

A syndrome of IgA related Polycythemia (SIGAPS)

Camille Cohen

Severine Coulon, Kanit Bhukhai, Michael Dussiot, Antoine Neuraz, Martin Flamant, François Vrtovsnik, Aurélie Hummel, Bertrand Knebelmann, Laurent Mesnard, Eric Rondeau, Marc Benhamou, Christophe Legendre, Olivier Hermine, Khalil El Karoui, Ivan C. Moura

Observation cliniques n°1

- Homme de **20 ans** sans antécédent
- Adressé pour hématurie micro et HTA
- Créatinine 50 μ M, pas de protéinurie
- Biopsie : prolifération mésangiale, dépôts mésangiaux d'IgA et de C3.
- Au diagnostic Hb 16,3g/dL, Hte 48%.
- Traitement par ARA2.
- À l'âge de **64 ans** : **Hb 18,6 g/dL, Hte 55,5%**.
Leucocytes et PQ normaux. Créatinine 162 μ M,
DFGm 37,8 ml/min/1,73m², protéinurie 0,7g/24h

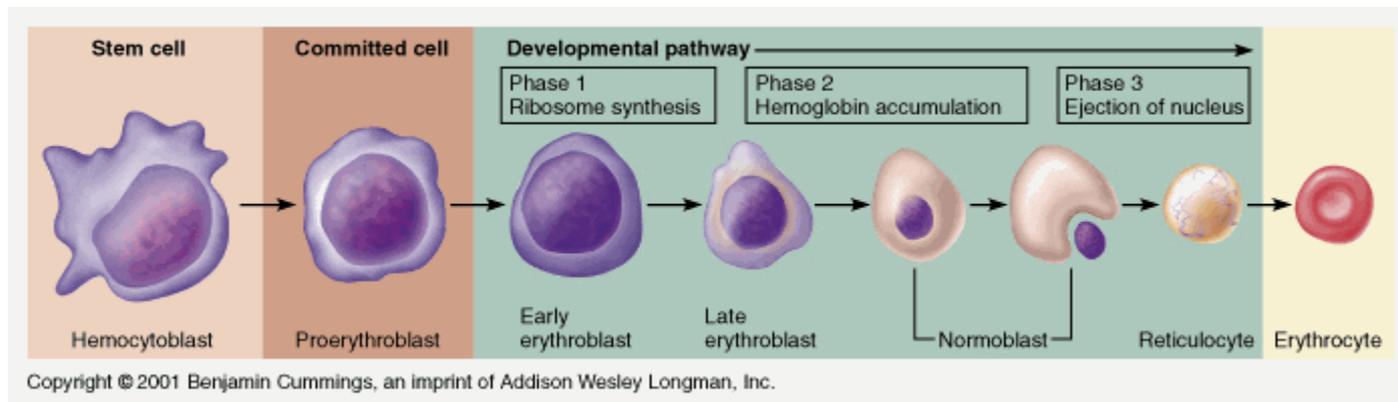
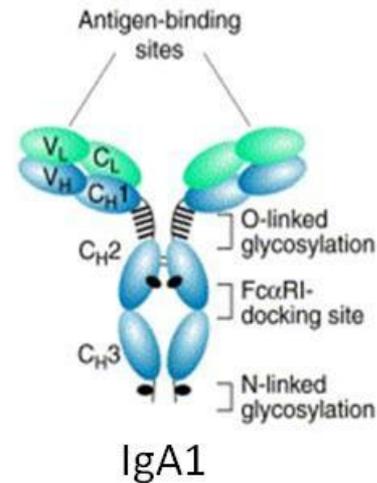
Observation clinique n°2

- Homme de **63 ans** sans antécédent
- Adressé pour hématurie micro et HTA
- Créatinine 230 μ M, protéinurie 4g/jour
- Biopsie : épaissement mésangial, dépôts mésangiaux d'IgA et de C3.
- Au diagnostic Hb 12,9g/dL, Hte 37,9%.
- Traitement par IEC, ARA2 et thiazides.
- À l'âge de **74 ans** : **Hb 17,8 g/dL, Hte 54,6%**.
Leucocytes et PQ normaux. Créatinine 182 μ M,
DFGm 28 ml/min/1,73m², protéinurie 0,2g/24h

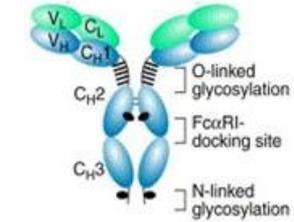
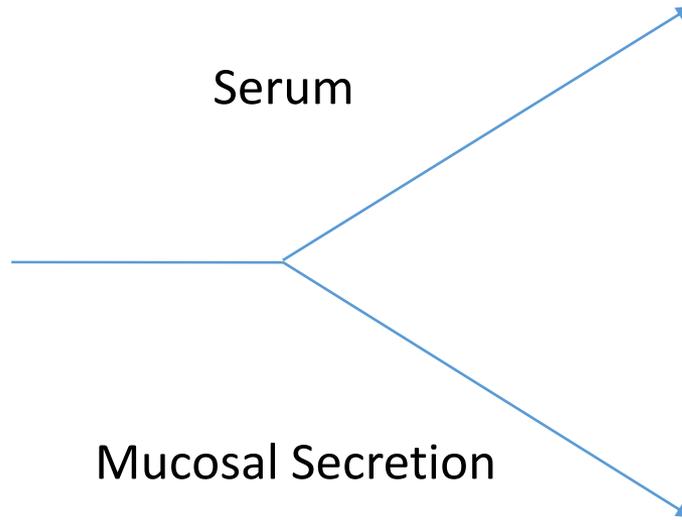
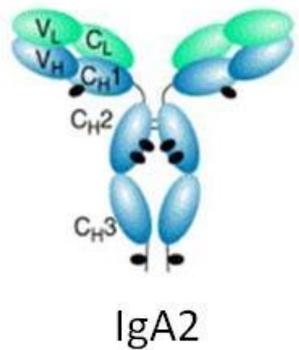
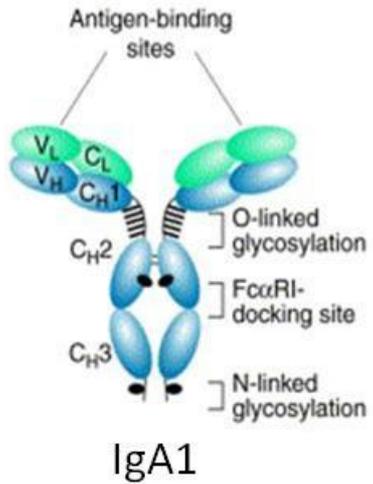
Explorations complémentaires

- Pas d'étiologie retrouvée :
 - Pas de splénomégalie, pas d'argument pour un hémangioblastome du cervelet
 - Echo rénale et hépatique normales
 - Saturation en oxygène normale
 - Dosage en EPO « normaux » : 7,6mUI/L (5,8-9,9)
(normales entre 1,4 et 13,7)
 - Mutations JAK2 négative.
- Pas de complication thrombotique

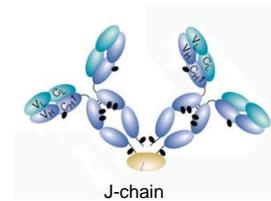
Lien entre IgAN et polyglobulie?



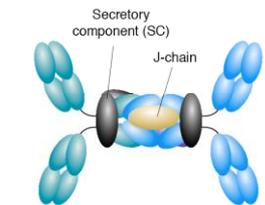
IgA humaines



Monomeric
IgA1
> 90%



Polymeric
IgA1
< 10%



Secretory IgA

IgAN : physiopathologie

Déposer n'est pas progresser

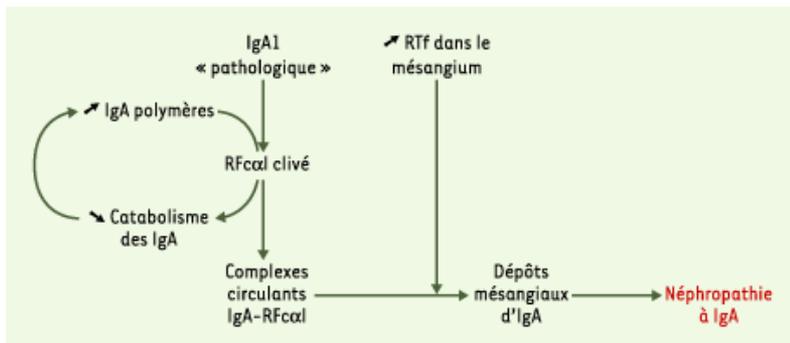
Des dépôts mésangiaux d'IgA sont retrouvés dans 6,8% des patients de série autopsique

J Clin Pathol. 1993 Jul;46:607-10

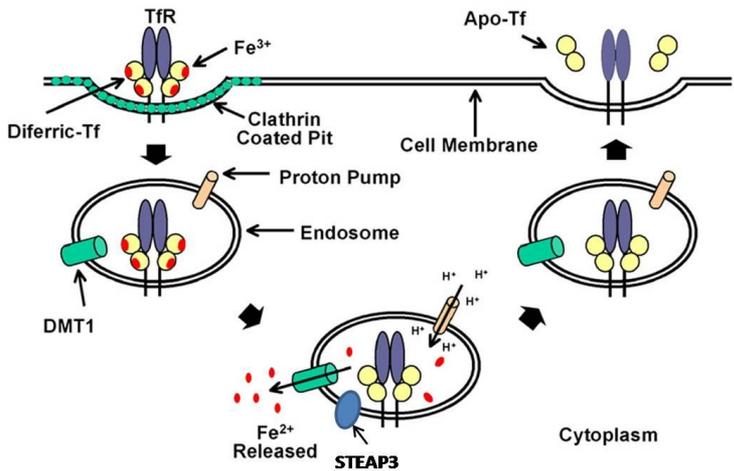
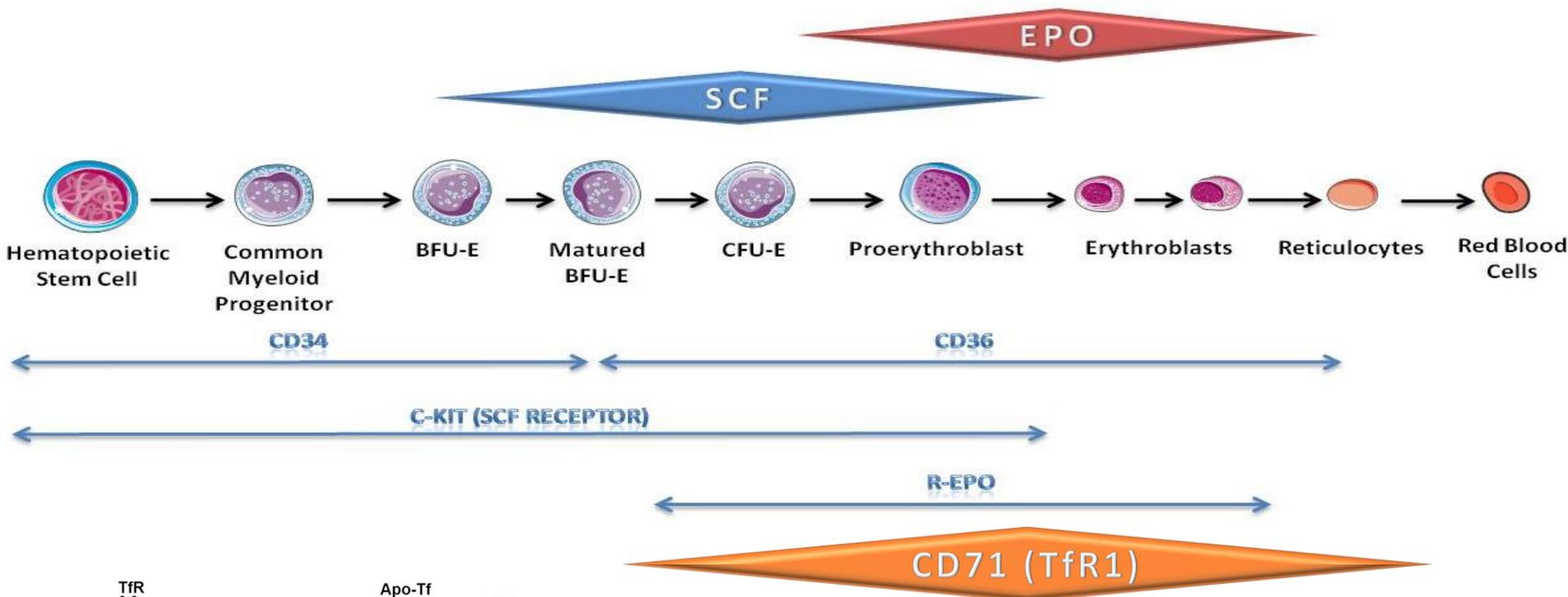
La glycosylation anormale des IgA n'est pas suffisante

Dans les IgAN familiales, des anomalies de glycosylation sont retrouvées chez les malades et les apparentés sains

Les pIgA sont augmentées dans l'IgAN

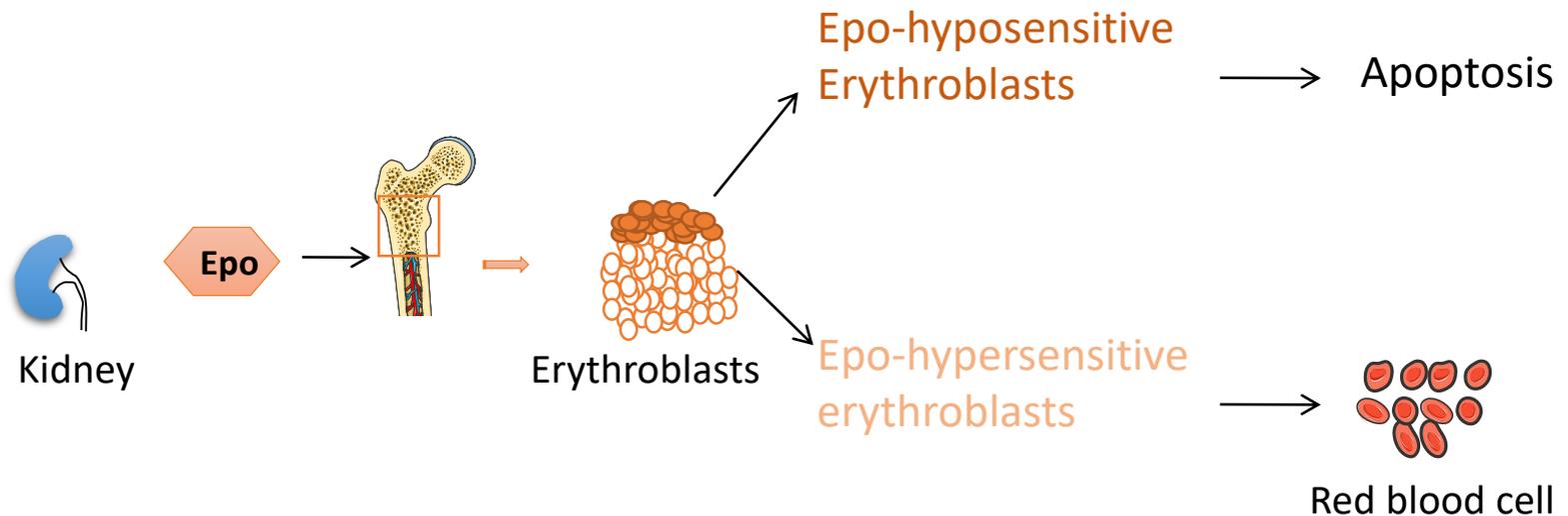


Erythropoïèse



Erythropoïèse

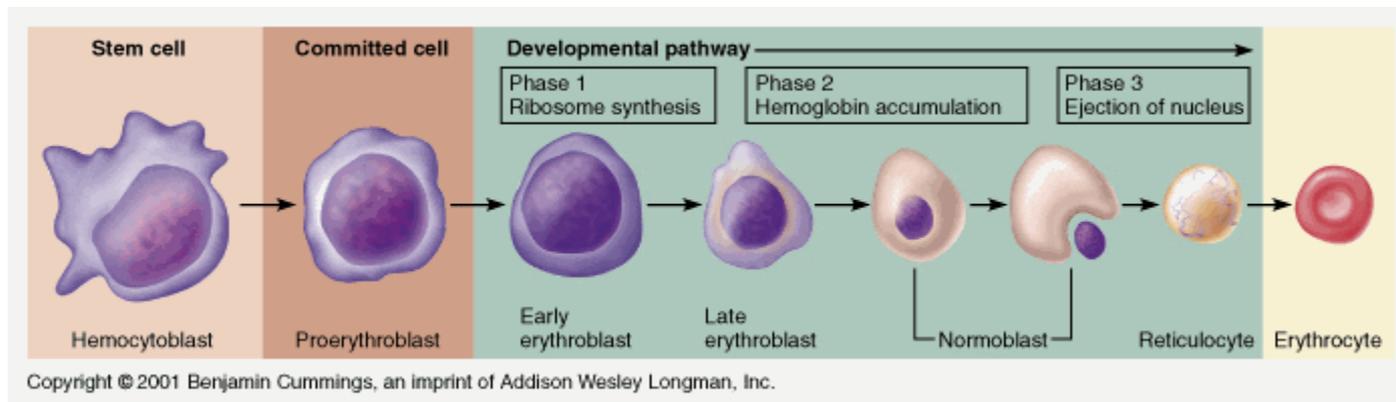
- Pool d'érythroblastes dont seulement une partie sont sensible à l'EPO
- Les mécanismes régulant cette sensibilité ne sont pas totalement connus



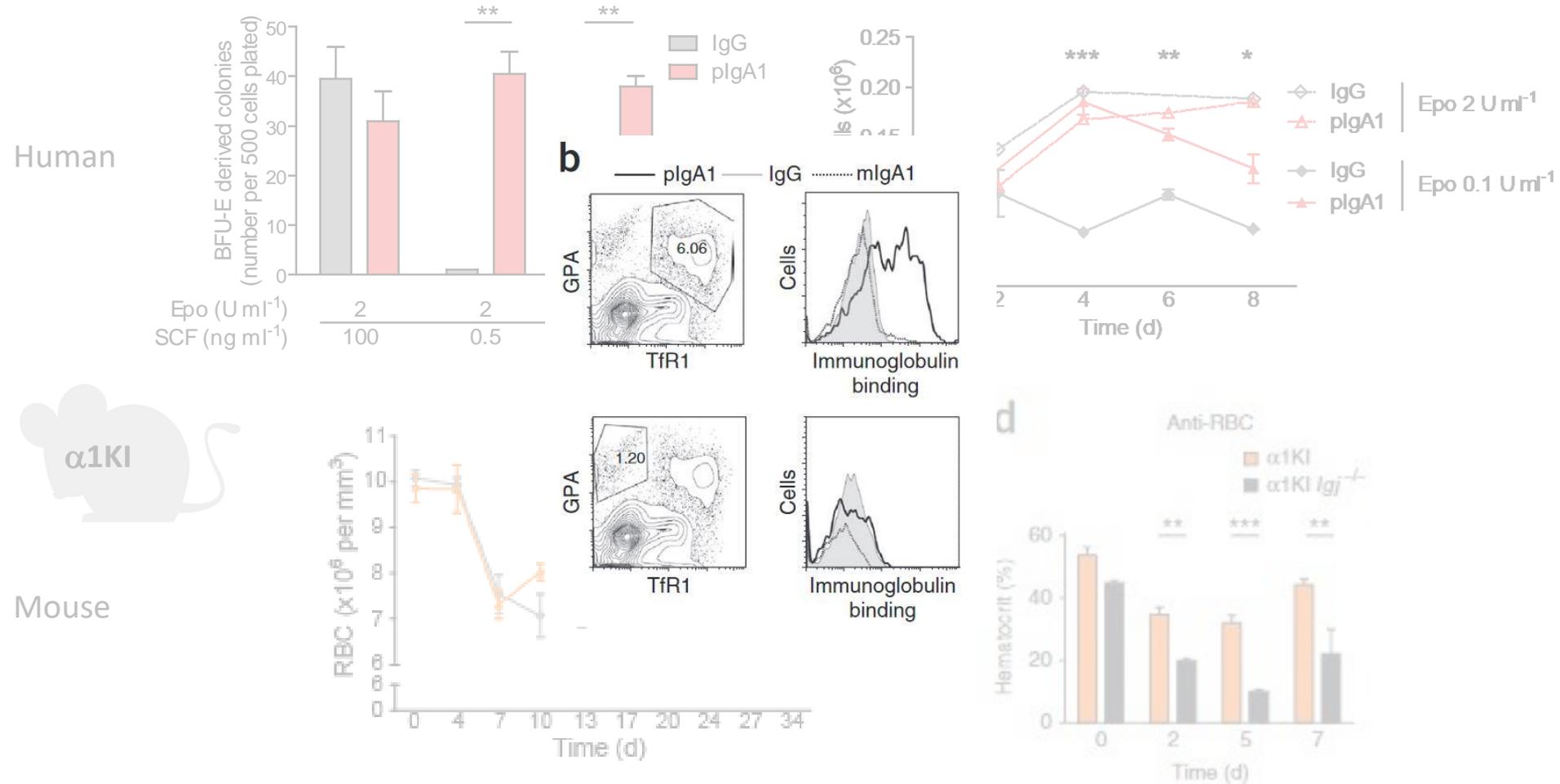
Koury & Bondurant, *Science* 1990.
Kelley, L.L., *et al. Blood* 1993

Lien entre IgAN et polyglobulie?

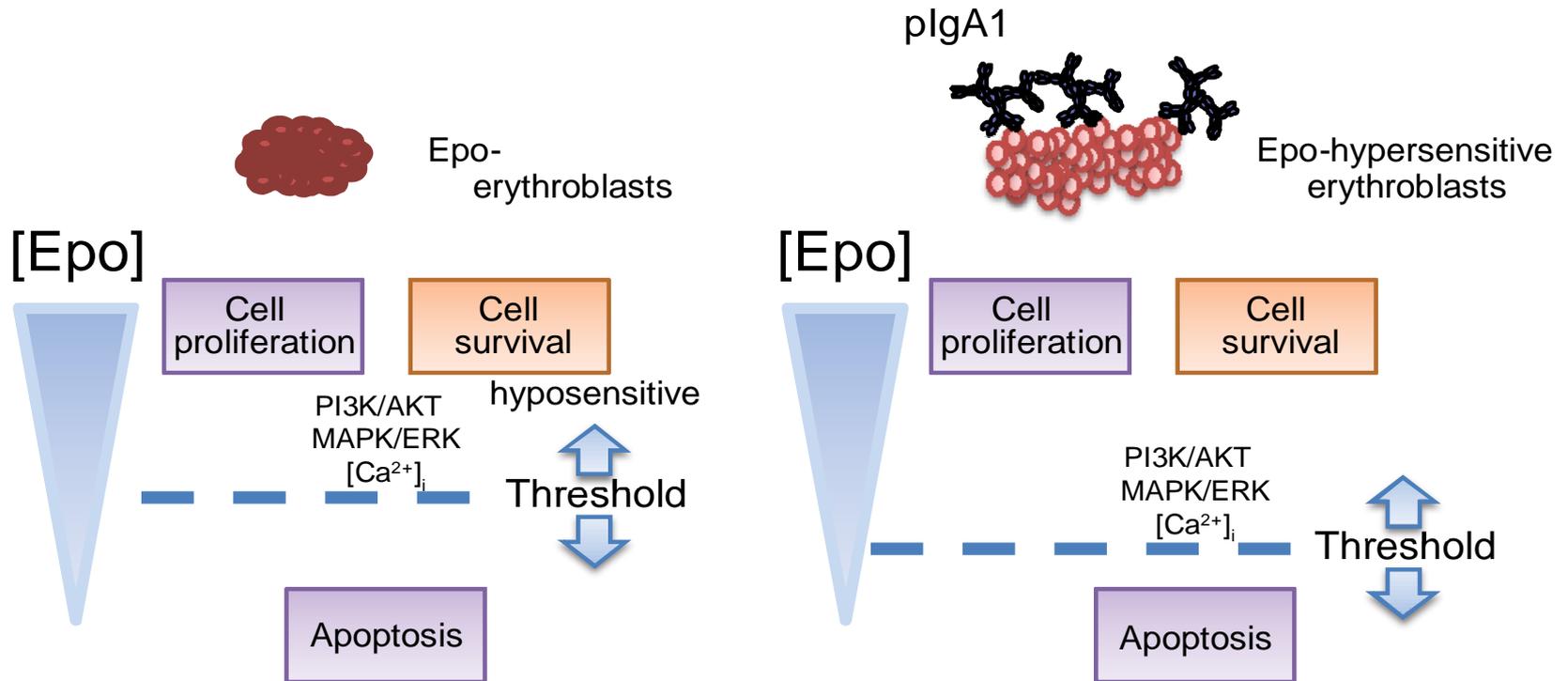
Polymeric IgA1 controls erythroblast proliferation and accelerates erythropoiesis recovery in anemia



IgA polymériques et érythropoïèse



Modèle



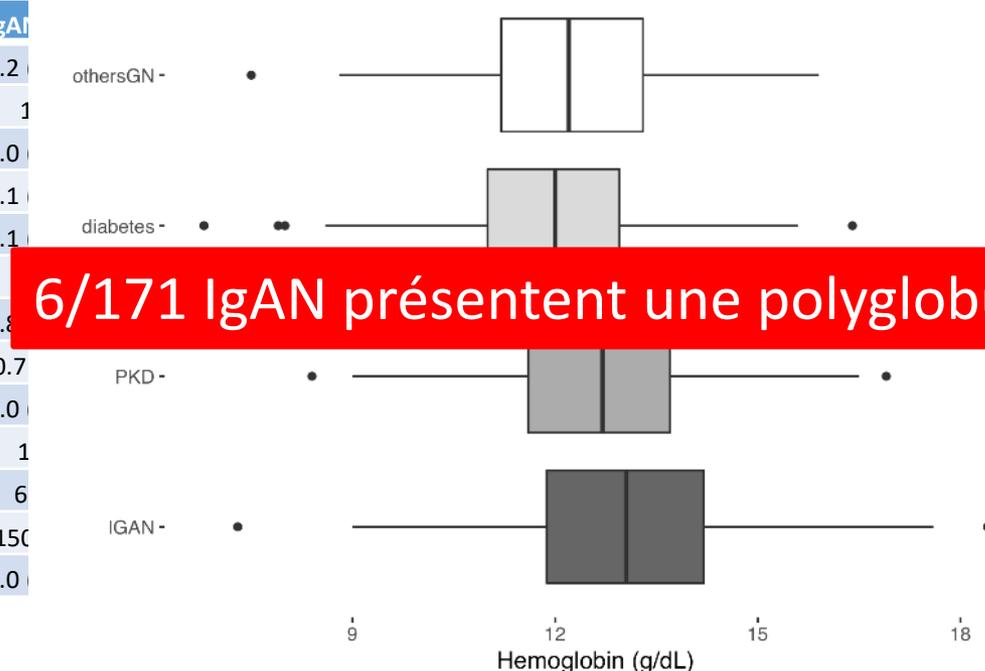
Relevance chez nos patients IgAN
polyglobulique?

Hb des IgAN dans de larges cohortes : Nephrotest

- 1993 patients avec suivi de la fonction rénale par DFG mesuré
- Analyse parmi les glomérulonéphrites, 4 groupes :
 - IgAN : n=171
 - Autres glomérulonéphrites : n=179
 - PKD : n=117
 - Diabète : n=229

Hb des IgAN dans de larges cohortes : Nephrotest

	IgAN
Age	43.2
Sexe (M/F)	1
BMI	25.0
Hb	13.1
Hte	39.1
P/E, n (%)	
mGFR	42.8
24h proteinuria	0.7
Ferritin	124.0
Iron supplementation	1
EPO treatment	6
RAS inhibitors	150
PTH	44.0



6/171 IgAN présentent une polyglobulie

9)	
)	p<0.0001
	p=0.001
3)	p<0.0001
3)	p<0.0001
5)	p<0.0001
	p=.004
	p=0.0031
	p<0.0001
.8)	p=0.09
	p=0.12
	p=0.0045
	p=0.0005
2)	p<0.0001

Analyse multivariée (régression linéaire multiple) incluant âge sexe DFGm, traitement par EPO ou fer

Caractéristiques des 6 IgAN-P/E

Patient #	age at IgAN diagnosis	age at polycythemia diagnosis	maximum hematocrit (%)	maximum hemoglobin (g/dL)	measured eGFR (mL/min/1,73 m2)	proteinuria (g/24h)
1	20	64	55.5	18.6	43	0.7
2	63	74	54.6	17.8	28	0.2
3	26	69	55.0	18.5	59	0.7
4	20	45	54.3	18	83	0.4
5	44	61	56.4	18.4	53	0.2
6	21	26	59	18.5	27	1.1

Prévalence?

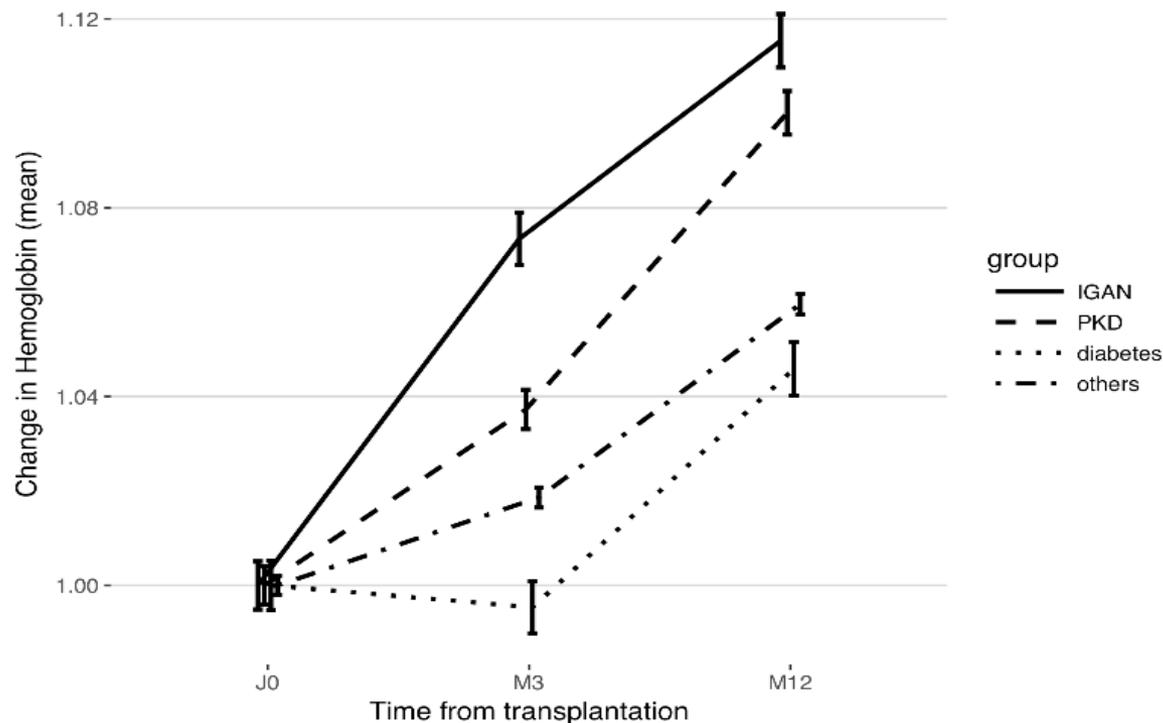
- Extrêmement difficile à évaluer
- 6 patients soit 3,5% des IgAN dans nephrotest
- Mais l'IRC induit une anémie!!!

Evolution de l'Hb suivant la transplantation rénale : DIVAT

- Anémie post transplantation rénale et résistance à l'Epo.
- Données à M12 : 4963 patients
 - IgAN : n=450 (9,1%)
 - PKD : n=834 (16,8%)
 - Néphropathie diabétique : n=476 (9,6%)
 - Autres : n=3203 (64,5%)
- Hb des IgAN > autres : 13,2g/dL vs 12,6g/dL p=0,001
- Multivariée (age sexe, type de néphropathie, type d'IS, DFGe) : IgAN, PKD, sexe masculin et DFGe associés à hb

Evolution de l'Hb suivant la transplantation rénale : DIVAT

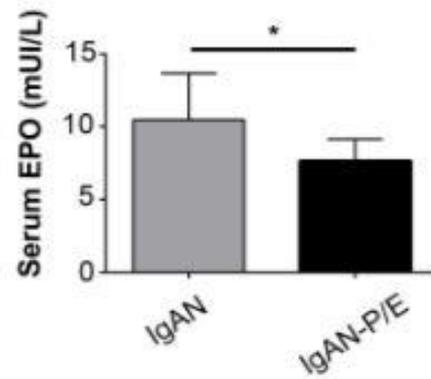
- Données disponibles a M0 M3 et M12 pour 2600 patients
 - IgAN (n=271), PKD (n=447), DN (n=248).
- A M0 : multivariée : sexe M et PKD associés avec hb



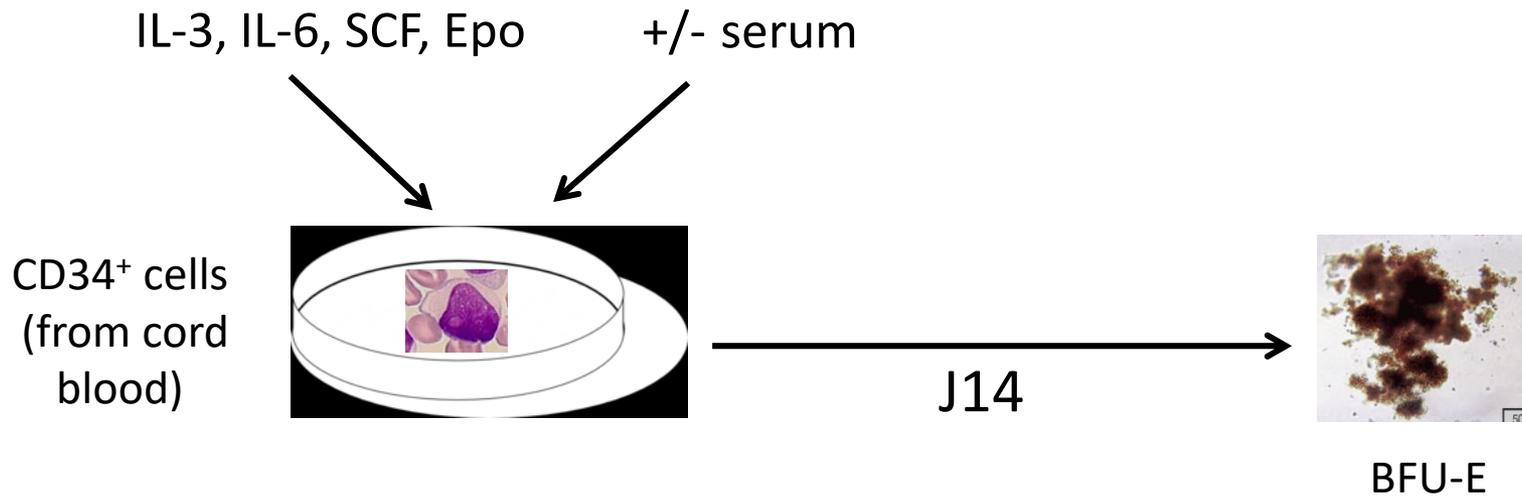
Hypothèse

- Chez les patients IgAN, les plgA1 favorisent l'érythropoïèse
- Chez certains, cela induit une polyglobulie

Le taux d'Epo circulant n'explique pas le phénotype

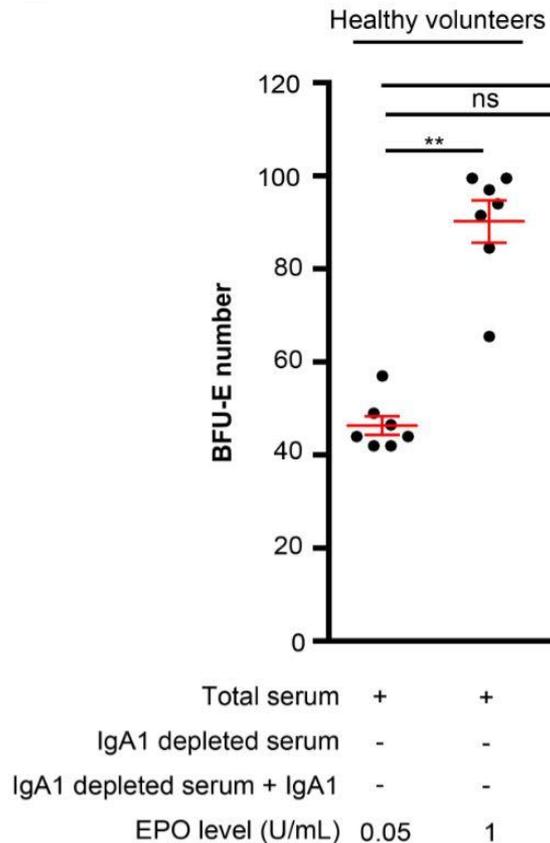


Le sérum de IgAN-P/E favorise la prolifération des érythroblastes



Modèle de pousse de progéniteurs sur methylcellulose

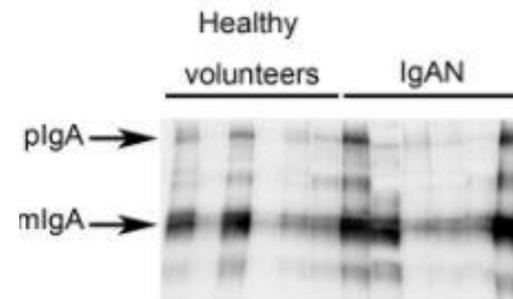
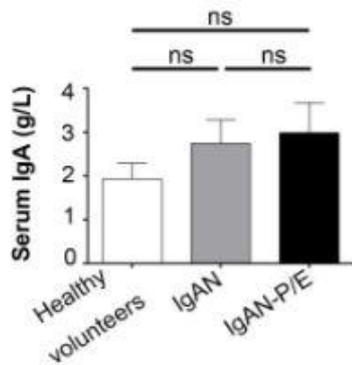
Le sérum d'IgAN-P/E favorise la prolifération des érythroblastes



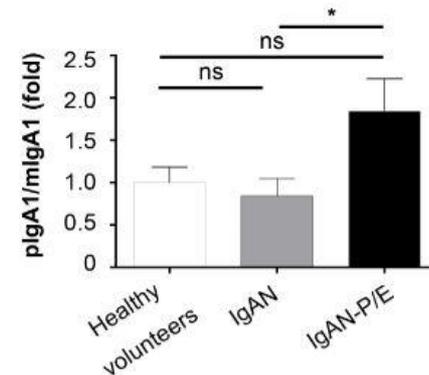
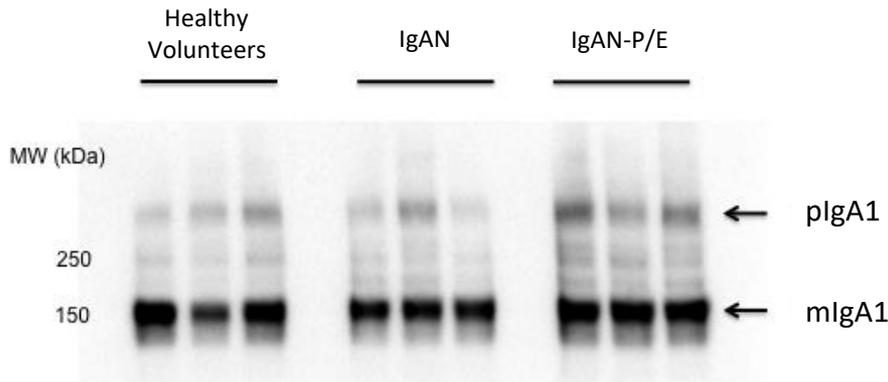
Les IgA1 des patients IgAN-P/E sont responsable de cet effet

Le ratio pIgA1/mIgA1 est augmenté chez les IgAN-P/E

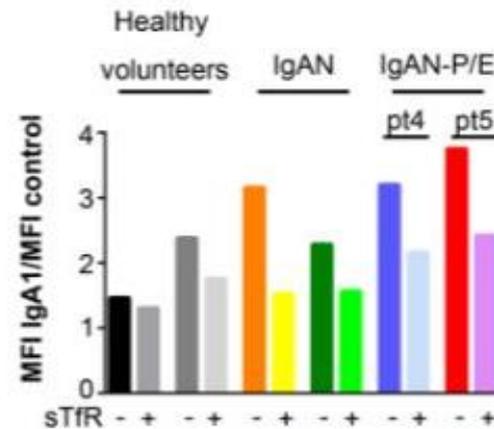
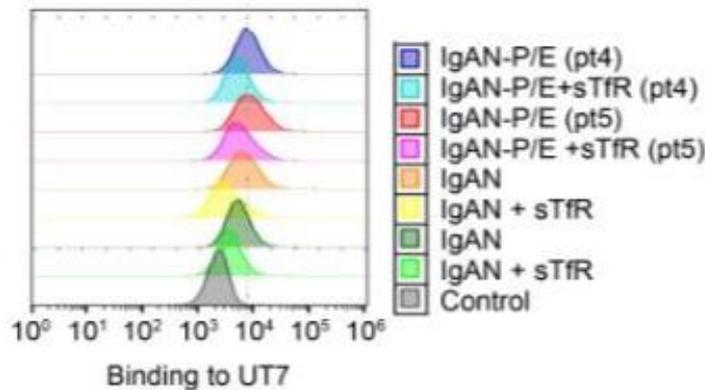
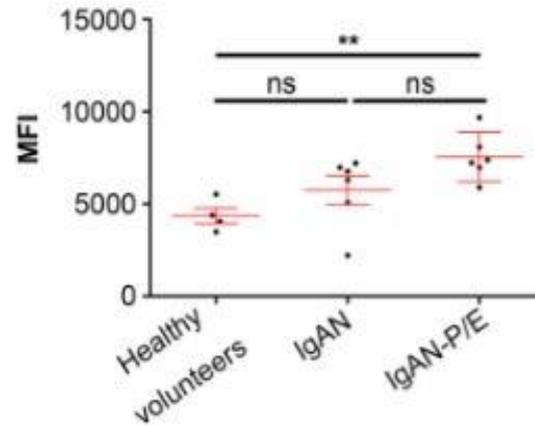
Sérum



IgA1 purifiées



Les IgA1 des IgAN-P/E se lient aux érythroblastes via le TfR



Conclusion

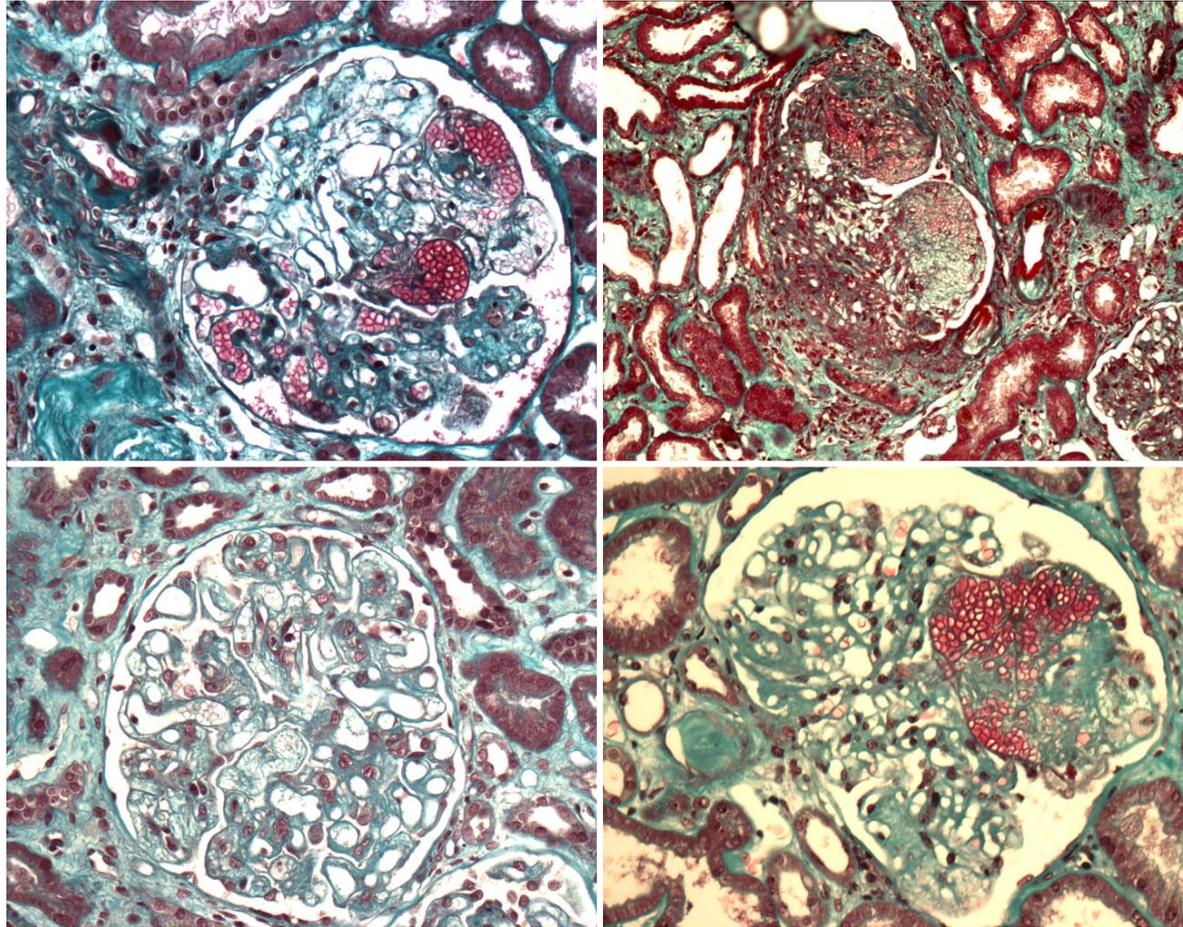
- Nouvelle étiologie de polyglobulie
- Dépendante des plgA1
- Dans de larges cohortes, les patients IgAN présentent un taux d'Hb plus élevé
- Récupération plus rapide de l'anémie post transplantation.

Discussion

- Les mécanismes moléculaires en aval des pIgA ne sont pas clairs dans ce contexte : signaling via le TfR?
- Mécanisme probablement non restreint à l'IgAN : pIgA1 augmentées dans myélome à IgA ou pathologies hépatiques
- Apparition tardive après diagnostic
- Pression de sélection évolutif expliquant la prévalence de l'IgAN?

Appel a contributions

ADN de patient avec mésangiolyse post chimio/radiothérapie



2^{ème} Réunion Parisienne : NepHéma

LUNDI 18 JUIN 2016

16h30 – 17h00 : ACCUEIL – CAFE/THE

17h00 :

Introduction par les organisateurs :

Olivier HERMINE - Bertrand KNEBELMANN- Camille COHEN

17h15 :

Le Métabolisme du fer :

Dr Sophie VAULONT

17h45 :

Le Métabolisme du fer et IRC :

Dr Zoubida KARIM

18h15 :

La Thalassémie GDF11 érythroïde :

Pr Olivier HERMINE

18h45 :

Rein et Drépanocytose :

Pr Vincent AUDARD

19h15 :

IgA et Physiopathologie :

Pr Renato MONTEIRO

19h45 :

IgA et Polyglobulie :

Dr Camille COHEN

20h15 :

Nouveautés dans PEC anémie IRC :

Pr Bertrand KNEBELMANN

20h45 :

Conclusion par les organisateurs :

Olivier HERMINE - Bertrand KNEBELMANN- Camille COHEN

21h00 – 22h00 : DÎNER – BUFFET

FERMETURE IMAGINE – 22h30