoclonale :

Démarche diagnostique

Composition de la protéinurie ?

EPU : si albuminurie < 30-40%
(<1g/j)

Syndrome de Fanconi

CL κ

IRC + ostéomalacie

Anomalies tubulaires proximales

Myélome de faible masse, MGUS

**Néphropathie à cylindres
myélomateux**

CL κ ou λ

IRA « nue »

Myélome à CL, forte masse

Insuffisance rénale et Ig monoclonale :

Démarche diagnostique

Composition de la protéinurie ?

Si albuminurie > 30-40% →

Néphropathie
glomérulaire

→ type?

Autres manifestations
rénales

Symptômes extra-rénaux

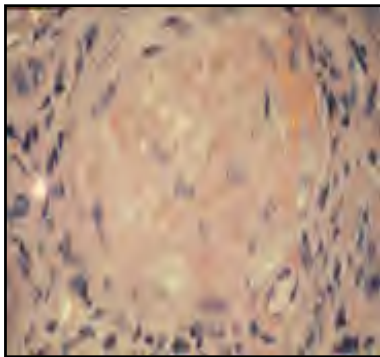
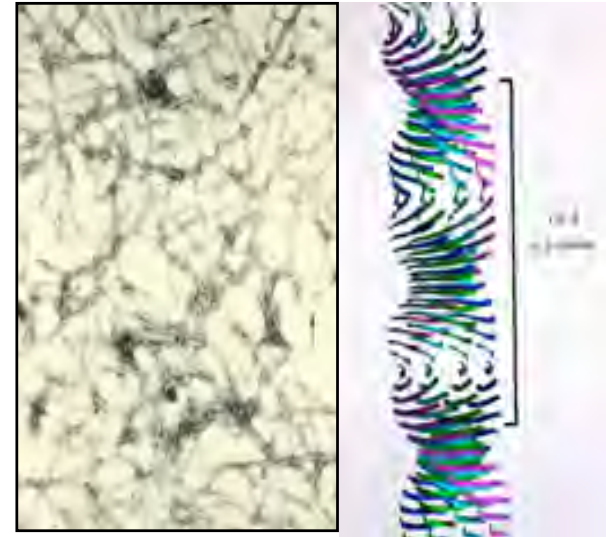
Caractéristiques de la
gammopathie monoclonale

Biopsie extra-rénale

Biopsie rénale : intérêt diagnostique et pronostique

Amylose et fibrilles amyloïdes

Anomalie conformationnelle:
Auto-aggrégation d'un précurseur
protéique en feuillets β plissés formant
des fibrilles



Propriétés caractéristiques:
Fixation Rouge Congo, GAGs et SAP
Stabilité inhabituelle

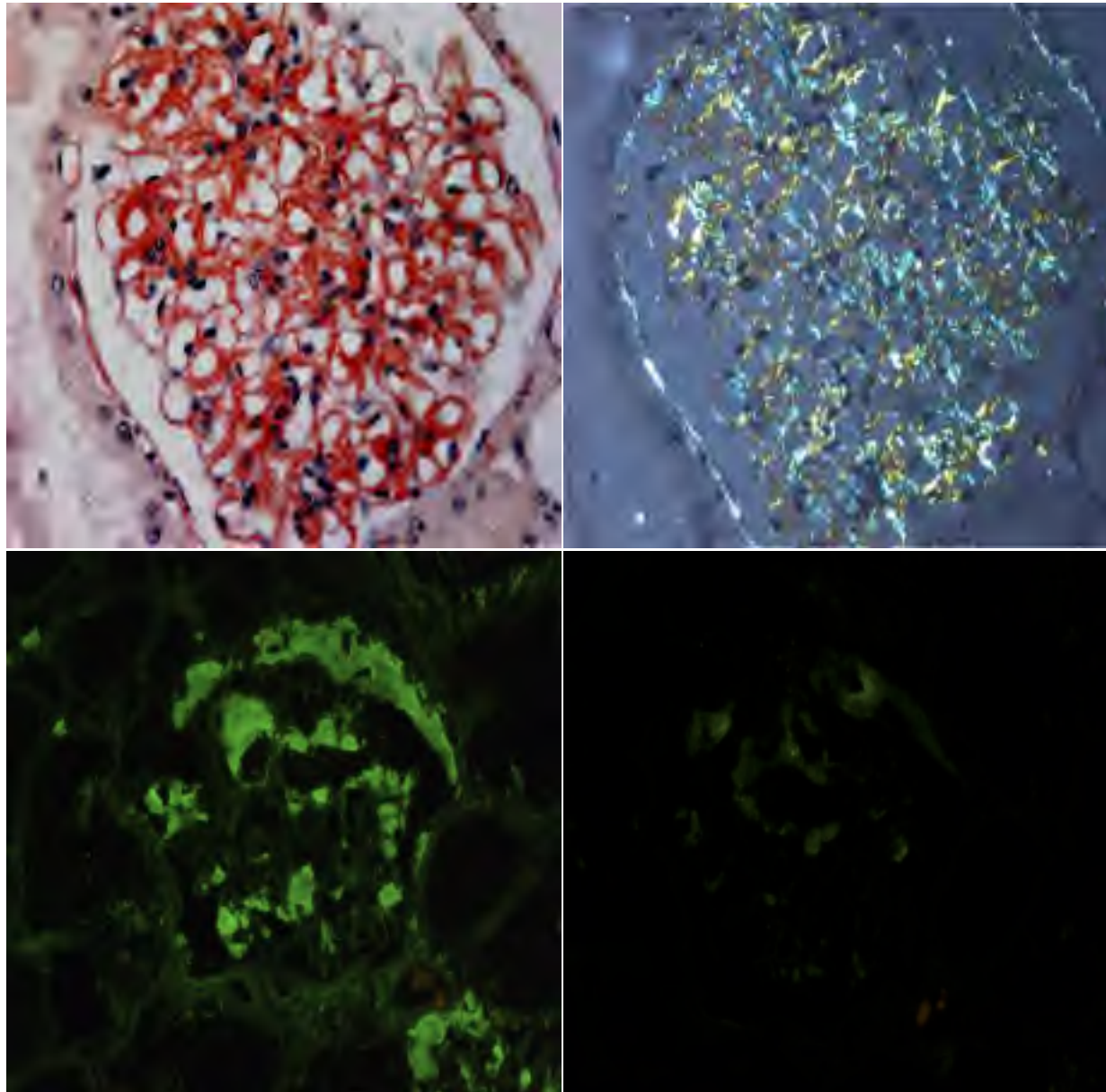
Dégradation progressive de la structure et de
la fonction des organes atteints



Diagnostic histologique des amyloses

- Identification des dépôts amyloïdes
 - Biopsie non invasive, coupes $> 5 \mu\text{m}$
 - PBR : rendement diagnostique $\sim 90\%$, 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, Fib....
 - Immunofluorescence (fragment congelé) : 65-87% succès
 - vs
 - immunohistochimie (inclusion en paraffine): 38-87% succès

Amylose AL : diagnostic histologique



DNA screening in 350 patients with apparent AL amyloidosis

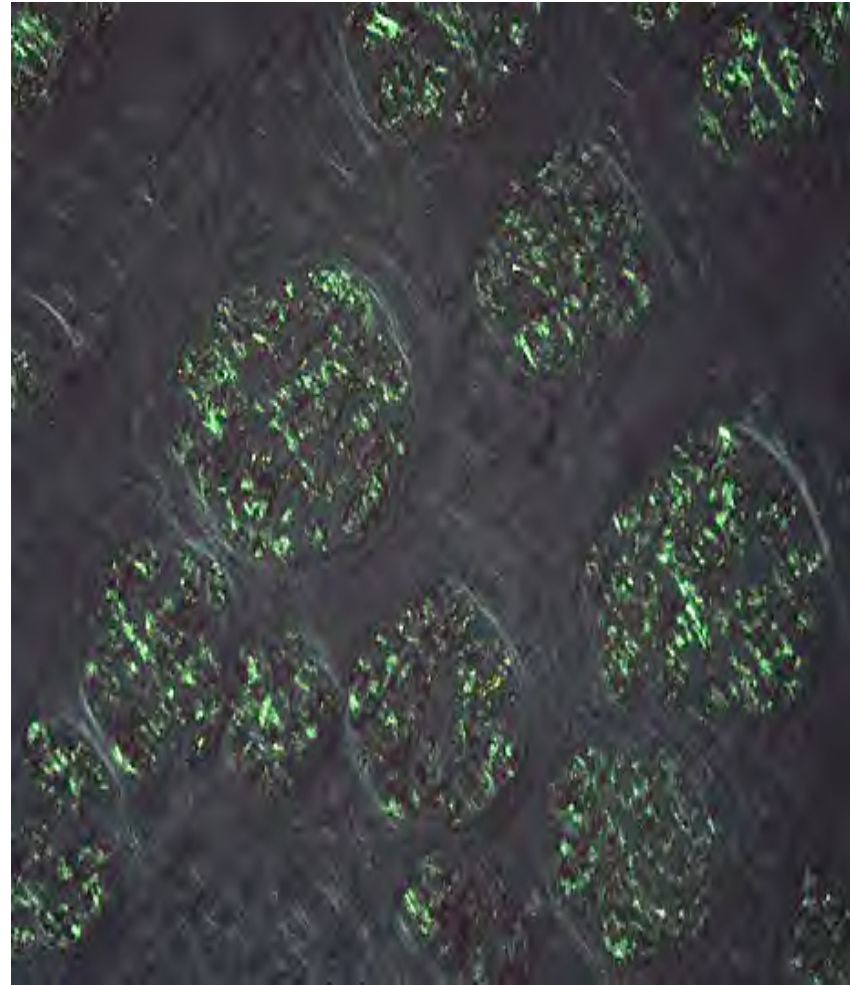
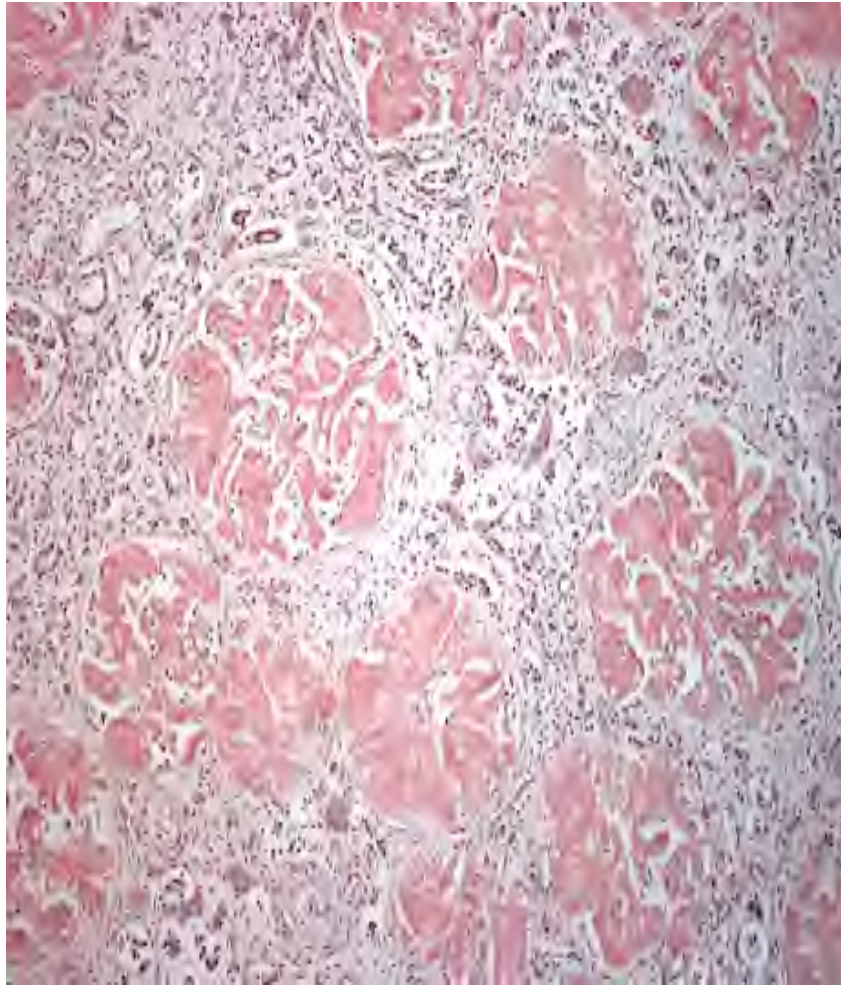
*34 (9.7%) had amyloidogenic mutations,
confirmed to be the cause of their disease*

- 18 Fibrinogen A alpha chain Val526
- 13 Variants of TTR, including 4 new ones
- 4 Apolipoprotein A1 (Pro175 and Arg26)
- 4 Lysozyme His67

*Of those, 8 had evidence of monoclonal
gammopathy...*

Lachmann HJ et al., NEJM 2002;346:1786

Fibrinogen A α -chain amyloidosis



Diagnostic histologique des amyloses

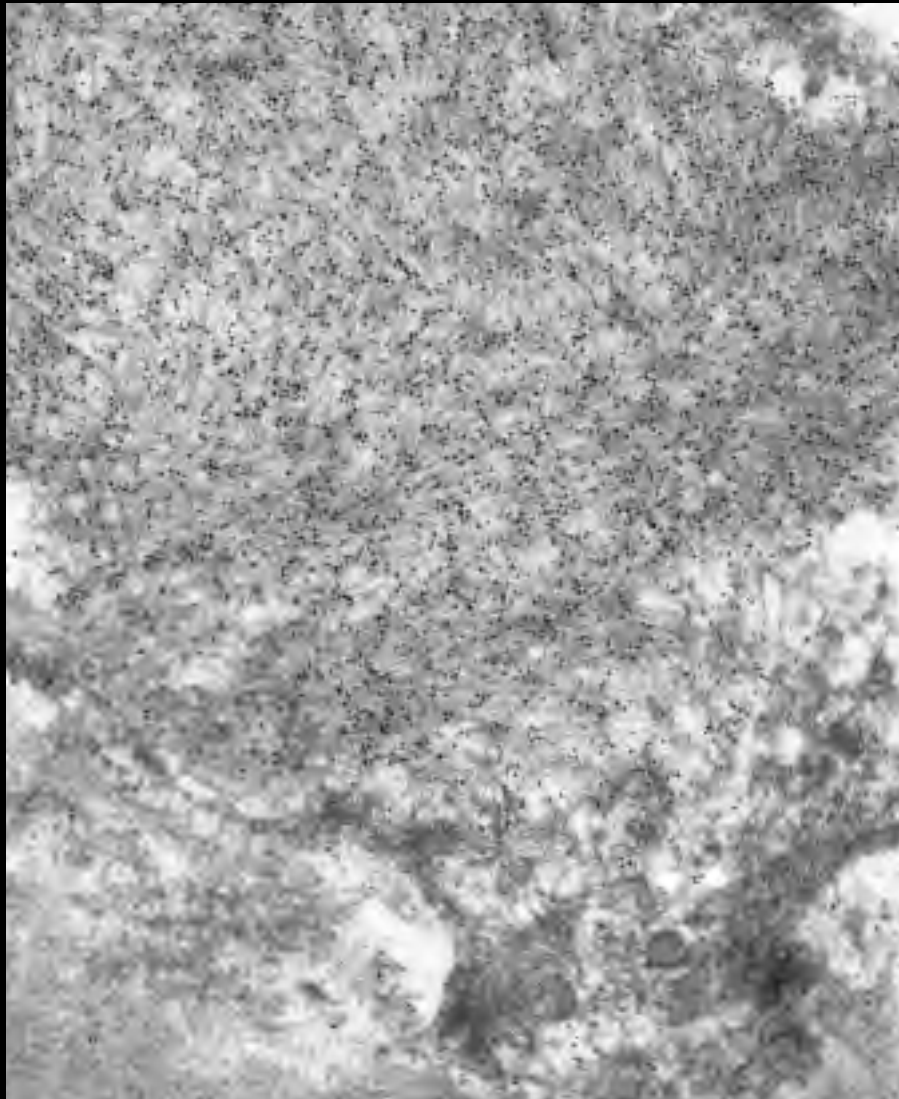
- Si nature des dépôts amyloïdes non identifiée par IF/IHC?
 - Immuno-microscopie électronique :
 - rendement diagnostique > 90%

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

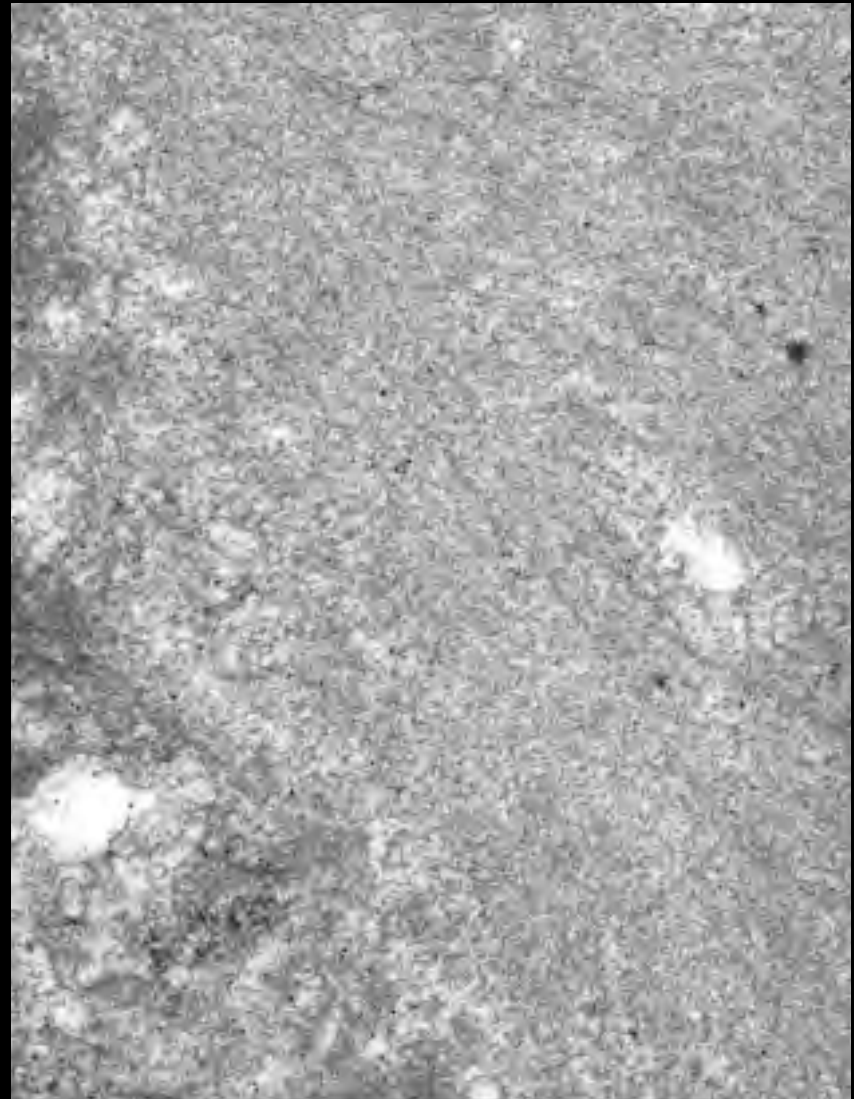
Arbustini E, et al. Amyloid 2002; 9:108

Heerera GA. Ultrastruct Pathol 2010; 34:161

Immunogold



Anti-lambda (x 30.000)

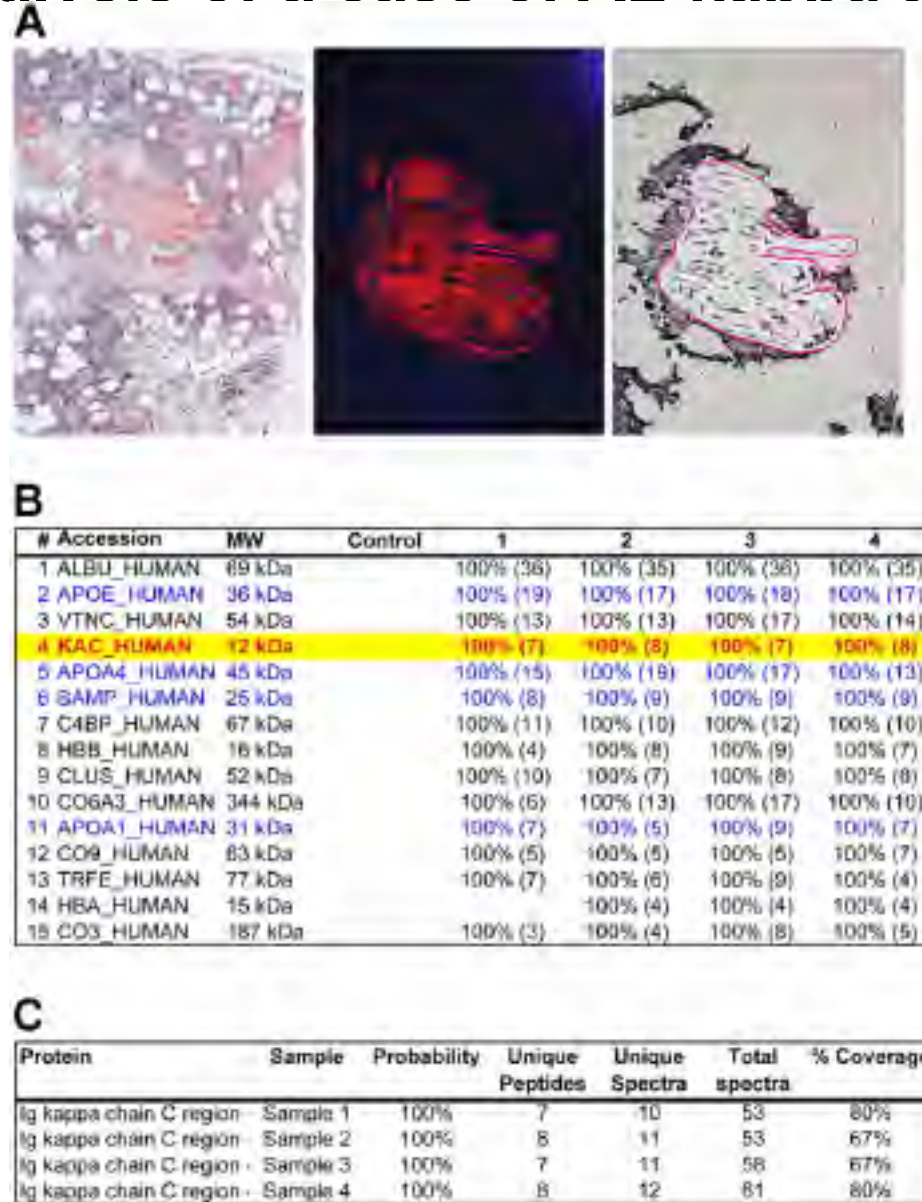


Anti-kappa (x 30.000)

Diagnostic histologique des amyloses

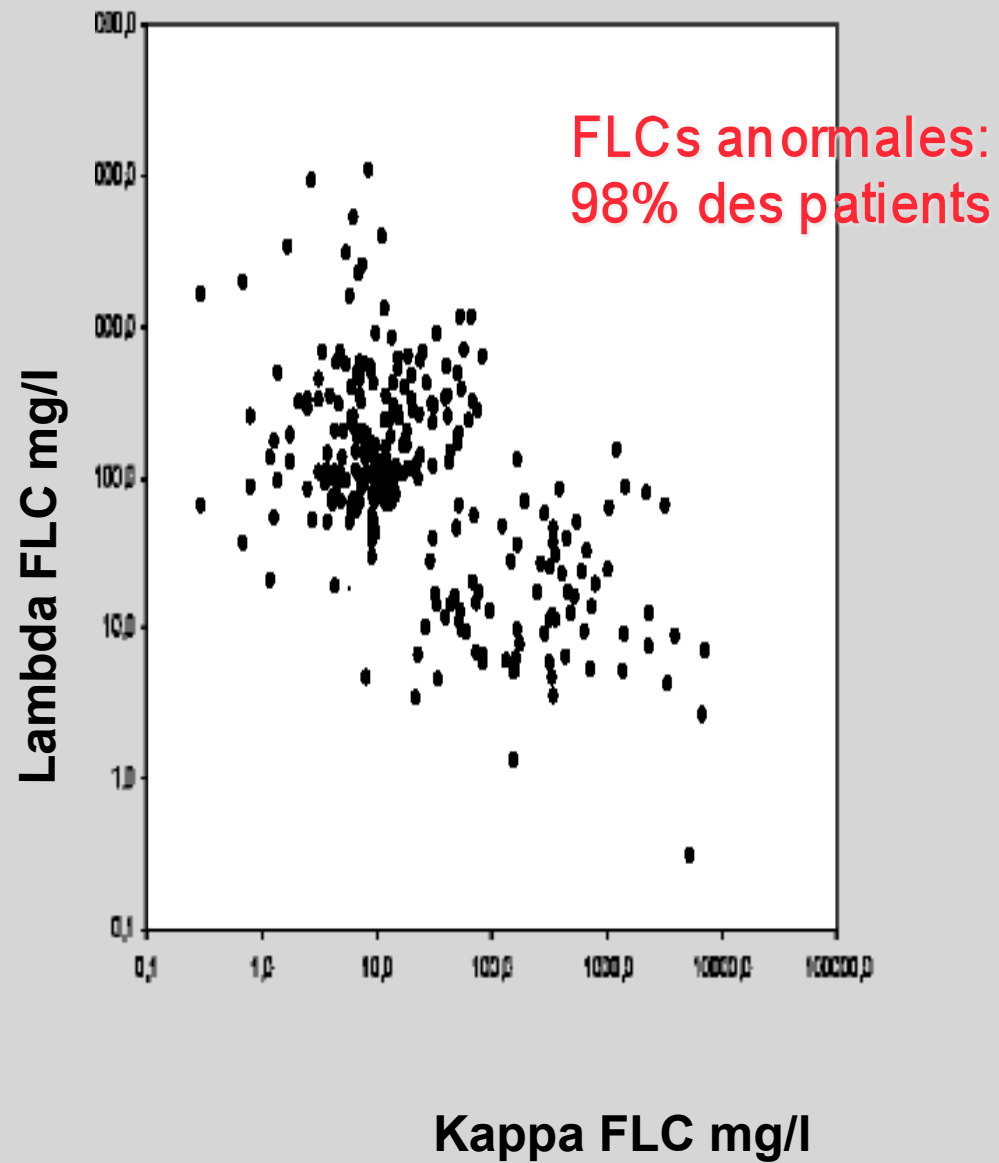
- Si nature des dépôts amyloïdes non identifiée par IF/IHC?
 - Immuno-microscopie électronique
 - Recherche d'une mutation amyloïdogène
 - Attention si dépôts strictement glomérulaires (A α Fib) ou tubulo-interstitiels (AapoA1 : Leu175Pro)
 - Microdissection laser (coupes en paraffine) puis digestion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

LMD/MS analysis of a case of AL-kappa amyloidosis



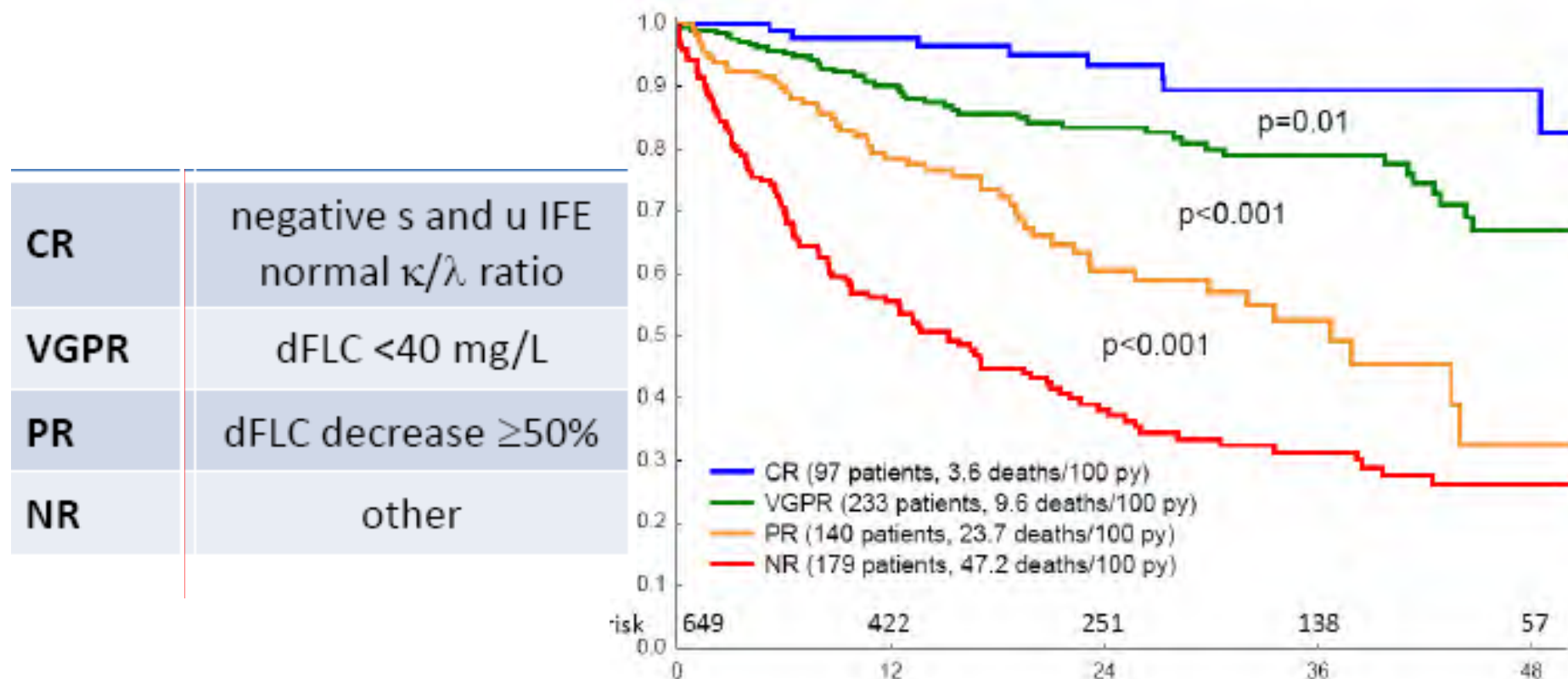
Vrana JA et al. Blood 2009;114:4957-9

Amylose AL: nouveaux marqueurs pronostiques



Lachmann et al. Br J Haematol 2003; 348: 2583

Validation of response criteria in AL amyloidosis

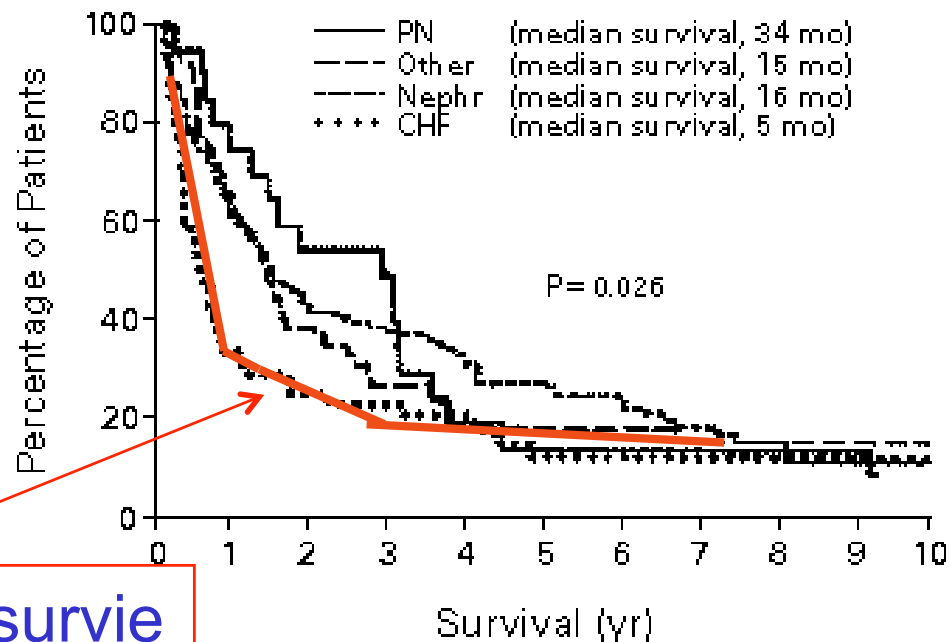


XII International Symposium on Amyloidosis, Rome, April 18-21, 2010

Gertz MA, Merlini G. Amyloid 2010; 17(Suppl 1): 48-49

Amylose AL : atteinte cardiaque

- Atteinte cardiaque : 50 % des patients au diagnostic
- Facteur pronostique majeur

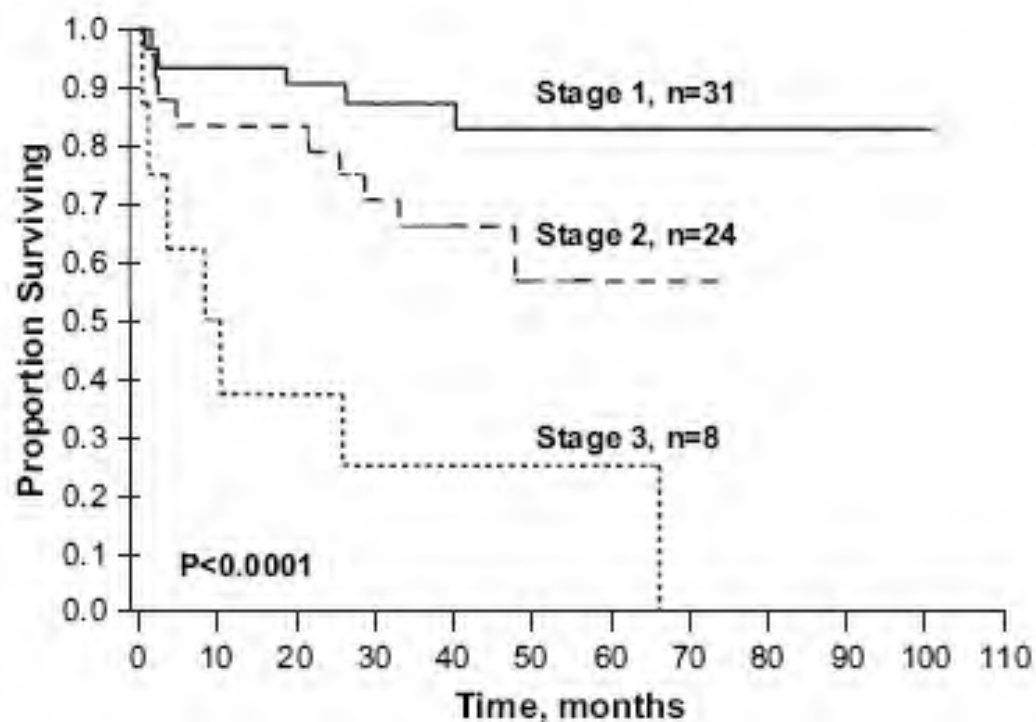


Médiane de survie
5 mois

Majorité des
décès
par troubles du
rythme
ou de la
conduction

Marqueurs sériques d'atteinte cardiaque

Score de la Mayo Clinic



Valeurs limites :

- Troponine t : 0.035 mg/l
- NT-proBNP : 332 ng/l

Stade 1 ; 2 valeurs normales
Stade 2 ; 1 normale, 1 élevée
Stade 3 : 2 élevées

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

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

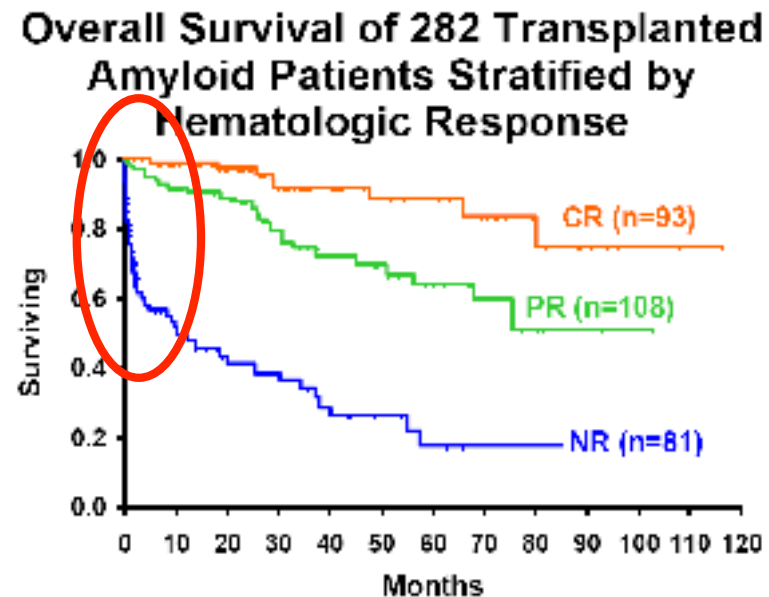
Angela Dispenzieri,
Mayo Clinic, Department of Medicine, Division of Hematology, Rochester, MN

Troponine T Ultra-sensible ?

Seuil 50 ng/l

Evaluation de l'efficacité du traitement

- La réponse clinique est souvent retardée
- L'efficacité est jugée sur la baisse de la concentration du précurseur protéique :
la chaîne légère libre monoclonale
- Un dosage initial fiable est indispensable
- Une évaluation rapide est fondamentale étant donné le pronostic catastrophique des patients non répondeurs



Gertz, Kos, 2007

Bases théoriques du traitement des amyloses

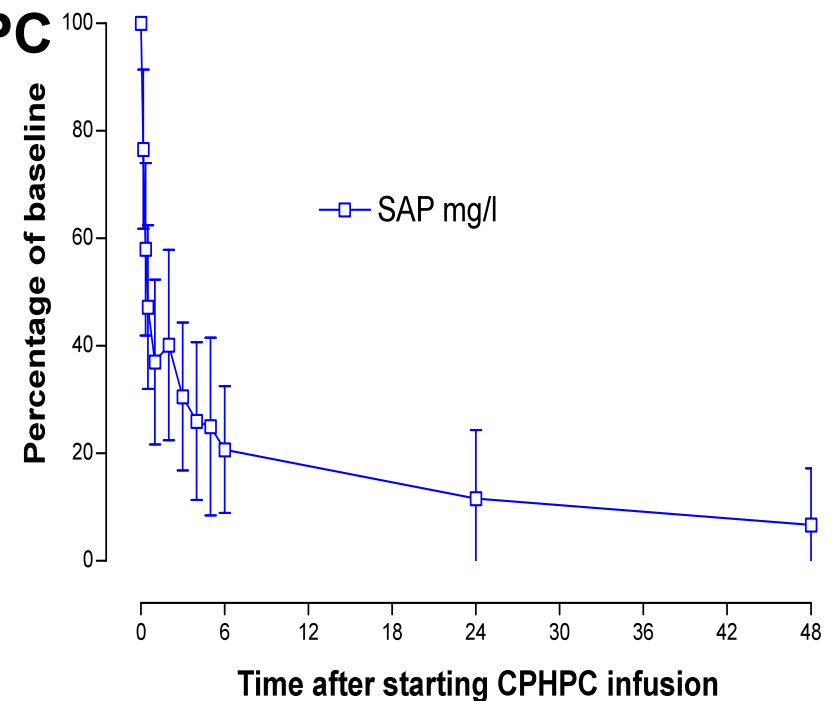
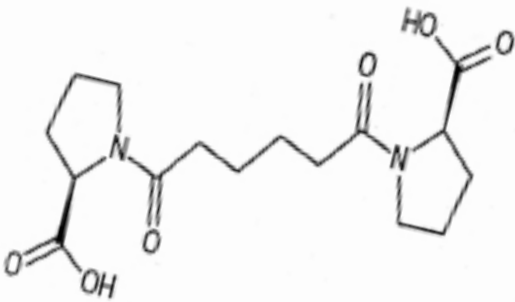


Amylose AL: éliminer les dépôts tissulaires

- Action sur les constituants non fibrillaires de la substance amyloïde:

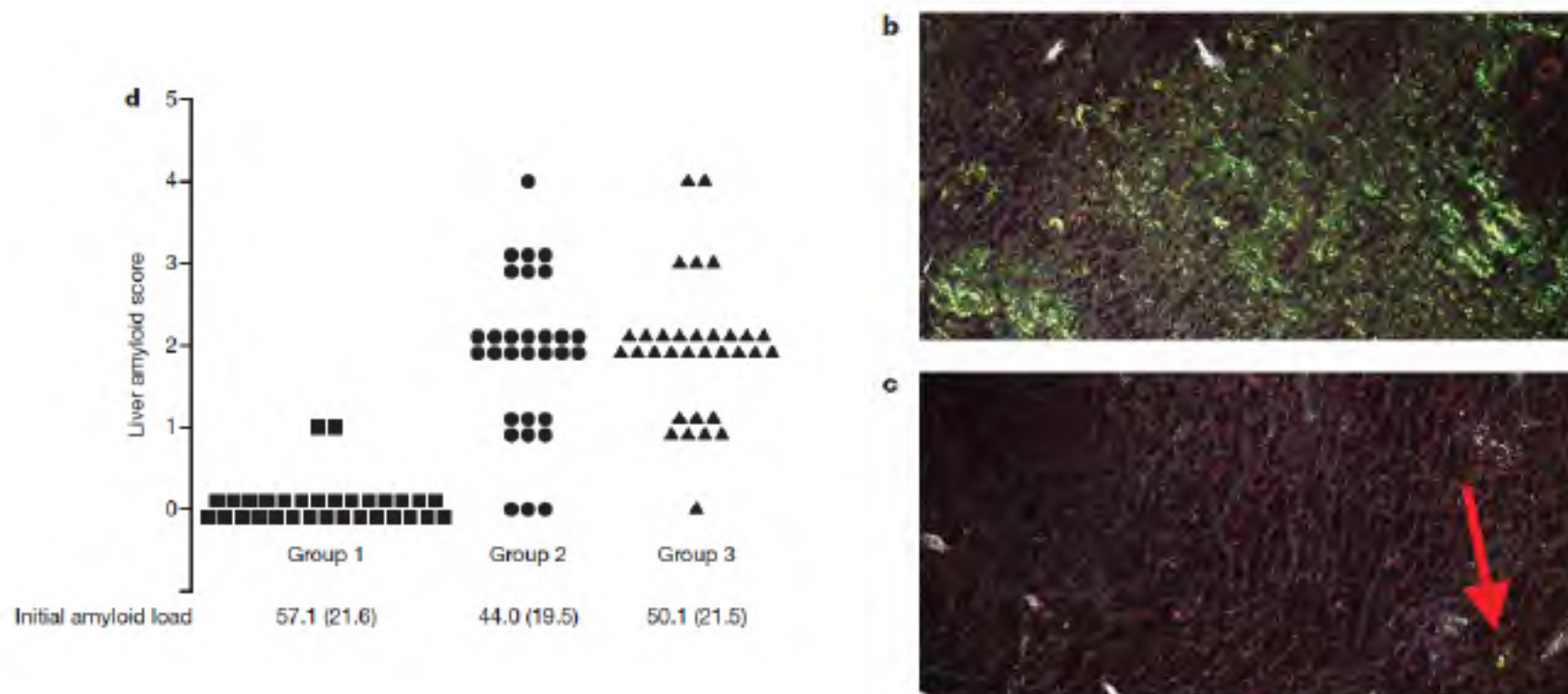
- **Elimination du SAP sérique: CPHPC**

Pepys MB et al. Nature 2002; 417: 254



Antibodies to human serum amyloid P component eliminate visceral amyloid deposits

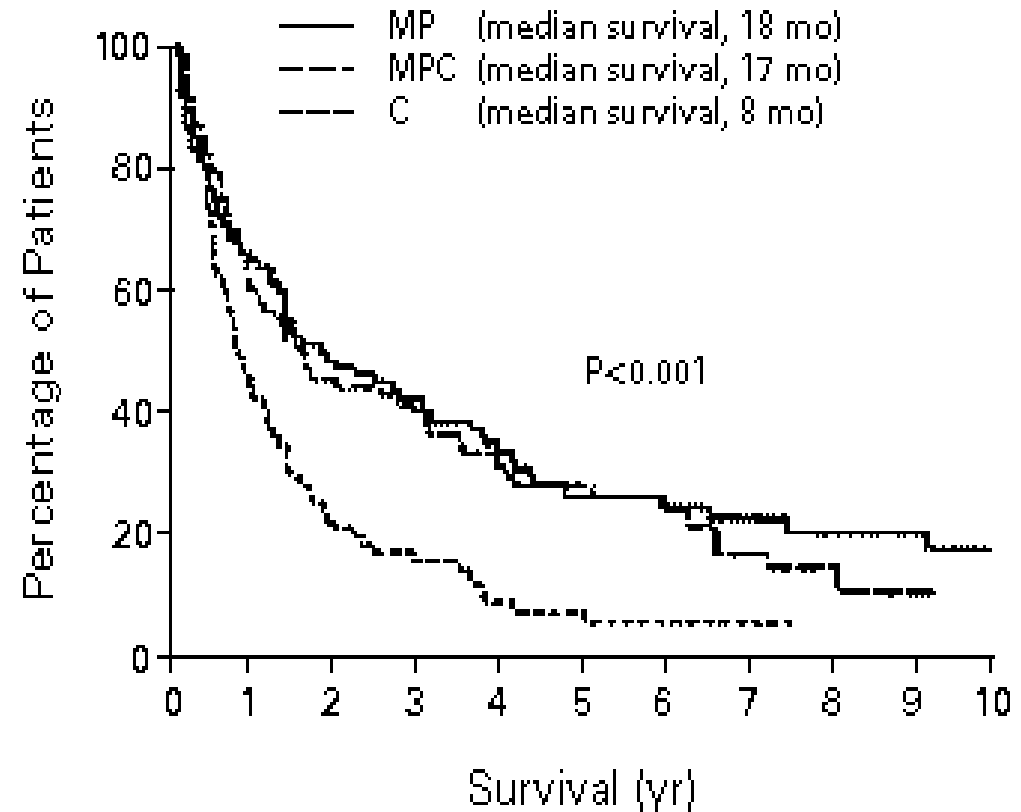
Karl Bodin^{1*}, Stephan Ellmerich^{1*}, Melvyn C. Kahan¹, Glenys A. Tennent¹, Andrzej Loesch¹, Janet A. Gilbertson¹, Winston L. Hutchinson¹, Palma P. Mangione^{1,2}, J. Ruth Gallimore¹, David I. Millar¹, Shane Minogue³, Amar P. Dhillon⁴, Graham W. Taylor¹, Arthur R. Bradwell^{5,6}, Aviva Petrie⁷, Julian D. Gillmore¹, Vittorio Bellotti^{1,2}, Marina Botto⁸, Philip N. Hawkins¹ & Mark B. Pepys¹



Amylose AL: chimiothérapie classique

- Melphalan oral + Prednisone (MP):

- Médiane de survie: 18 mois
- Réponse objective < 30%
- Réponse lente (6 mois à 1 an)
- Réponse trop lente pour les patients avec atteinte cardiaque (médiane de survie < 6 mois)



Kyle et al. N Engl J Med, 1997; 336: 1202

Amélioration de la survie par :

- Traitement intensif avec autogreffe

Dose-Intensive Melphalan With Blood Stem Cell Support for the Treatment of AL (Amyloid Light-Chain Amyloidosis): Survival and Response in 25 Patients

By Raymond G. Ganss, Evan Weisberg, Rodney H. Falk, Wendell Santoro, John R. Berenson, Simon Ching, Laura M. Donlin, John B. Grogan, Anne M. Horowitz, Carl L. Hays, Charles E. Wink, David G. Singer, and Martha S. Shuman

Blood, Vol 91, No 10 (May 15), 1998: pp 3662-3670

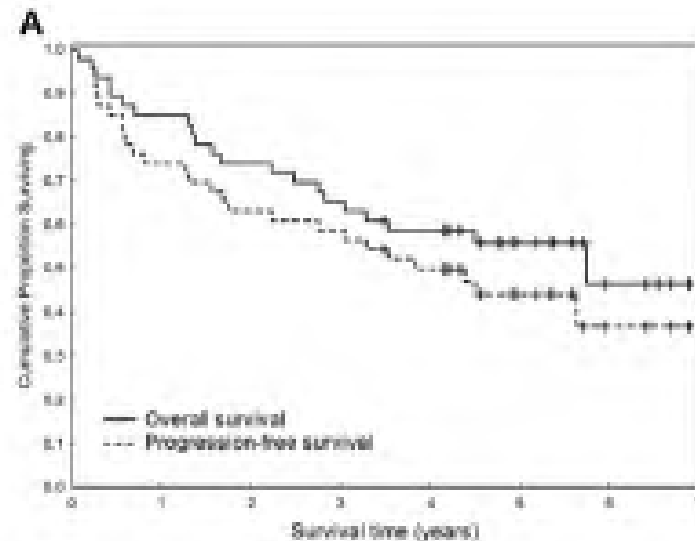
- Taux de réponse hématologique élevé (~ 60%)
- Amélioration de la survie (médiane ~ 5 ans), **mais**
 - Pour des patients sélectionnés
 - Avec une mortalité importante surtout en dehors de centres très spécialisés

- Protocoles avec de fortes doses de Dexaméthasone VAD

Association of melphalan and high-dose dexamethasone is effective and well tolerated in patients with AL (primary) amyloidosis who are eligible for stem cell transplantation

Giovanni Palladini, Vittorio Petroni, Laura Orzi, Riccardo Cappalaro, Alessandra Semmi, Fausto Allardi, Giorgia Cavallero, Roberto Ruzicelli, Giovambattista Virga, and Gianpiero Merlini

Blood. 2004;103:2936-2938.

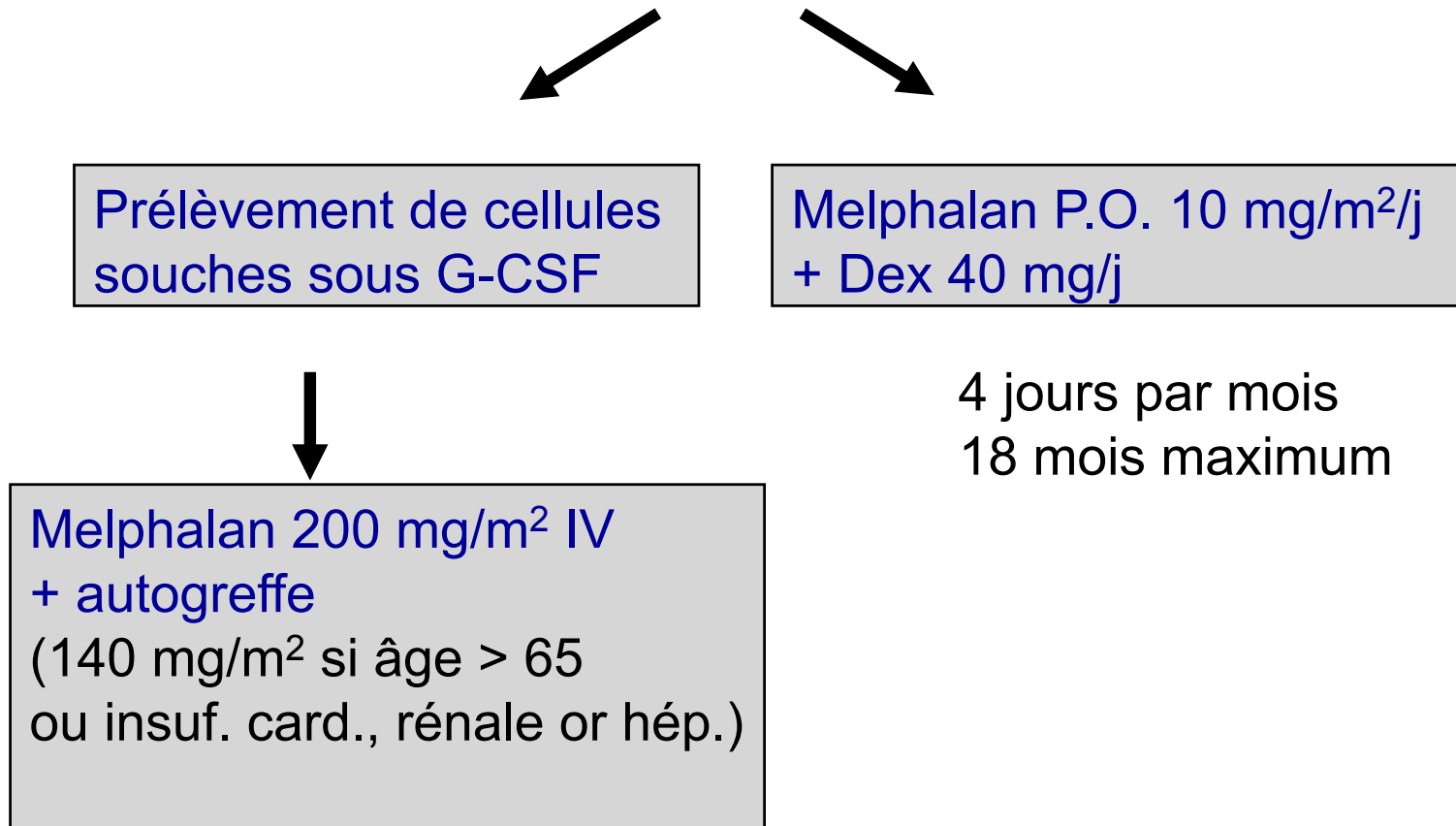


- Réponse hématologique 67%
dont RC 33%

Amylose AL: étude randomisée

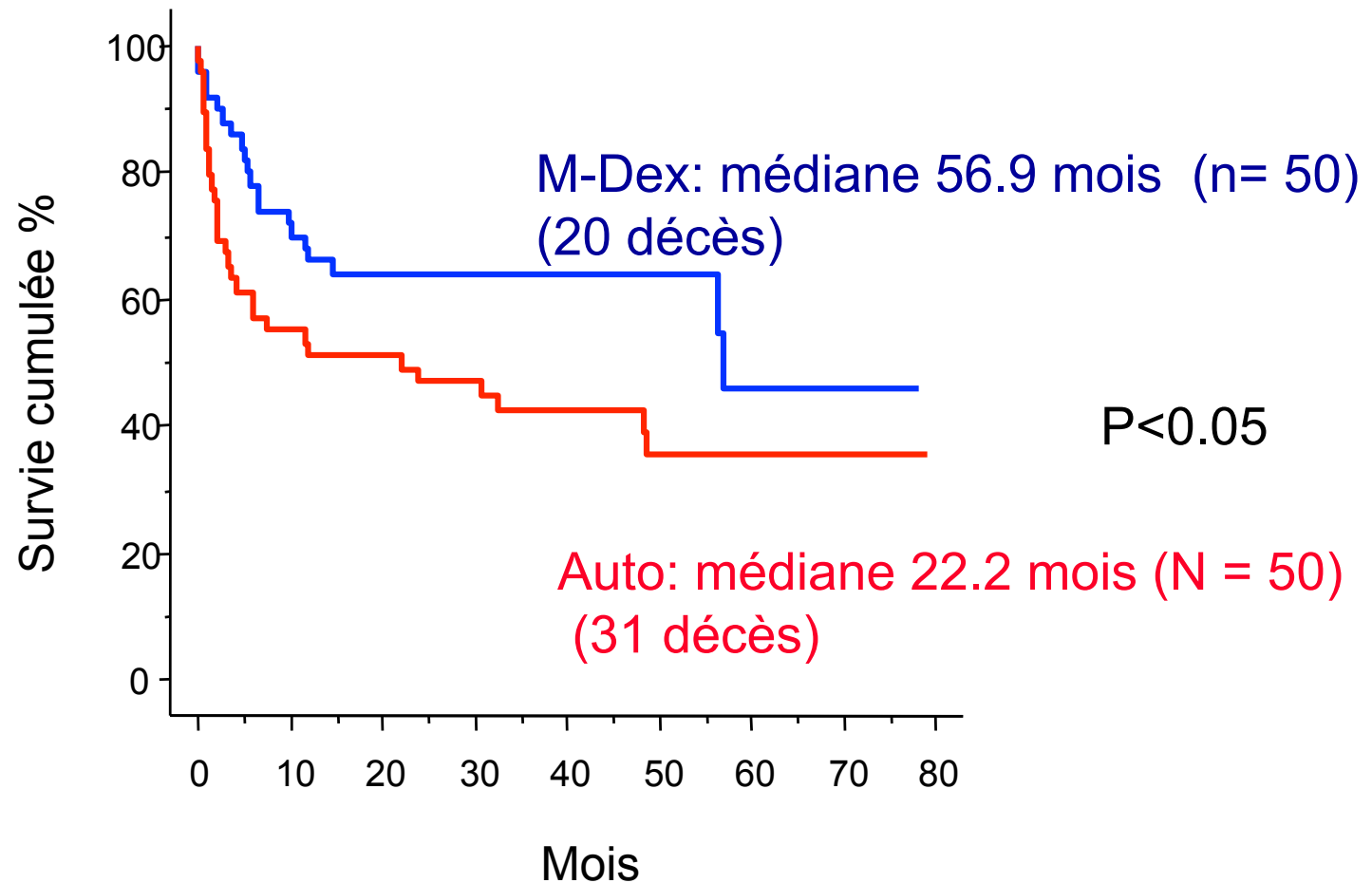
Traitement intensif vs Mdex

Critères d'inclusion: âge 18 à 70 ans, amylose AL prouvée, sans myélome symptomatique, non préalablement traitée



Amylose AL: traitement intensif vs MDex

- Survie selon le bras (ITT)



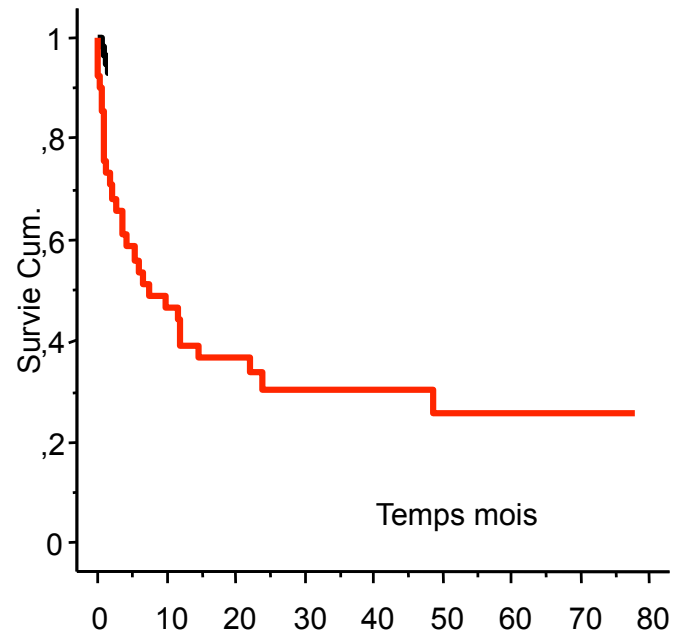
Jaccard et al. N Engl J Med 2007; 357: 1083

Conclusion

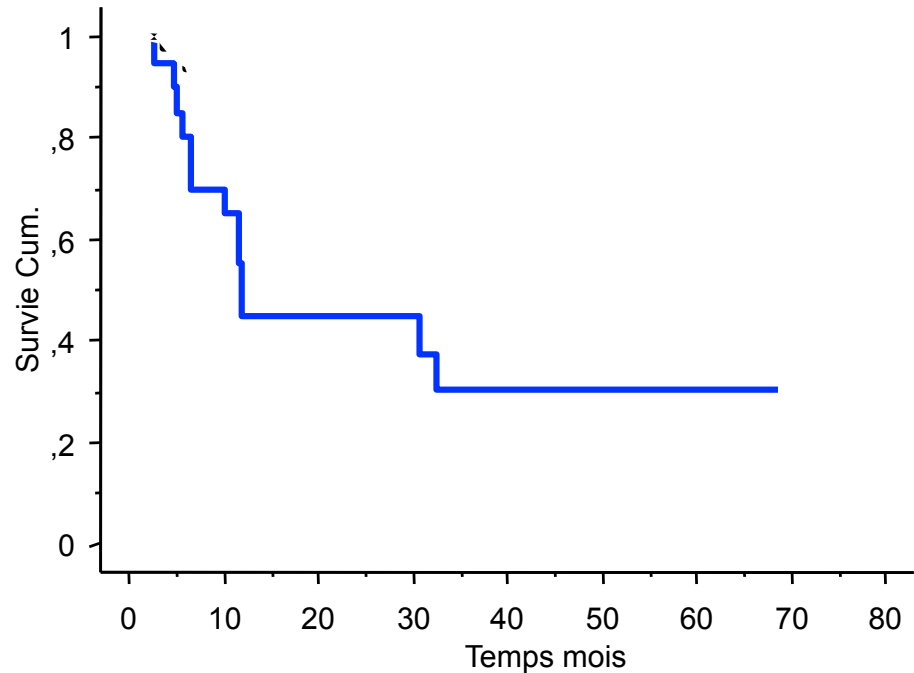
- Nette supériorité du Mdex comparé au traitement intensif pour les patients atteints d'amylose AL systémique traités en multicentrique

Mdex: traitement de référence en première ligne depuis 2007

Autres traitements nécessaires pour :



Les patients à haut risque
(stade III Mayo Clinic)



Les patients non répondeurs

Nouvelles drogues actives dans le myélome

- Thalidomide
- Lenalidomide (Revlimid) | + dexaméthasone
- Bortezomib (Velcade) |
- Avec des agents alkylants

Pomalidomide

Nouvel Inhibiteur du protéasome

Traitement de l'amylose AL: nouveaux agents

Protocole	Réponse hématologique (%)	Réponse complète (%)
CTAD Cyclophosphamide Thalidomide Dexamethasone	74	21
Lenalidomide ± Dex	67	29
Lenalidomide + MDex	66	41
Bortezomib + Dex	80-94	15-55
Bortezomib + MDex	94	60

Wechalekar et al. Blood 2007; 109: 457

Santhorawala et al. Blood 2007; 109: 492

Moreau et al. Blood 2010; 116:4777

Kastritis et al. J Clin Oncol 2010; 28: 1031

Zonder JA et al. Blood 2009; 114: 746

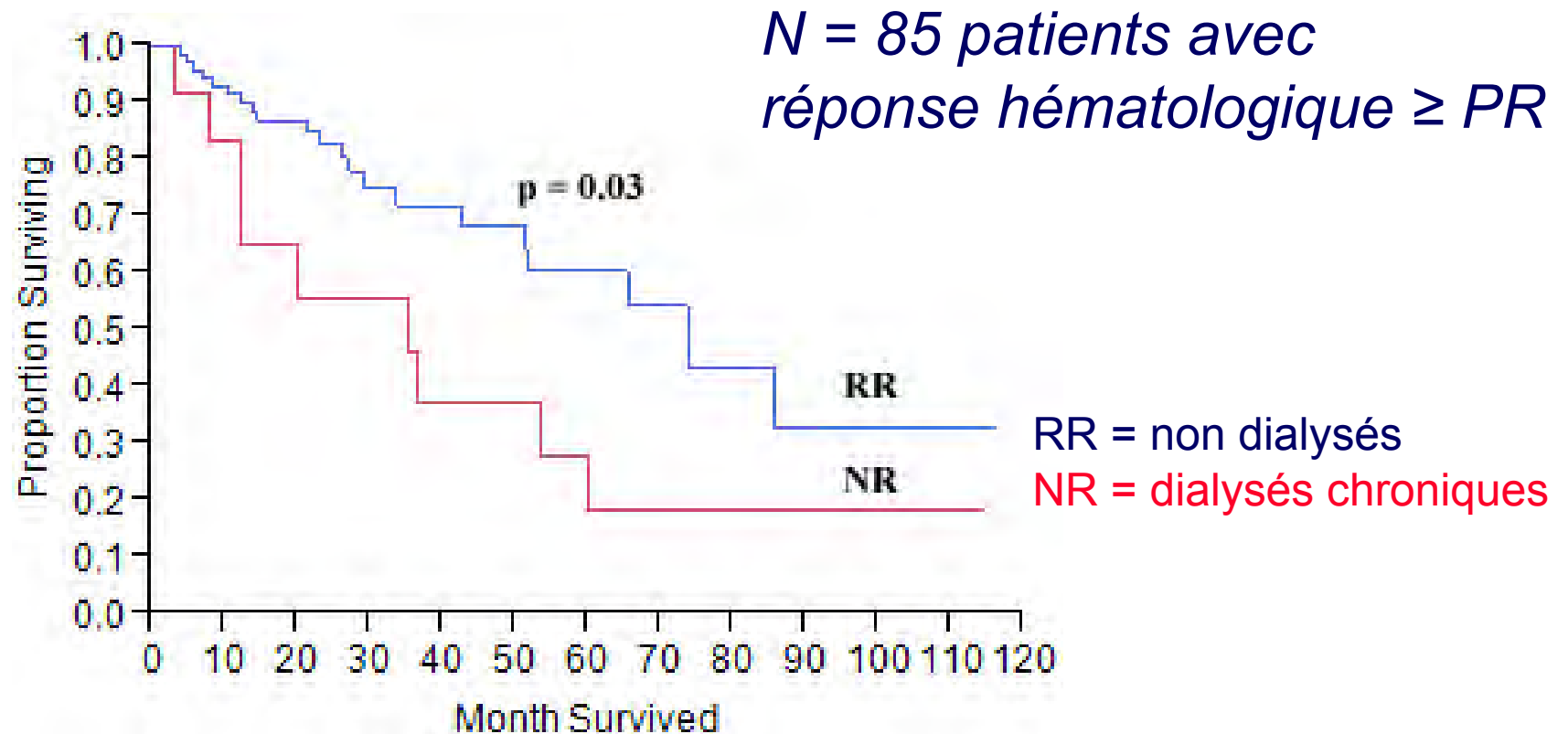
Stratégies thérapeutiques actuelles

- Suivant score Mayo Clinic : Nt-proBNP et Troponine
- Stade I : M-Dex et si réduction FLCs < 50% après 3 cycles
→ renforcement par Bortezomib 1,3 mg²/semaine
- Stade II : M-Dex et si réduction FLCs < 50% après le 1^{er} cycle
→ renforcement par Bortezomib, même schéma
- Durée du traitement : 6 à 9 mois
- Essai phase III : Europe + USA, Coordonateur G Merlini
M-Dex / M-Dex + Velcade
- Stade III :
Cyclophosphamide : 300 mg/m² J1-J8-J15
Bortezomib : 1.3 mg/m² J1, J8, J15, J22
Dexamethasone : 20 mg le jour et le lendemain de chaque injection de Bortezomib

Néphropathie à cylindres myélomateux (NCM) : données cliniques

- Fréquence
 - Insuffisance rénale (IR) : ~ 20% des malades au diagnostic
~ 50% au cours évolution MM
 - 30 à 75% des MM avec IR = NCM
- IRA souvent révélatrice du MM (CL ++)
 - Dissociation protéinurie et bandelettes urinaires
 - Protéinurie variable, albumine < 1g/24h, CL > 70%
- Facteurs favorisant la précipitation des CL
 - Déshydratation, infection, hypercalcémie
 - Néphrotoxiques: PDC iodés, AINS, IEC, ARA2....
- Récupération de la fonction rénale : < 50% des cas
Si dialyse : sevrage < 20% des cas
- Persistance IR: impacte fortement la survie

NCM : impact de l'IRT sur la survie globale



Leung N, Bridoux F, Kumar S, et al. ASH 2011, abstract 3949

NCM : stratégie thérapeutique

1. Traitement symptomatique

Traitement symptomatique urgent pour diminuer concentration et « précipitabilité » des CL urinaires

- Hydratation intraveineuse utilisant des solutés salins et alcalins
- Alcalinisation des urines $\text{pH} \geq 7.0$
- Correction d'une hypercalcémie : hydratation (sans diurétiques de l'anse), bisphosphonates
- Arrêt des AINS, IEC ou autre bloqueur du SRA
- Traitement d'une infection concomitante par antibiotiques non-néphrotoxiques

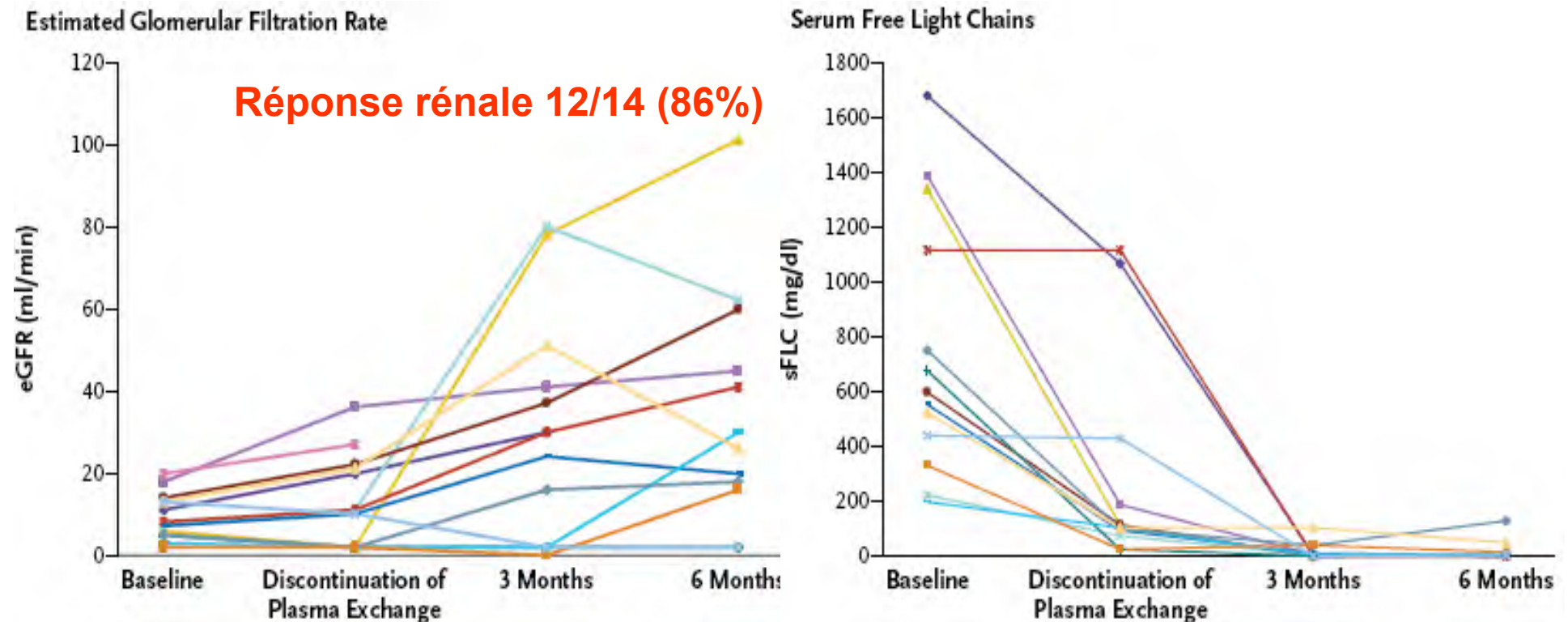
NCM : stratégie thérapeutique

2. Epurer les CL circulantes

- Place des échanges plasmatiques ?
 - Étude prospective randomisée : 104 patients avec MM et IRA
 - 5 à 7 échanges (50 ml/kg) + VAD ou MP vs chimio seule
 - Pas d'influence significative sur critère composite défini par : décès, insuffisance rénale nécessitant la dialyse, insuffisance rénale sévère avec $\text{DFG} < 30\text{ml/min/1.73 m}^2$

Clark WF, et al. Ann Intern Med 2005; 143: 777

Renal Improvement in Myeloma with Bortezomib plus Plasma Exchange



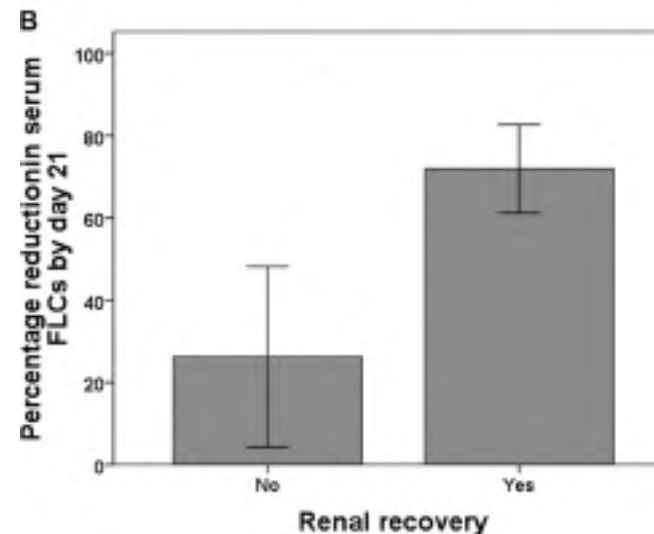
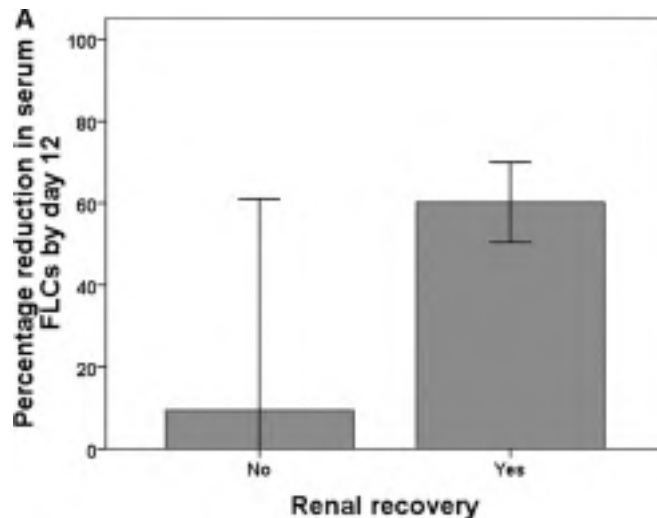
Changes in Markers of Renal Failure in 14 Patients with Multiple Myeloma Receiving Bortezomib plus Plasma Exchange.

Burnette, Leung & Rajkumar. N Engl J Med 2011; 364: 2365-6

NCM : stratégie thérapeutique

2. Epurer les CL circulantes

- Membrane de dialyse de très haute perméabilité (HCO Gambro®)
 - Réduction efficace de la concentration des CL libres sériques (35 à 70% en 2 heures)
 - Récupération rénale chez 70% des patients avec dialyse intensive (séances 6-12h quotidiennes) + chimiothérapie à base de Dex + Thal
- Facteur prédictif de réponse rénale:
 - Réduction des FLCs $\geq 60\%$ à J21



Hutchison CA, et al. J Am Soc Nephrol 2011; 22: 1129-36
Hutchison CA, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2009;4: 745

NCM : stratégie thérapeutique

3. Chimiothérapie

- Bortezomib et réponse rénale

	N	Chimio	≥ PR	Réponse rénale	Sevrage HD	OS 2 ans	Toxicité
Dimopoulos 2009	46	BD ± divers		59% (CR 30%)	2/9		Idem fct. rénale N
Morabito 2010	117	BD ± divers	73%	41%	3/14	51%	Idem fct. rénale N
Ludwig 2010	68	BD + doxo.	66%	62% (CR 31%)		58%	Idem fct. rénale N

- Facteurs prédictifs de réponse rénale :
 - eGFR initial (> 30 ml/min/1.73m²) et réponse tumorale

Dimopoulos et al. Clin Lymphoma Myeloma 2009; 9: 302

Ludwig et al. J Clin Oncol 2010; 28: 4635

NCM : stratégie thérapeutique

3. Chimiothérapie

Bortezomib + Dex = actuel standard de traitement

- Utilisable, y compris en hémodialyse
- Sans nécessité de réduire les doses
- Tolérance acceptable
 - Interruption, adaptation des doses & efficacité # idem avec et sans IR
- Taux élevé de réponses rénales

Mais: - nécessité d'y associer alkylant, thal, ..?
- pas d'évaluation prospective

Néphropathie à cylindres myélomateux :

Étude prospective MYRE

2 objectifs:

Epidémiologique

Fréquence respective des NCM et des autres néphropathies avec insuffisance rénale (IR) associées à une gammopathie monoclonale

Thérapeutique: traitement des NCM

* ***Pour les malades non hémodialysés***, comparaison de 2 types de chimiothérapie:

- **Bortezomib (Velcade°) + Dex (VD)**
- **Bortezomib (Velcade°) + Dex + Cyclophosphamide (VCD)**

* ***Pour les malades hémodialysés = Bortezomib + Dex***,

+ comparaison de 2 modalités de dialyse

- **avec membrane de dialyse haute perméabilité
(Gambro Theralite 2.1 m²)**
- **classique**

Néphropathie à cylindres myélomateux :

Étude prospective MYRE

- Étude randomisée multicentre:

294 malades

Non dialysés: 98 x 2

(récupération rénale 50 (VD) à 70% (VCD))

Dialysés: 49 x 2

(sortie de dialyse 40 (contrôle) à 60% (HCO))

- Centres participants:

IFM

> 50 centres recensés

- Durée de l'étude: 4 ans (3 d'inclusion)



<http://www.cr.amylose-al.fr>