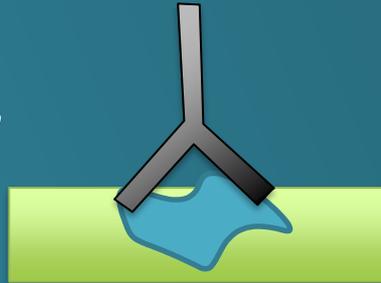
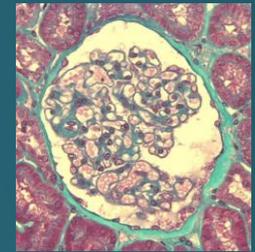




#Quand les



délaissent les



Lucile FIGUERES
Service de
Néphrologie et immunologie clinique



#Immunity_Report

CJN 16 mars 2018



A propos d'un cas

Claude, 72 ans

Antécédents :

- HTA
- Obésité
- Alcoolisme chronique et tabagisme
- Cardiopathie ischémique. Pontage aorto-coronarien en 2014
- AVC ischémique (2015) : occlusion de l'artère centrale de la rétine

Traitement :

Antiagrégant, IEC, B-bloquants, Statine

Anamnèse :

- Admission pour paresthésies et crampes révélant une hypocalcémie et une hypomagnésémie profonde.
- Biologie normale en 2014.

A propos d'un cas

Biologie :

	Sang	Urine
Magnésium	0.26 mM	6 mmol/j
Calcium total	1.51 mM	4 mmol/l (Ca/Cr : 2,3)
PTH	48 pg/ml = N	
Créatinine	106 μ M (CKD 63)	

Explorations :

- Pas de toxiques
- Pas de perte rénale de sodium, de déshydratation, de dysnatrémie ou dyskaliémie
- Echographie rénale normale
- Pas d'antécédent familial

➔ Hypomagnésémie rénale

➔ Hypoparathyroïdie fonctionnelle (hypoMg)

Hypomagnésémie rénale

Tube contourné distal

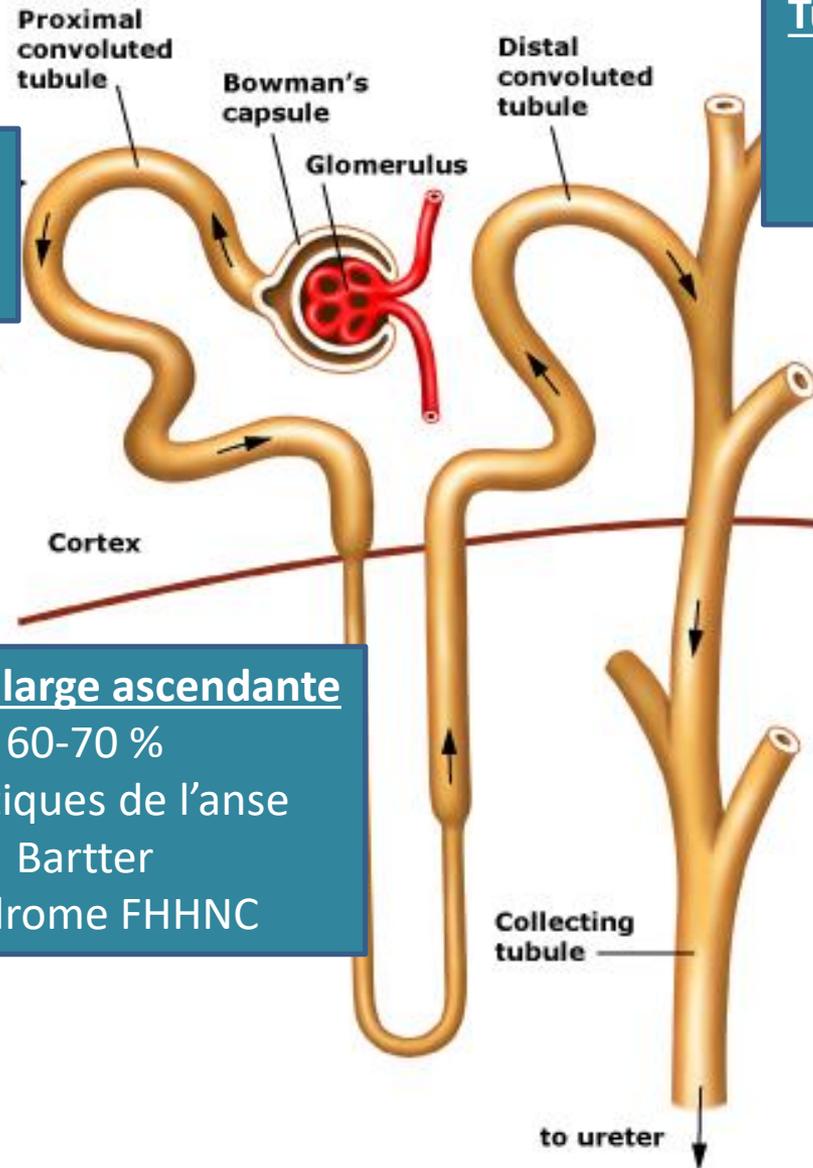
5-10 %
Thiazides
Gitelman

Tube contourné proximal

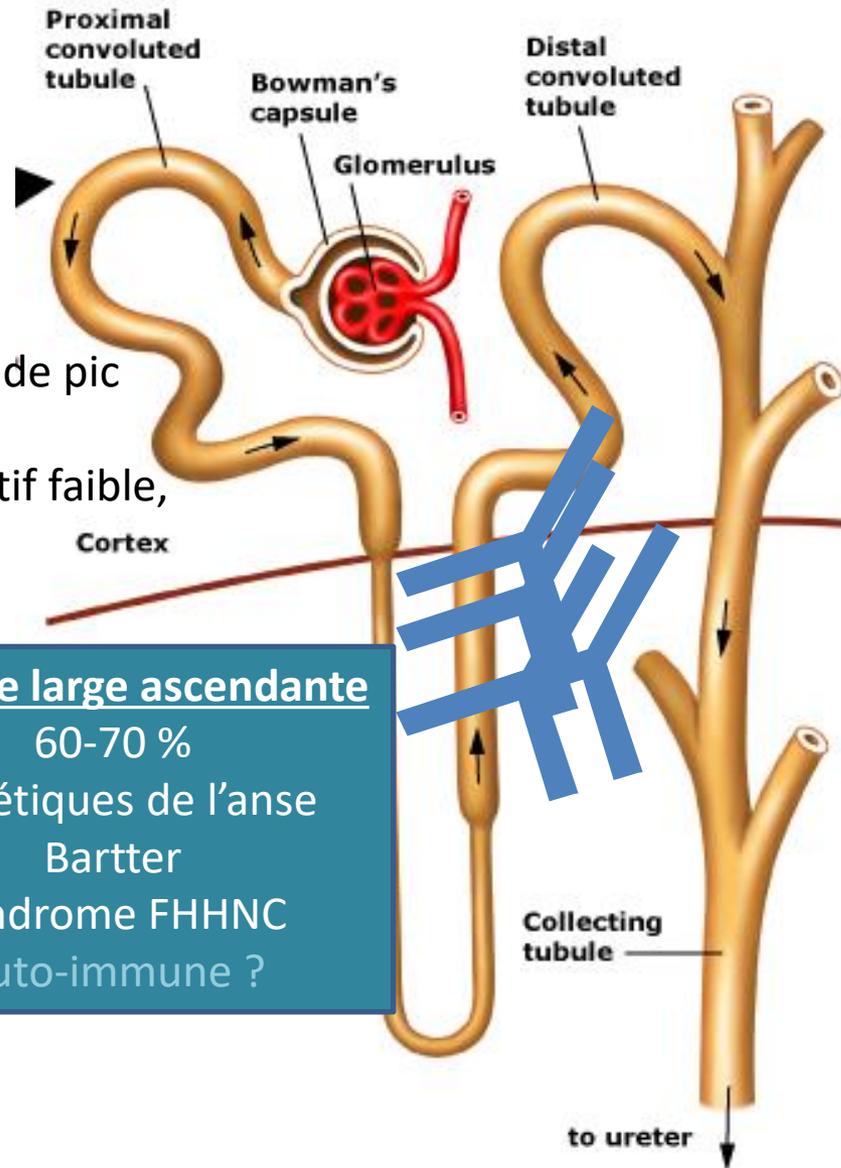
10-15 %
Sd de Fanconi

Branche large ascendante

60-70 %
Diurétiques de l'anse
Bartter
Syndrome FHHNC



Réabsorption rénale du magnésium



Explorations :

- EPP : normale, absence de pic monoclonal
- Bilan immun : AAN positif faible, Complément normal
- PBR : NTI, IF négative

Branche large ascendante

60-70 %

Diurétiques de l'anse
Bartter

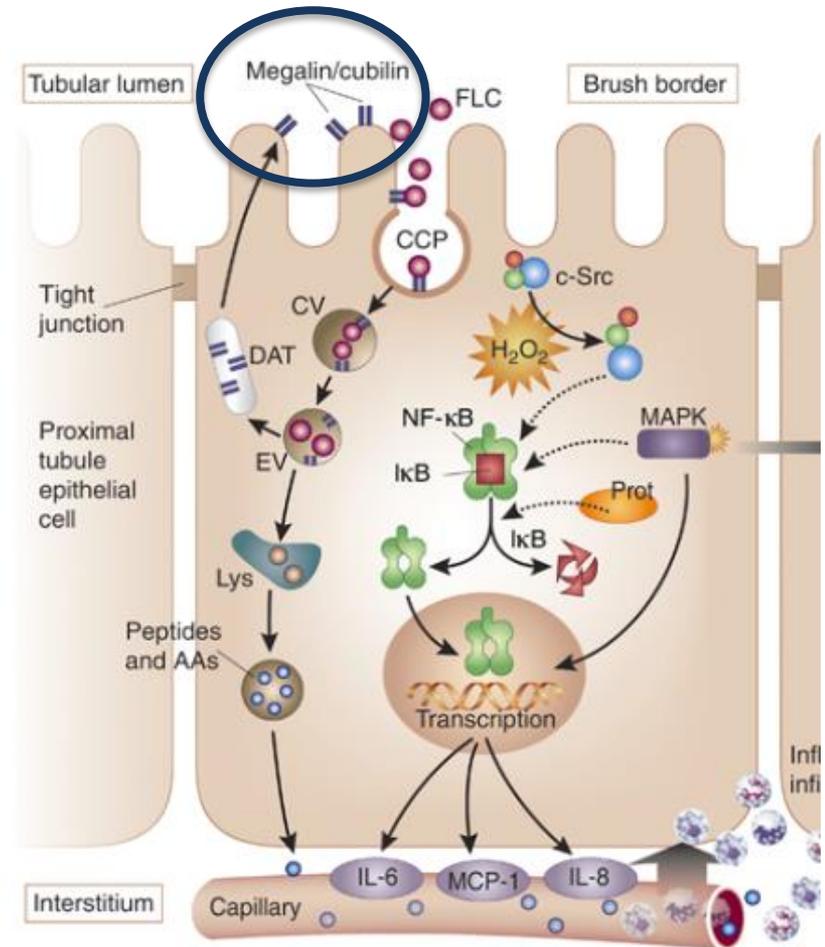
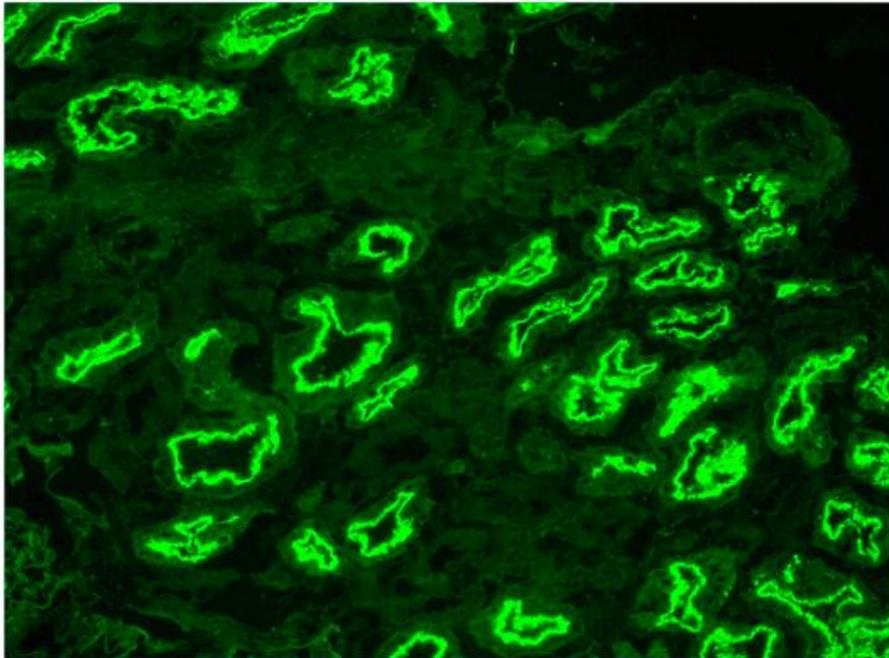
Syndrome FHHNC

Auto-immune ?

Quand les anticorps vont dans le tubule proximal

10 patients (âge moyen : 73 ans) : « Antibrush border antibodies ABBA »

- Insuffisance rénale aigue
- Protéinurie tubulaire sub-néphrotique
- PBR : NTA et perte de la bordure en brosse
- Dépôts d'IgG anti LRP2/Mégaline
- Amélioration avec le traitement IS
- Récidive sur transplant

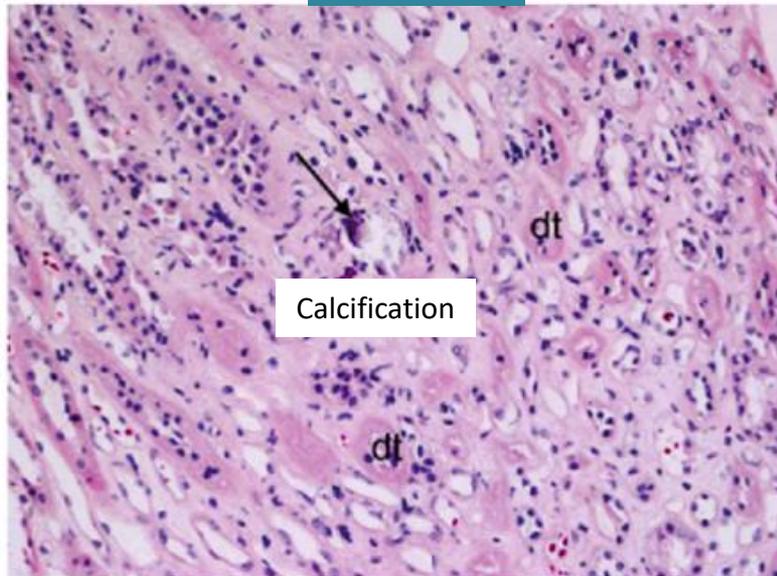


Quand les anticorps vont dans le canal collecteur

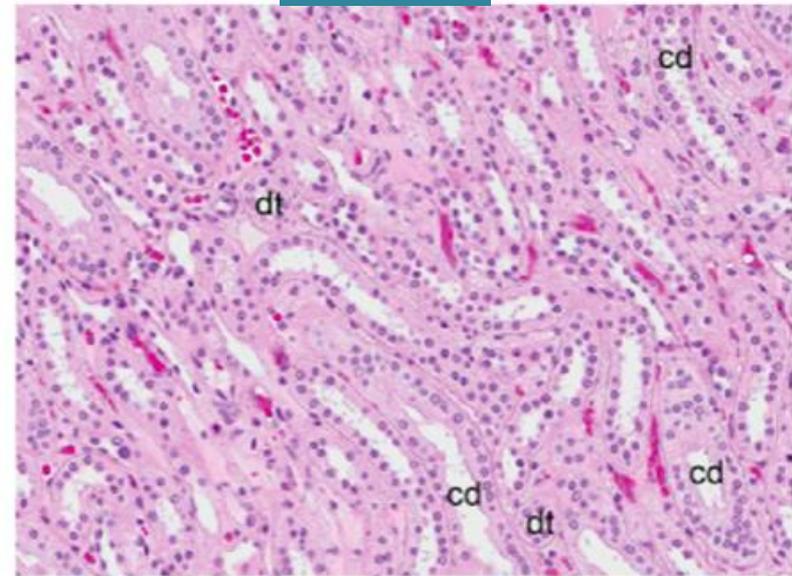
3 patients avec polyendocrinopathie auto-immune 1 :

- Mutation du gène *AIRE*
- Insuffisance surrénalienne, hypoparathyroïdie, hypothyroïdie, candidose
- PBR : Néphropathie tubulo-interstitielle

Patient 1

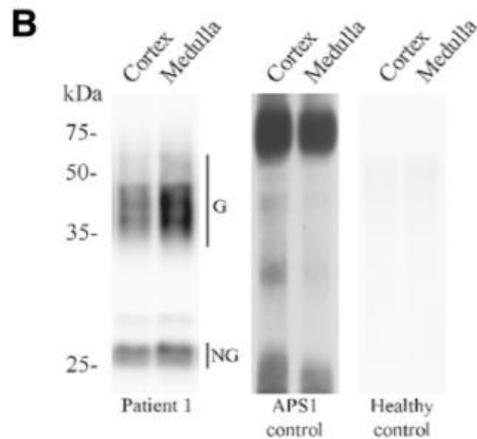
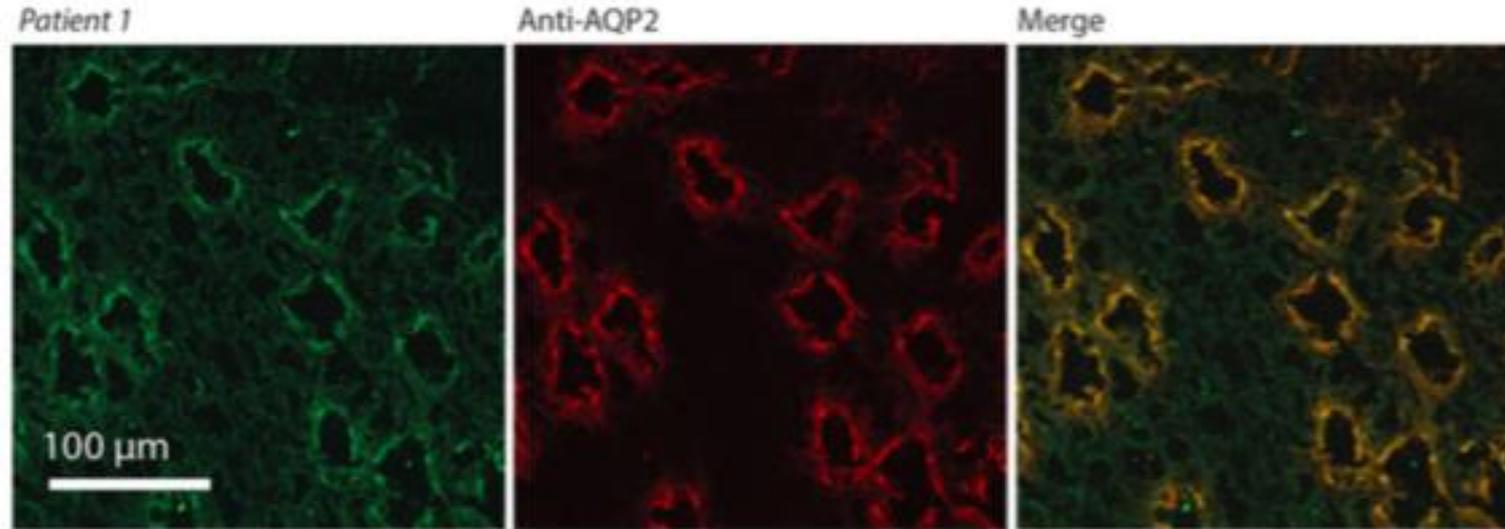


Contrôle



Quand les anticorps vont dans le canal collecteur

Patient 1 : Ac anti AQP2 ?



Western Blot :

Serum patient + Cortex/Médullaire

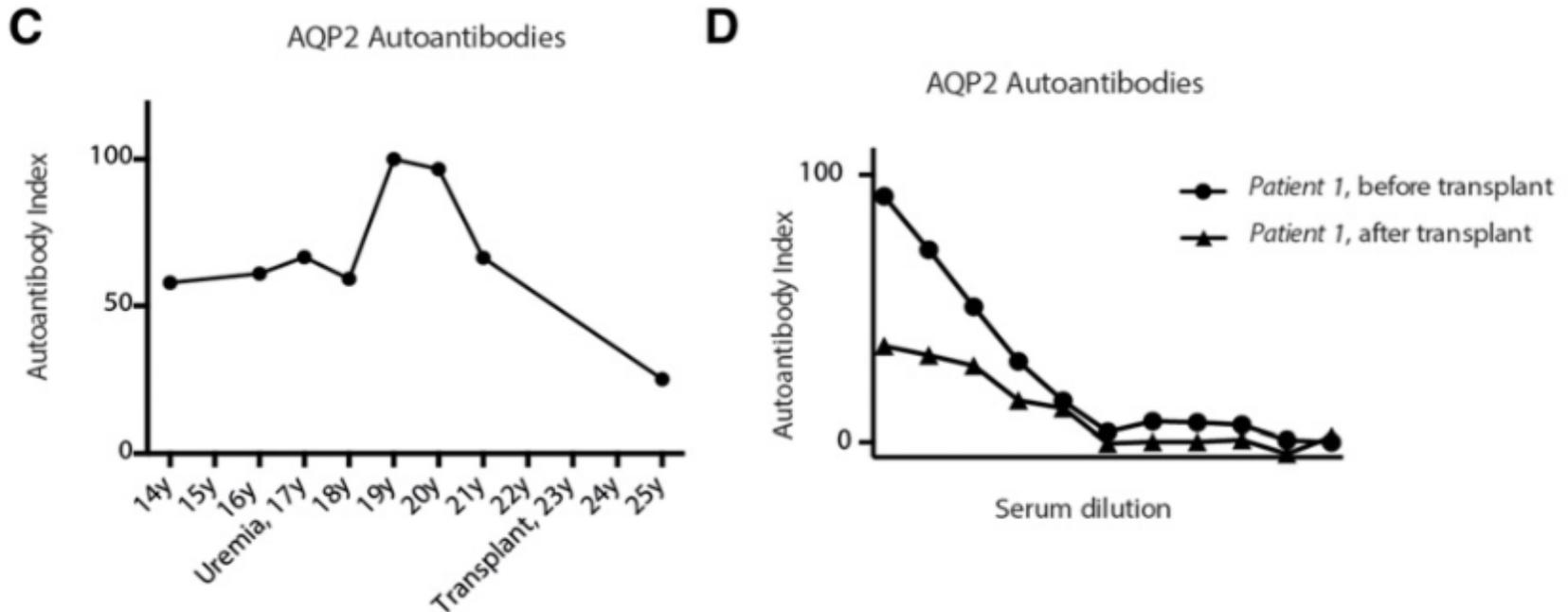
Poids moléculaires concordant avec AQP2 (non)-glycosylé

Pathogénie de l'Ac ?

Pas de diabète insipide décrit

Quand les anticorps vont dans le canal collecteur

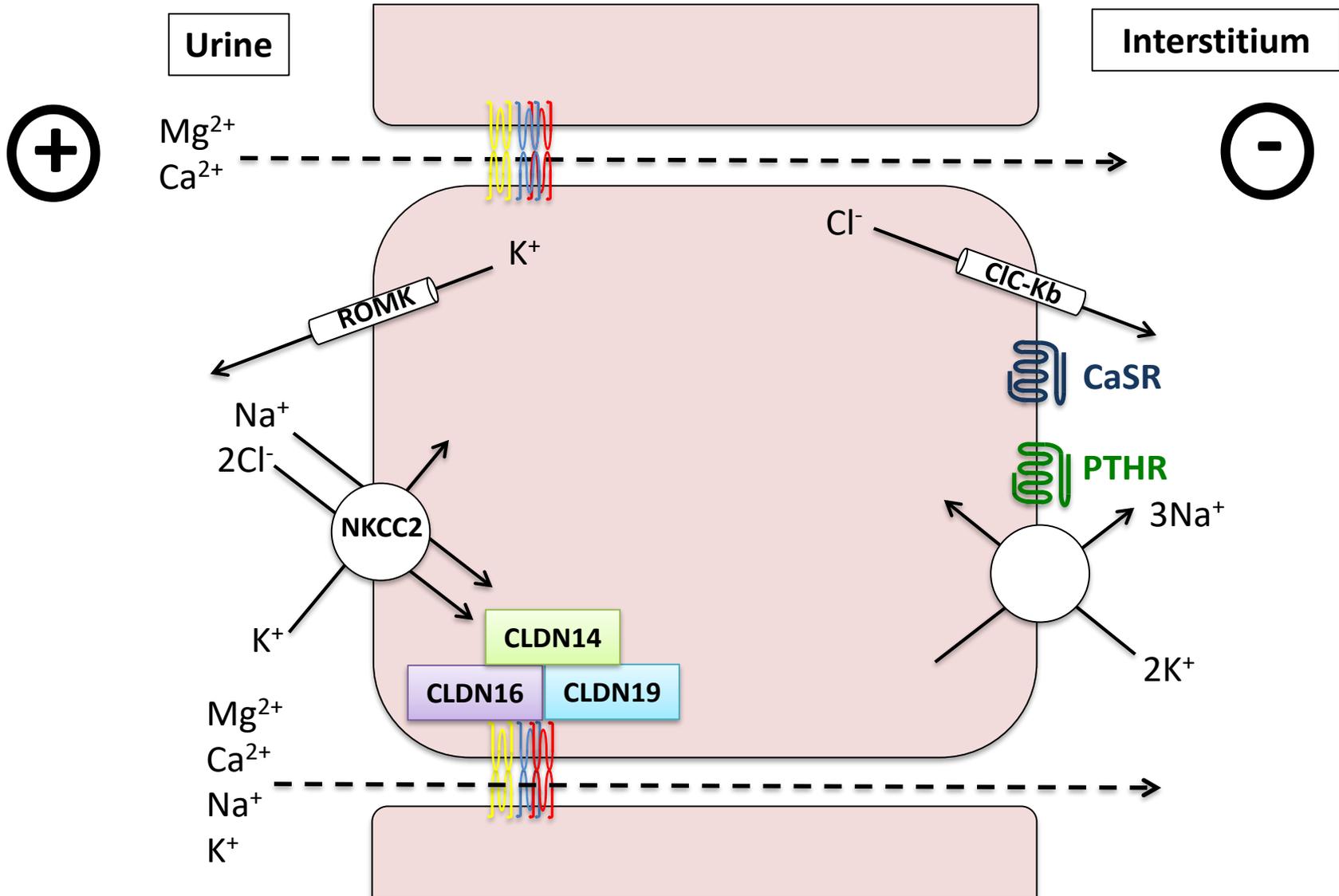
Evolution : Transplantation rénale à l'âge de 23 ans



Patient 2 : Ac anti HOXB7 : Fonction inconnue

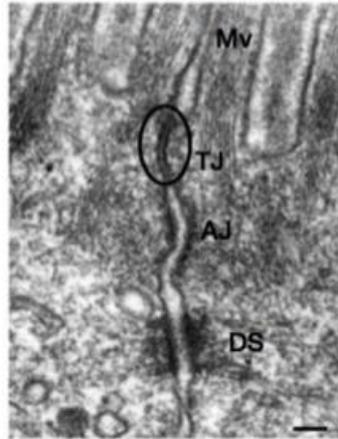
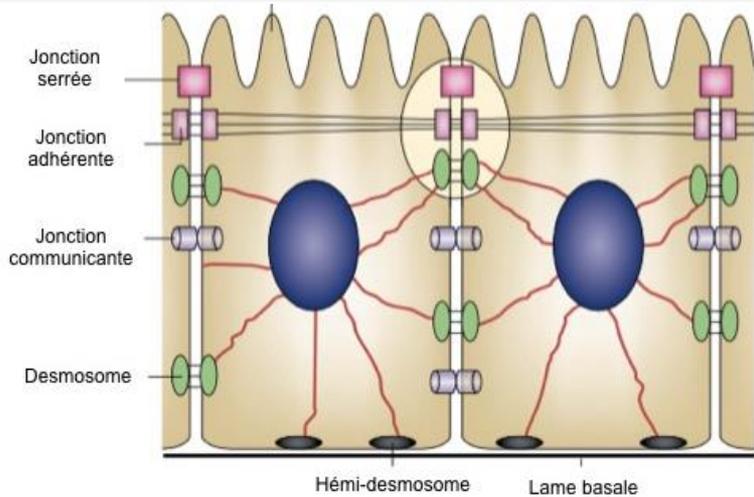
Patient 3 : Ac anti NFAT5 : augmente l'AQP2 (idem ADH)

Branche large ascendante



Maladie auto-immune de la jonction serrée ??

Jonctions serrées



Claudine-16/19

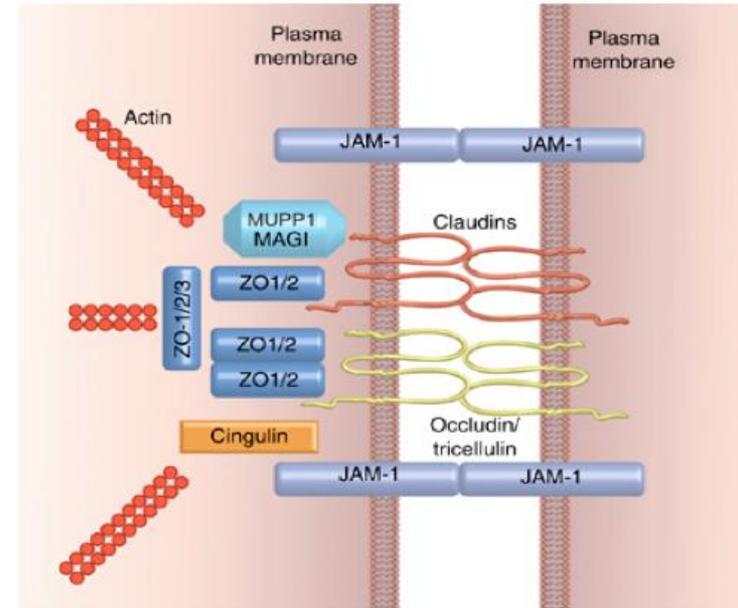
- Syndrome FHHNC
- Hypomagnésémie
- Insuffisance rénale
- Néphrocalcinose et calculs
- Amélogénèse
- Colobome, cécité (-19)

Claudine-1

- Ichtyose
- Cholangite sclérosante néonatale

Claudine-14

- Surdité



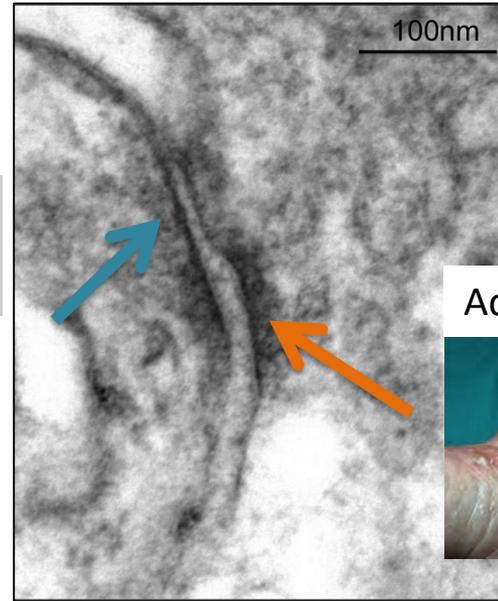
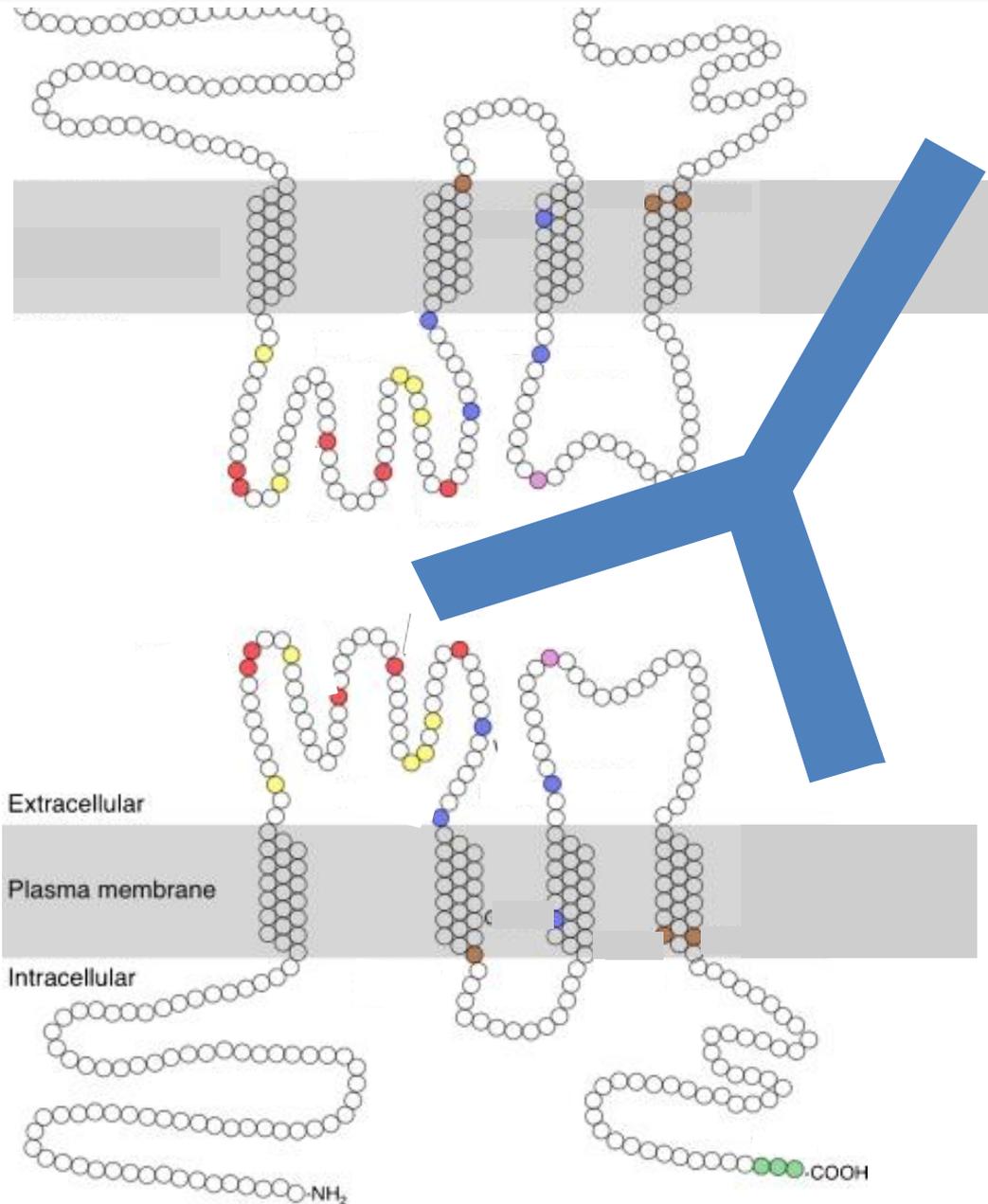
Hadj-Rabi et al, Genetics in Medicine 2017

Bonger et al, JASN 2017

Claudine-10

- Syndrome HELIX
- Hypohydrosis
- Electrolyte imbalance
- Lacrimal gland dysfunction
- Ichtyosis
- Xerostomia

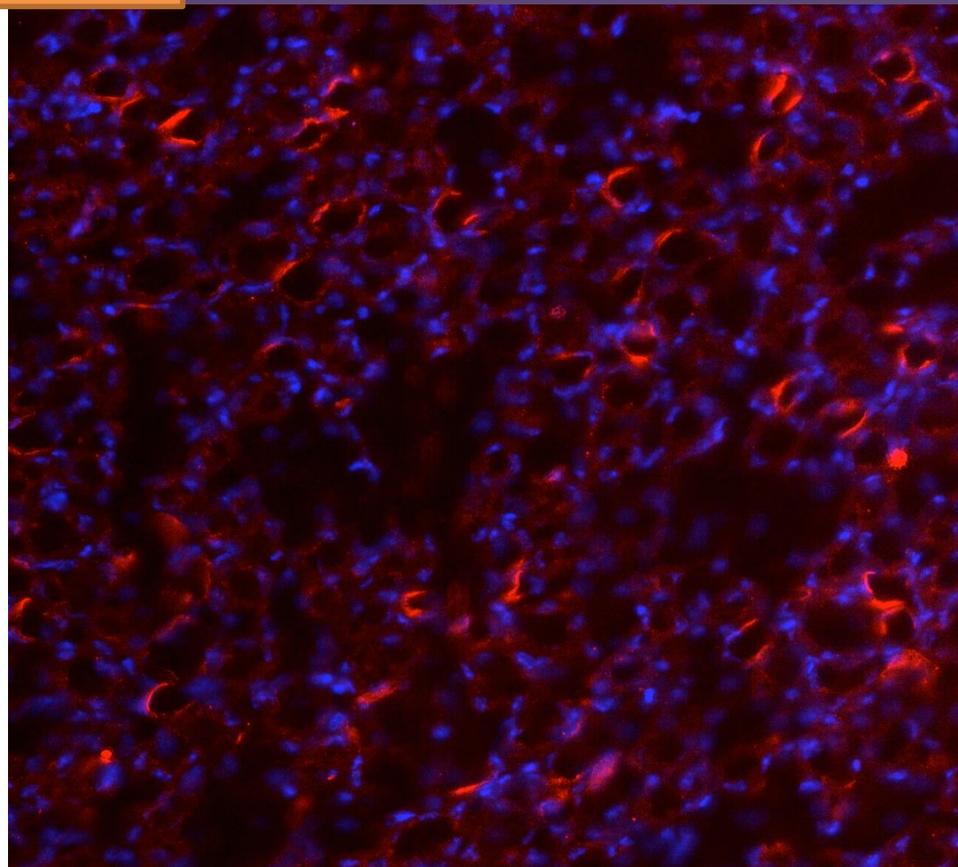
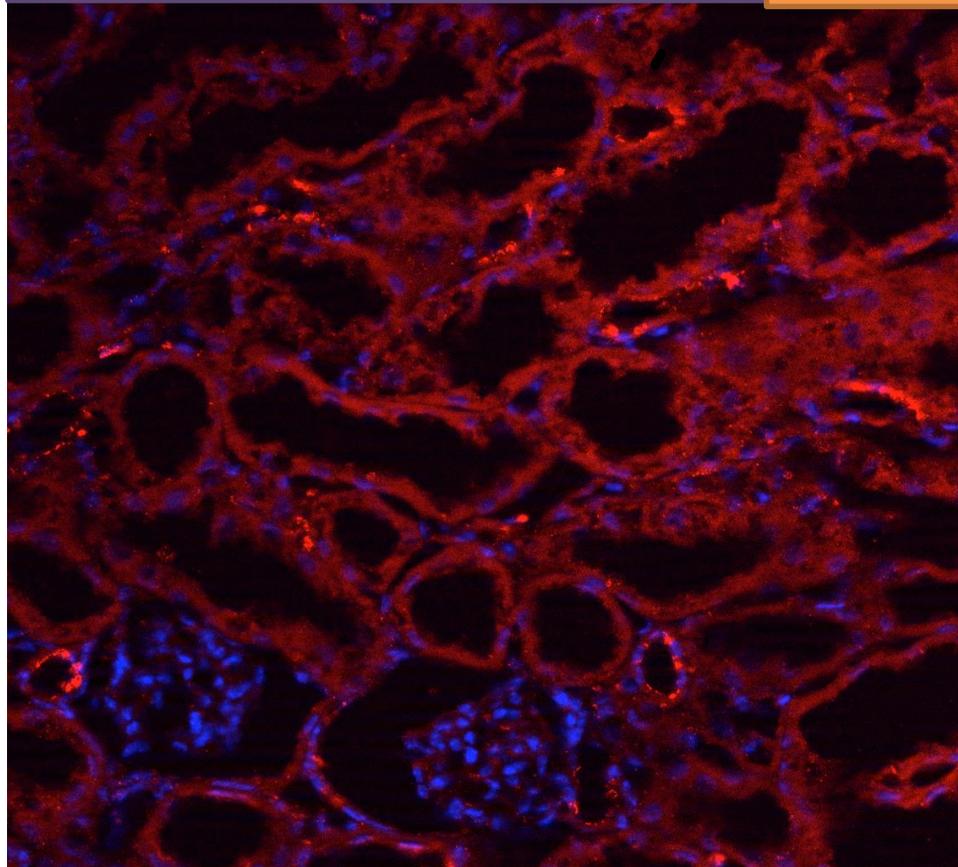
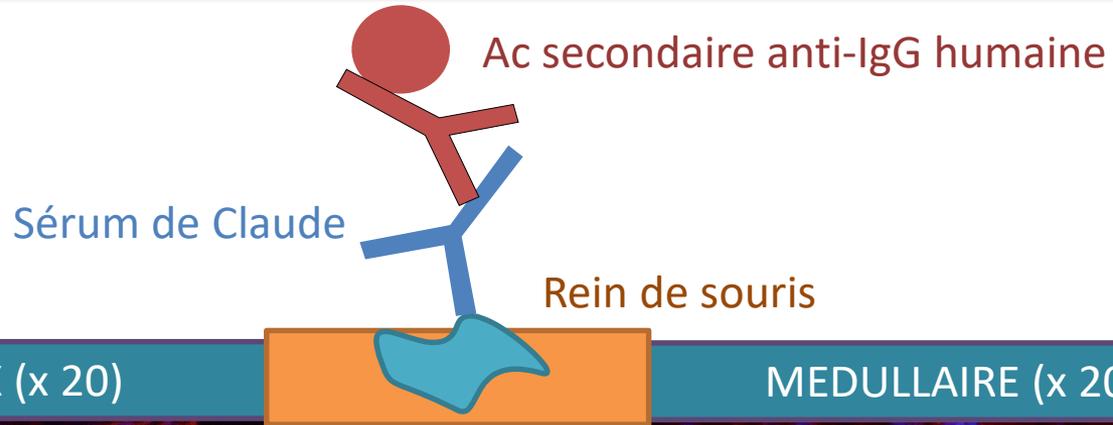
Claudines



Ac anti desmogléine



Revenons à Claude...

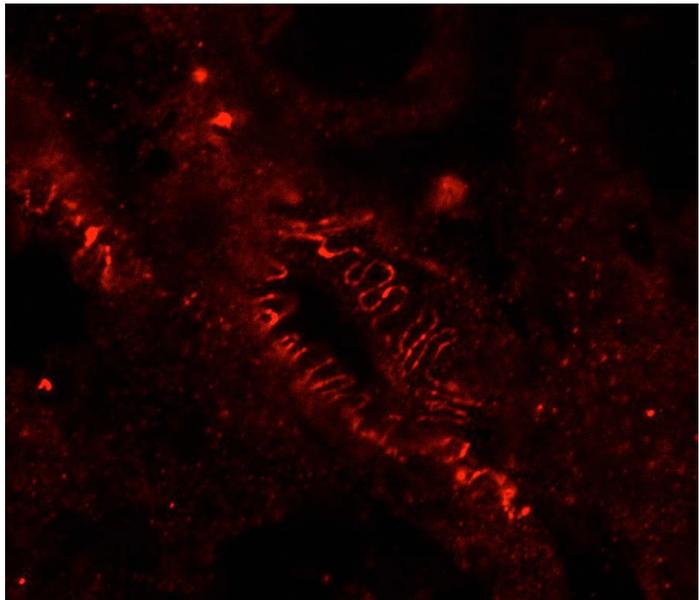
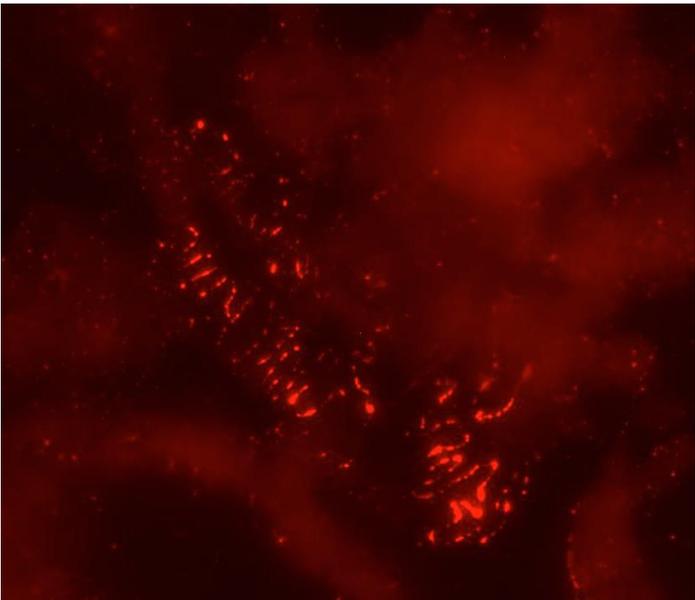


Immunohistochimie

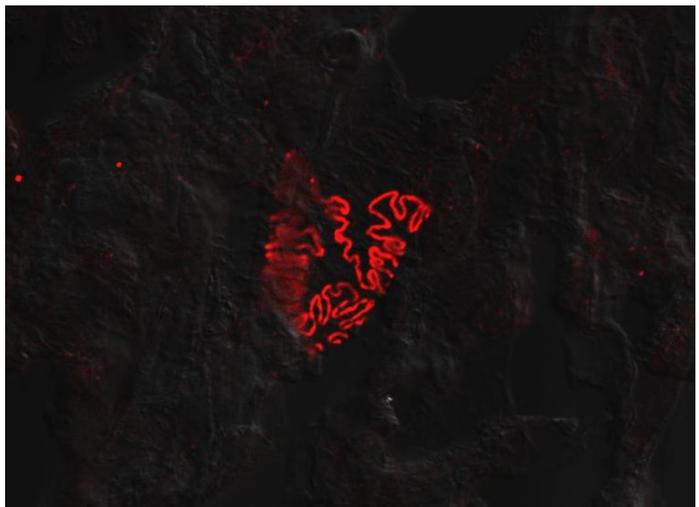
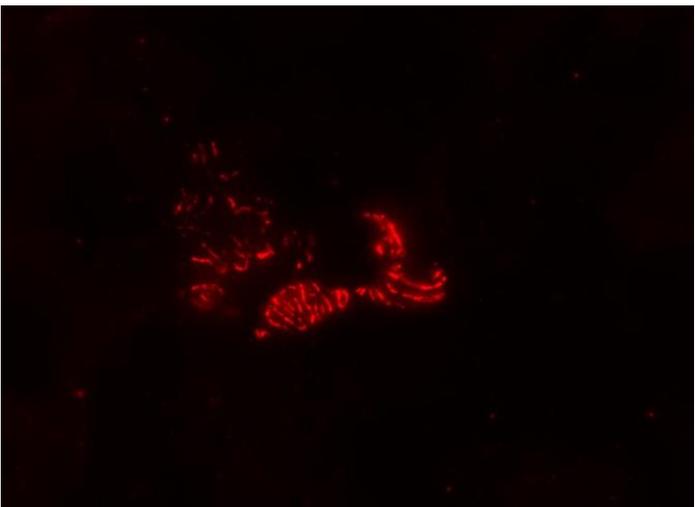
Sérum de Claude

Ac anti Cldn16

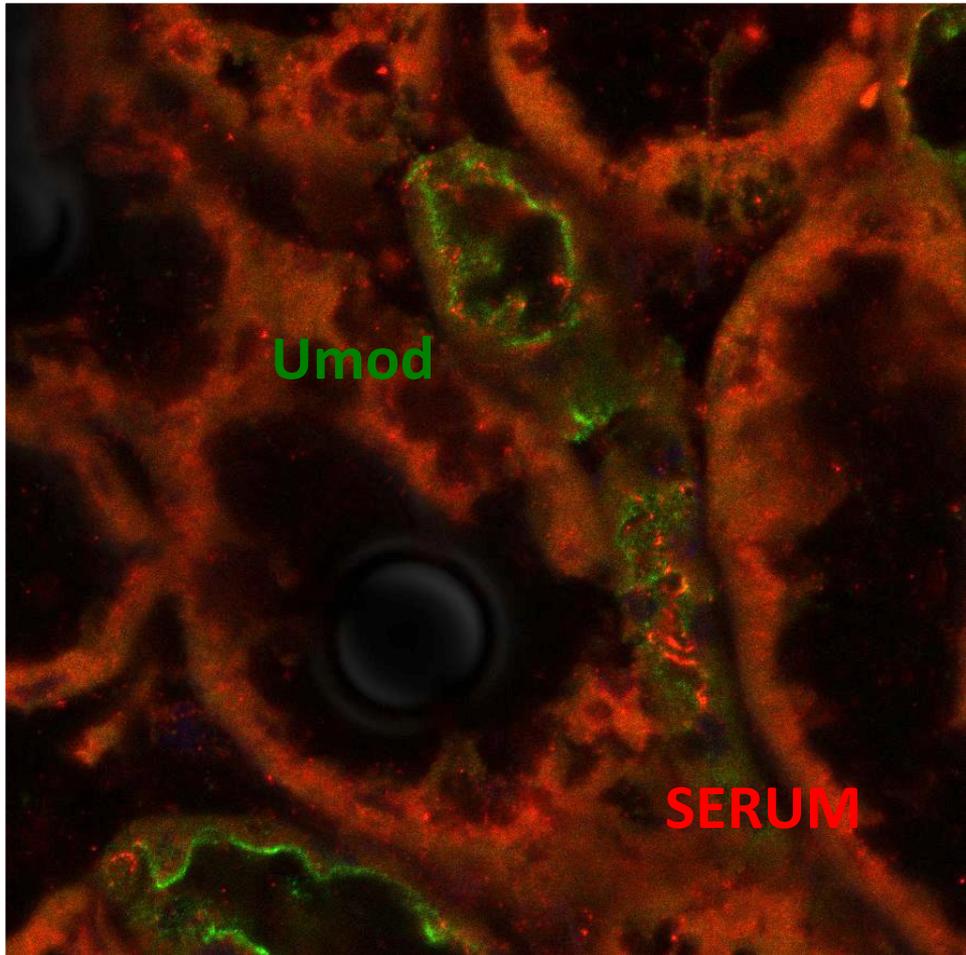
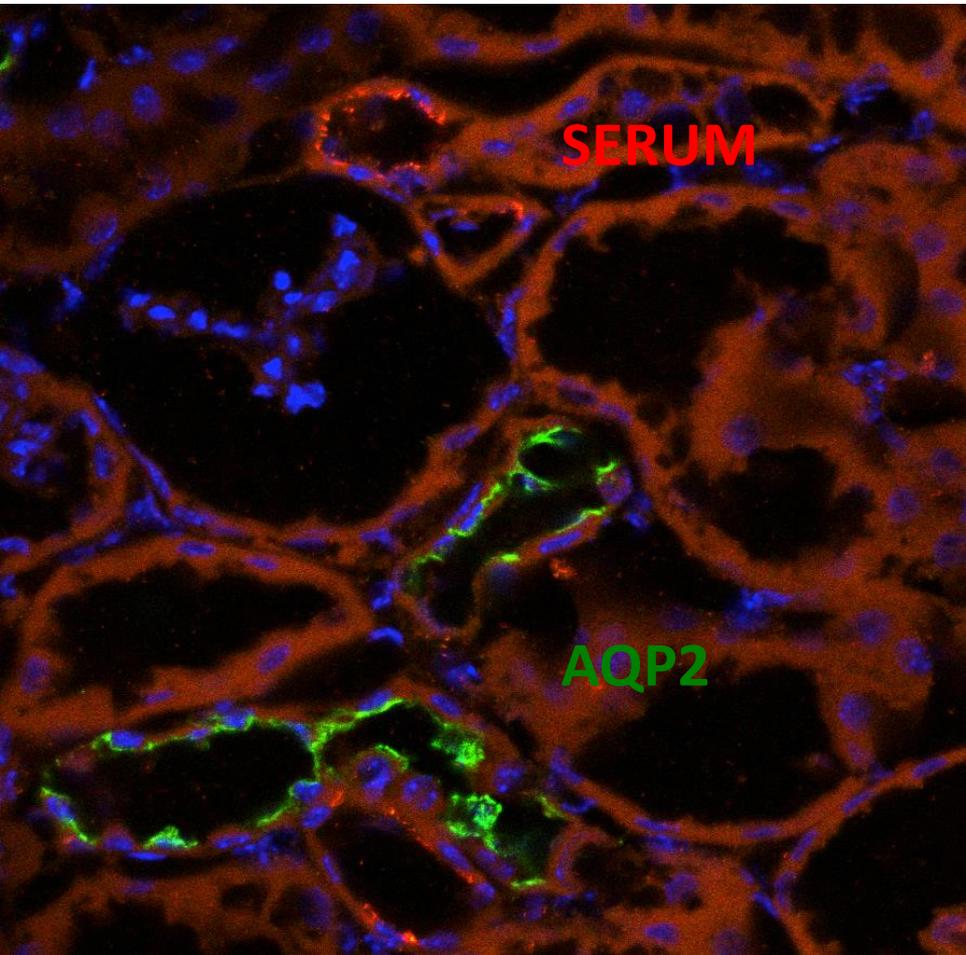
CORTEX (x 40)



MEDULLAIRE (x 40)



Immunohistochimie

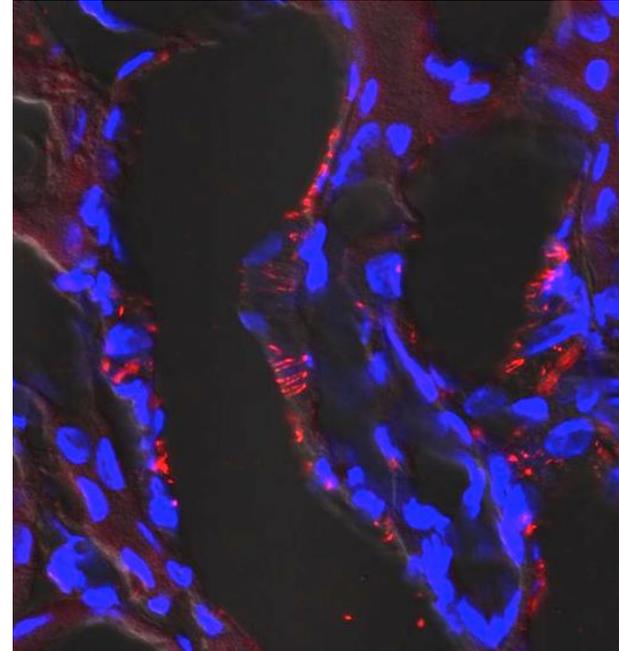


Localisation : anse de Henle

Immunohistochimie

Marquage des jonctions serrées des branches larges

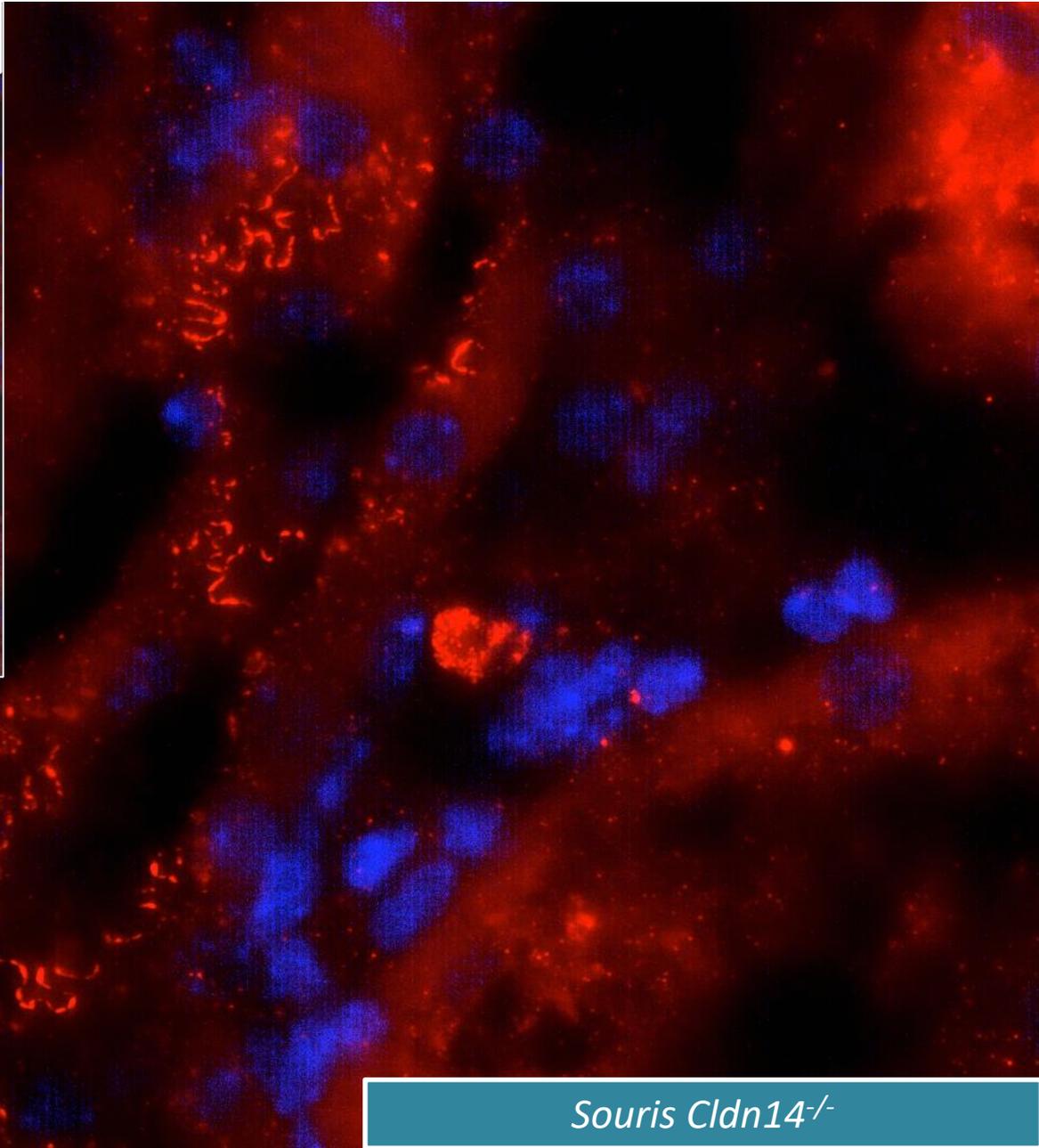
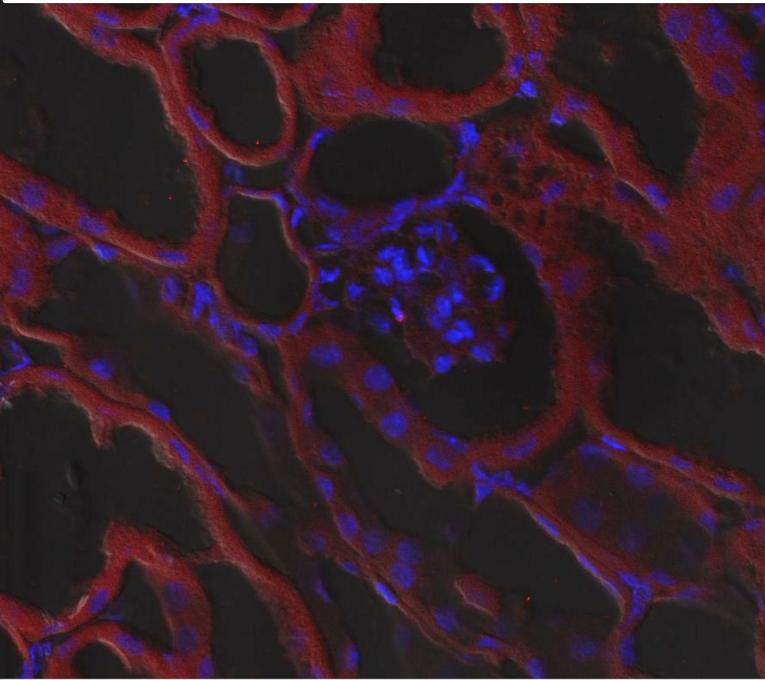
- Sérum et IgG purifiées du patient
- Rein de souris et de rat
- Sérum contrôle négatif



- ➔ Quel est la protéine reconnue par l'IgG du patient ?
- ➔ Est ce que l'IgG est pathogène ?

Quelle est la cible de l'anticorps ?

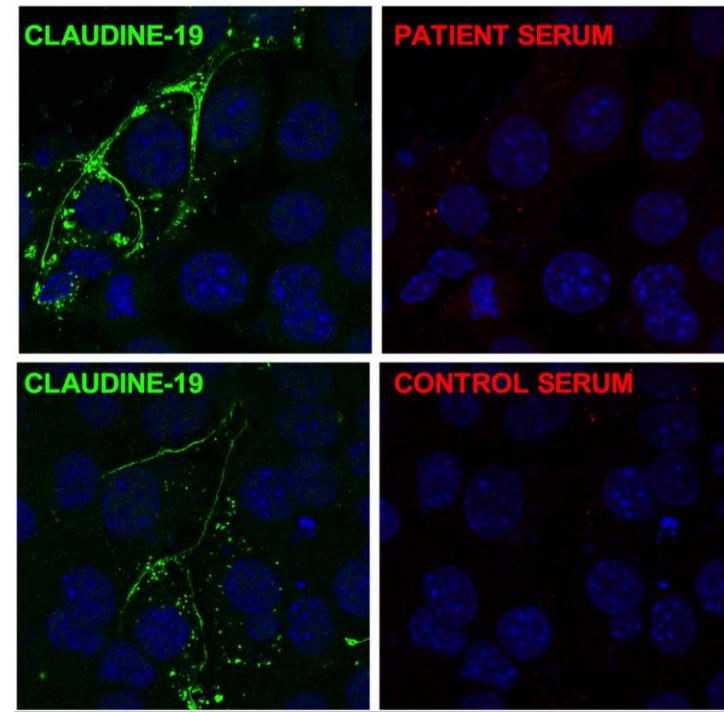
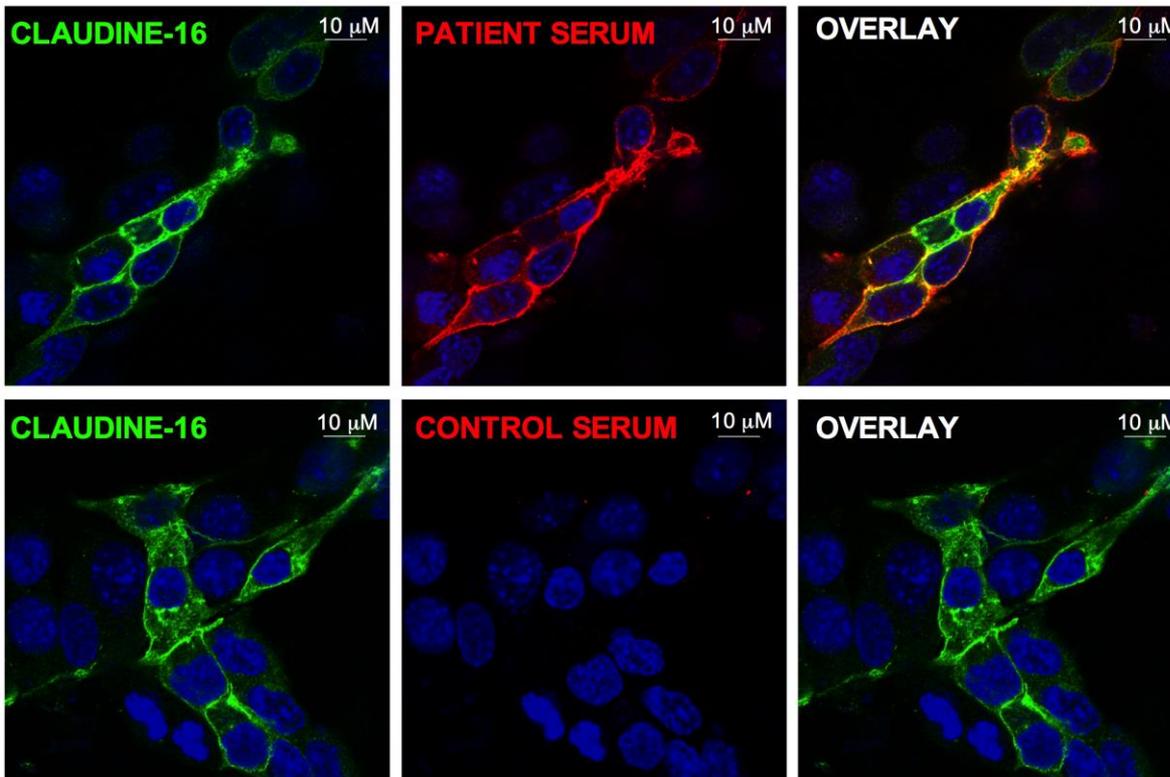
Souris Cldn16^{-/-}



Souris Cldn14^{-/-}

Modèles cellulaires

Réalisé par G Brideau



Cellules MKTAL non perméabilisées

- Transfection par la Claudine-16 ou -19
- Test des sérums patient/Contrôle

L'IgG est t'elle pathogénique ?

Claude :

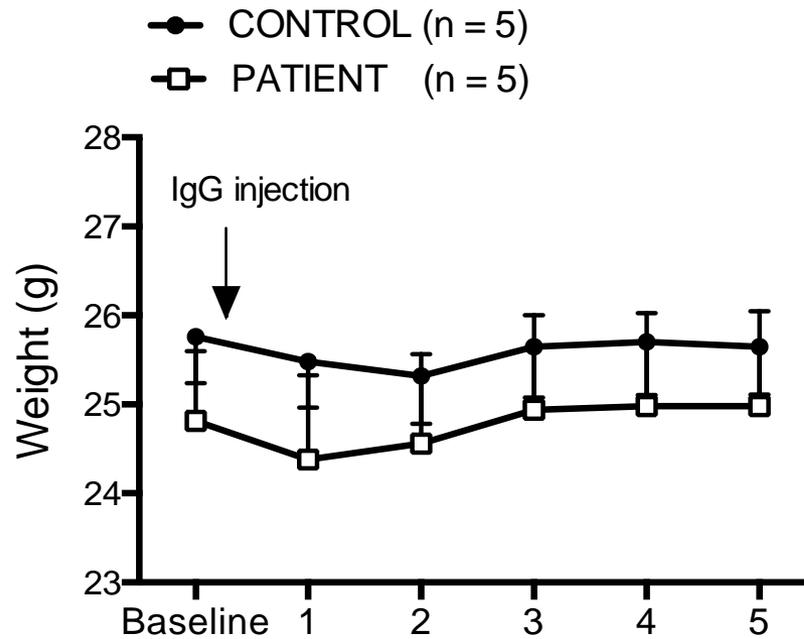
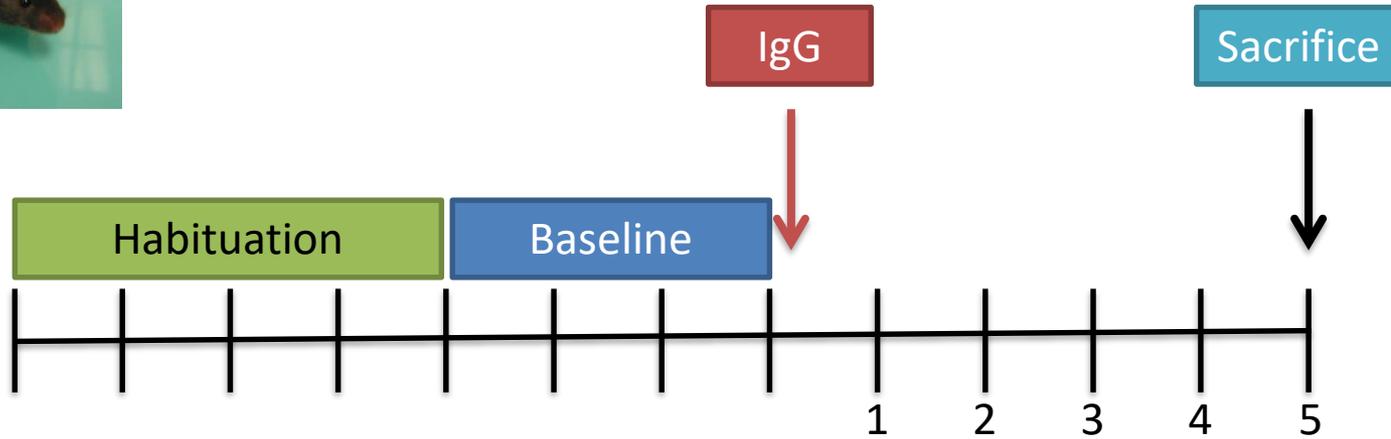
- N'a pas eu de test démontrant l'atteinte de la branche large
- Biopsie rénale : néphropathie interstitielle. IF négative
- Pas d'autre atteinte d'organe
- Microscopie électronique : non faite



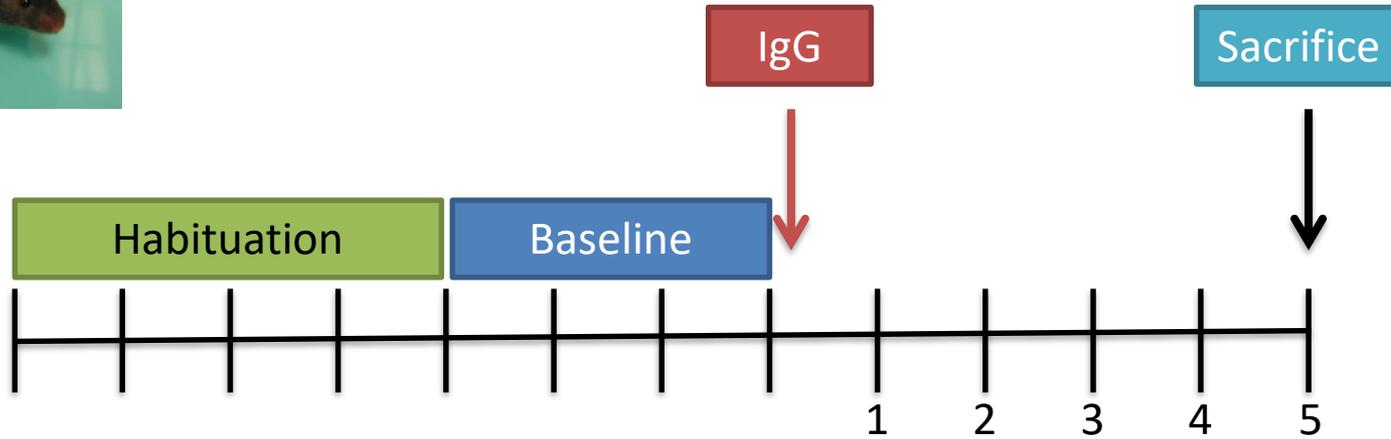
Modèle murin



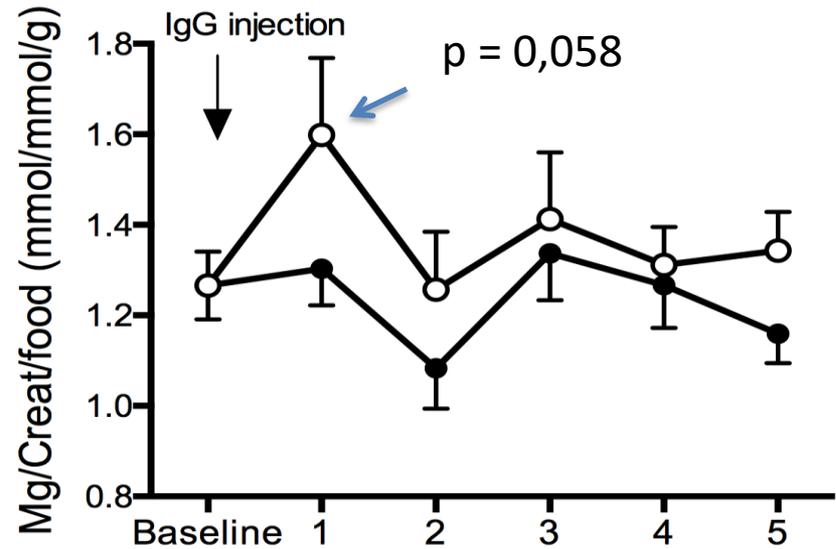
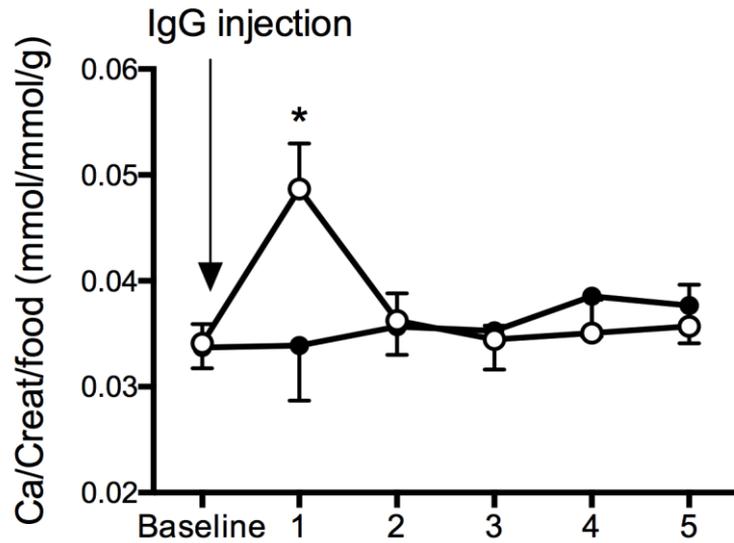
Cages à métabolisme



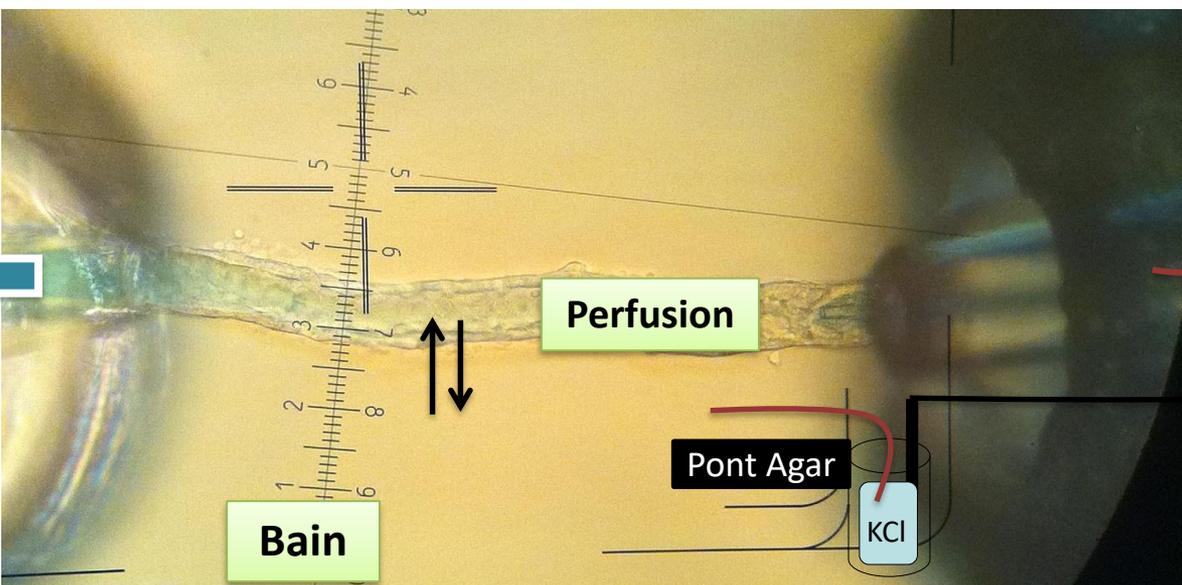
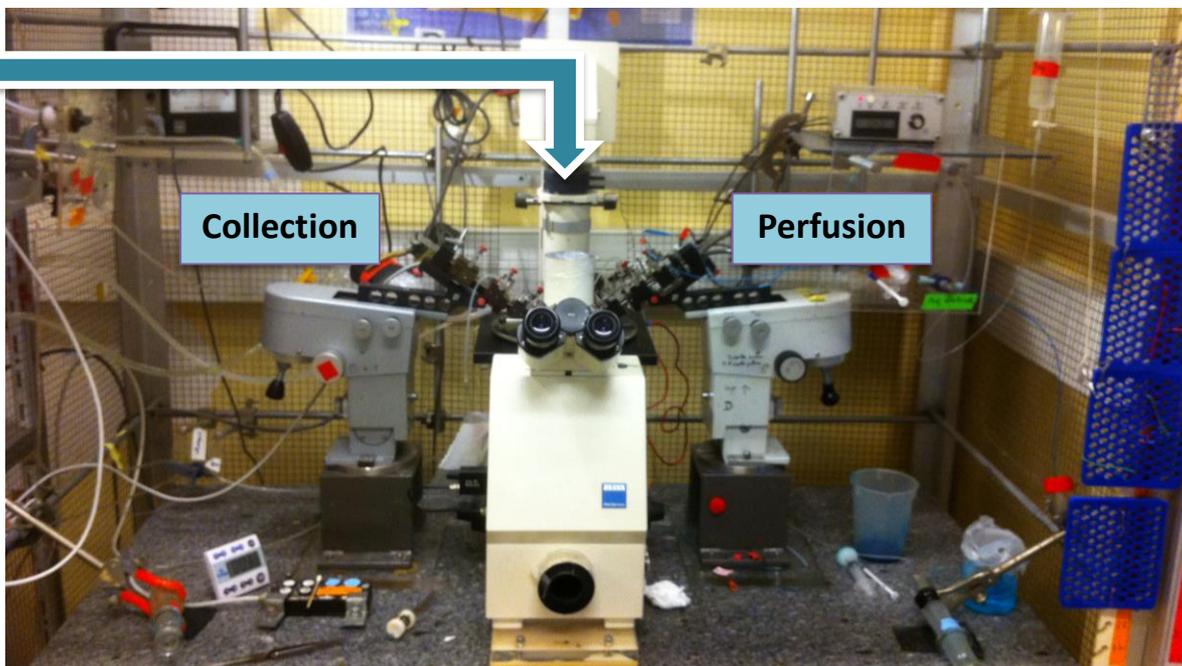
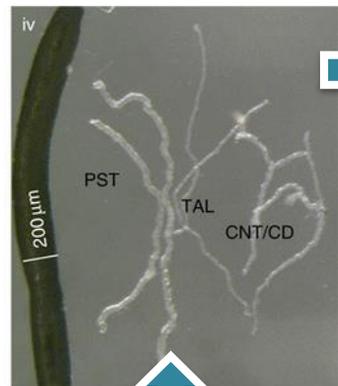
Cages à métabolisme



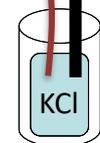
● CONTROL (n = 5)
□ PATIENT (n = 5)



Microperfusion *ex vivo*



Pont Agar



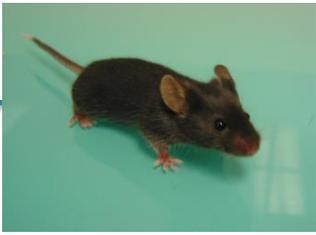
Voltmètre

Pont Agar

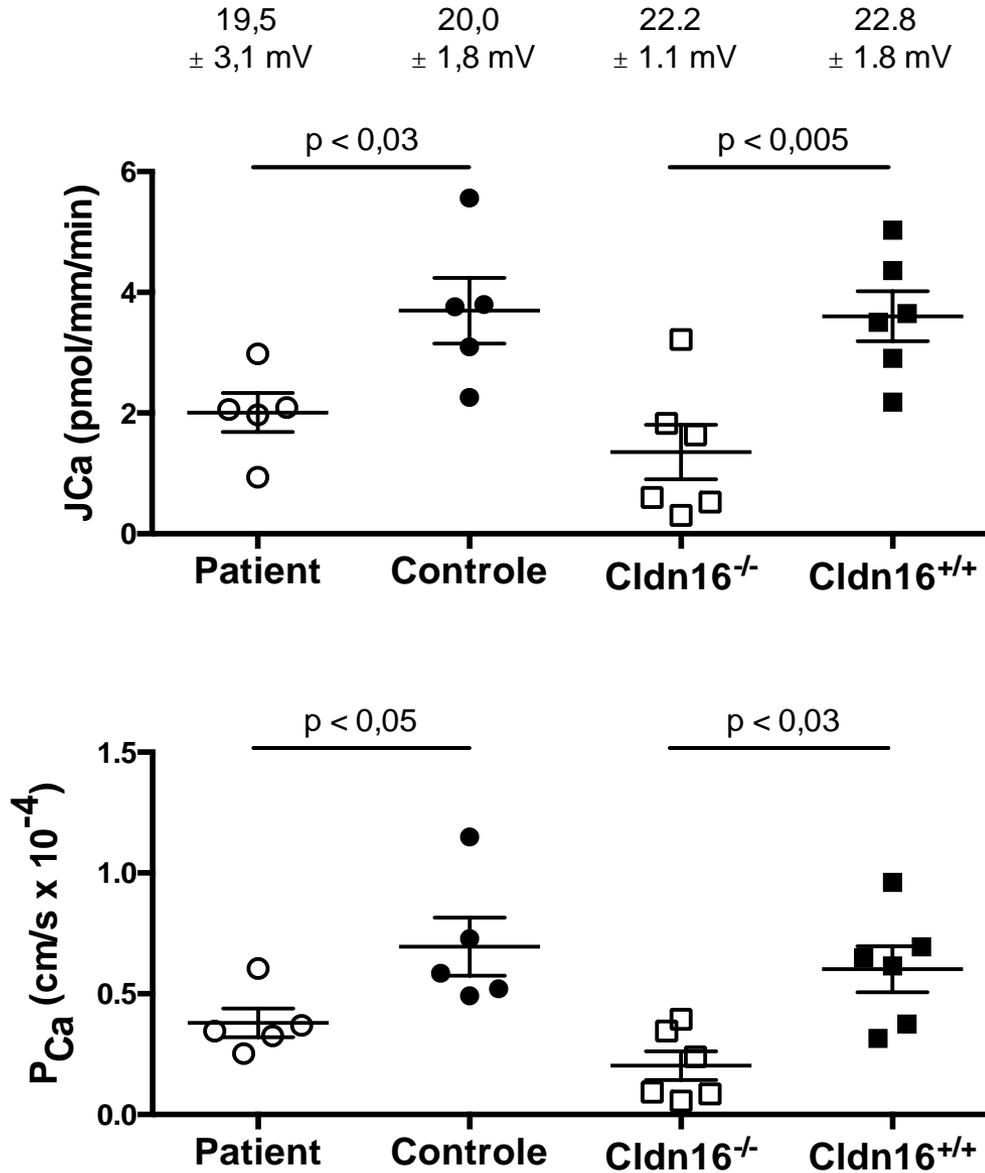
KCl

20nL

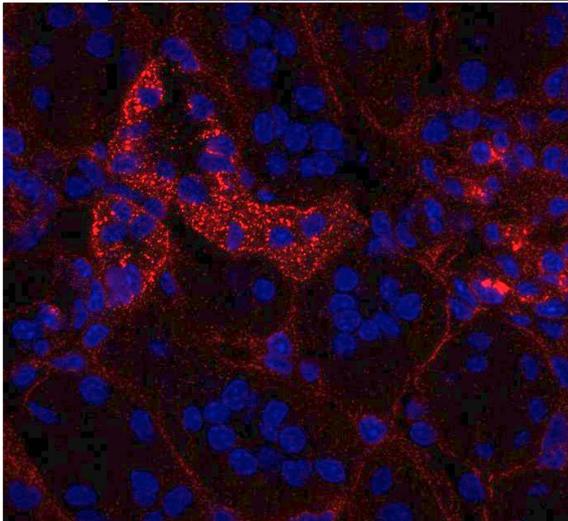
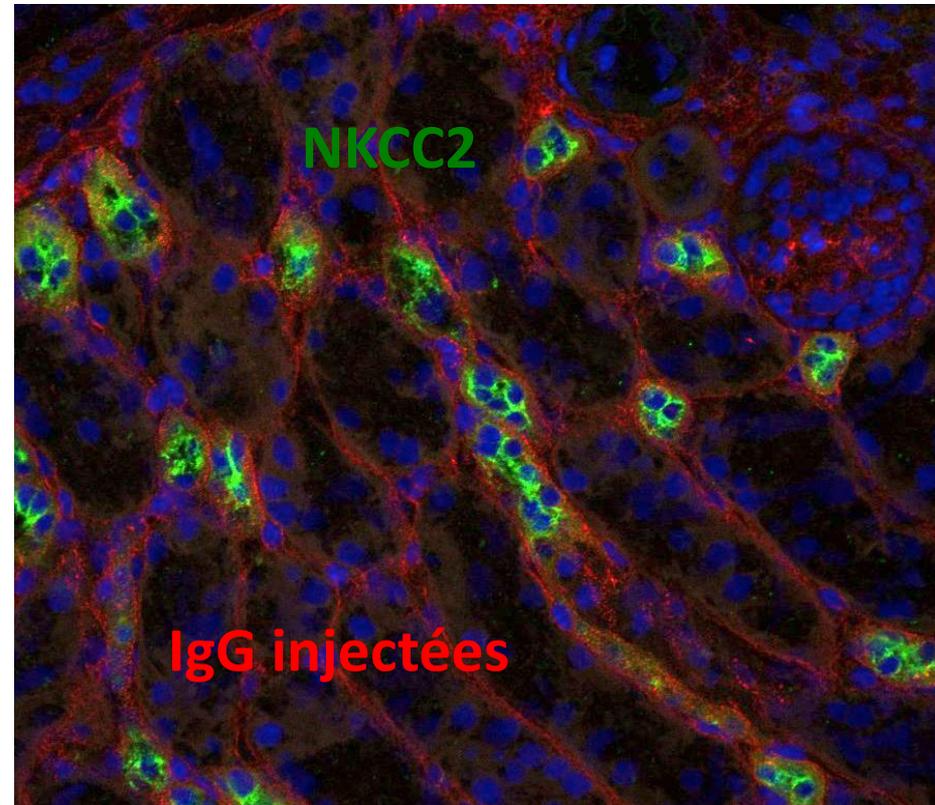
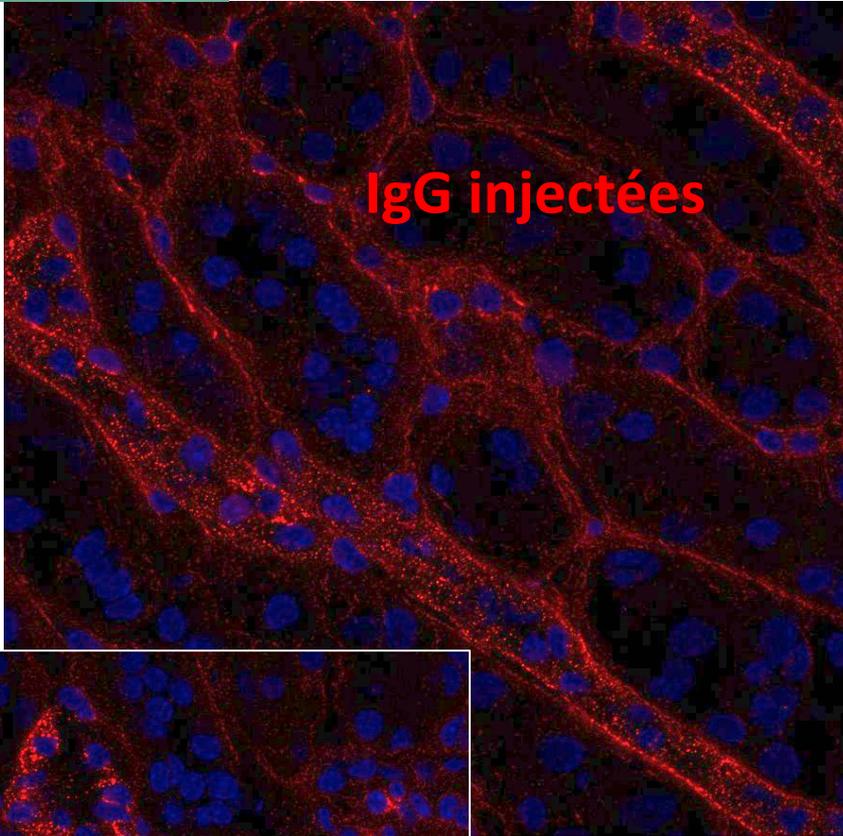
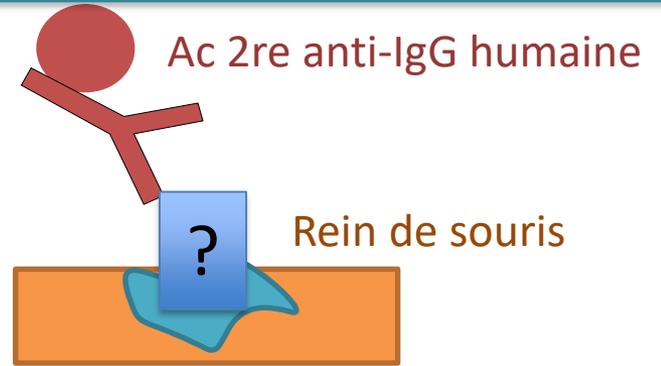
Bain



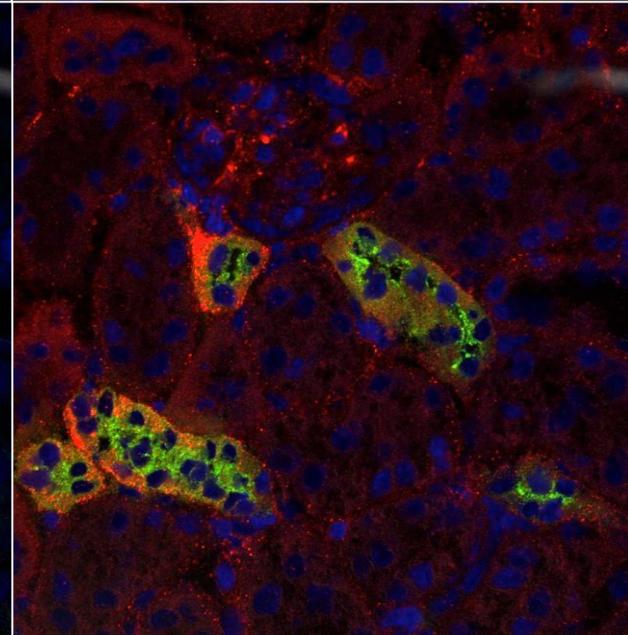
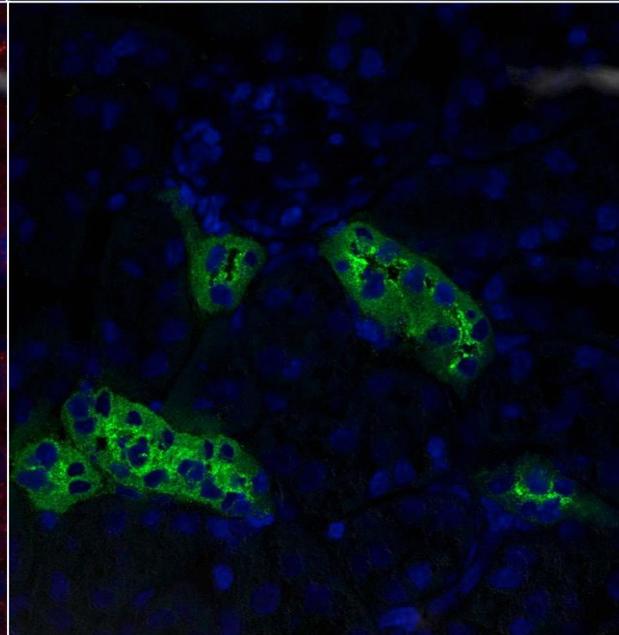
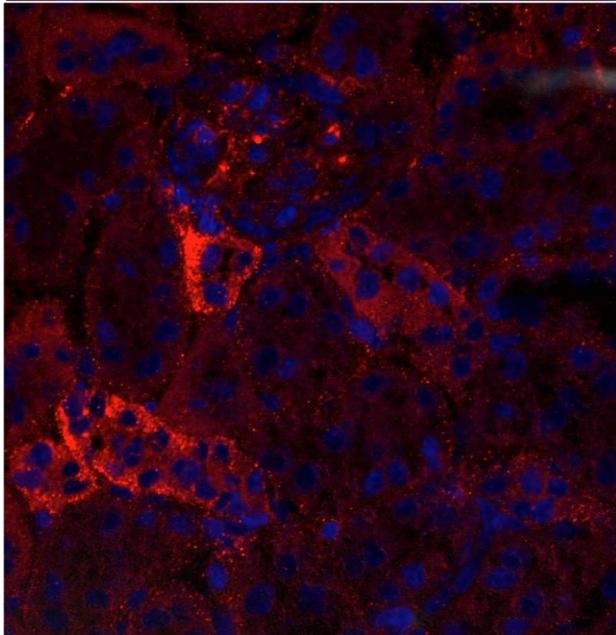
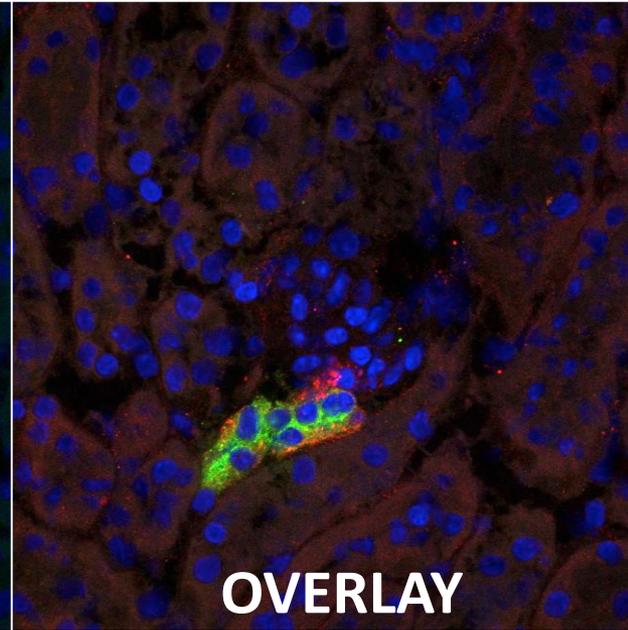
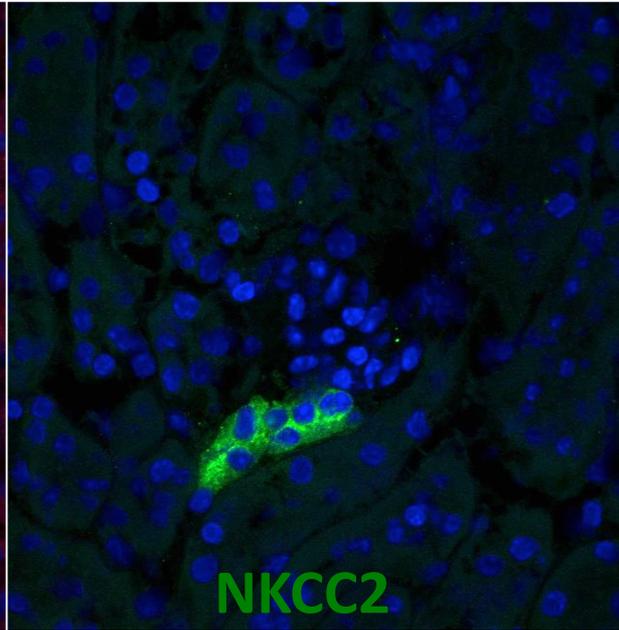
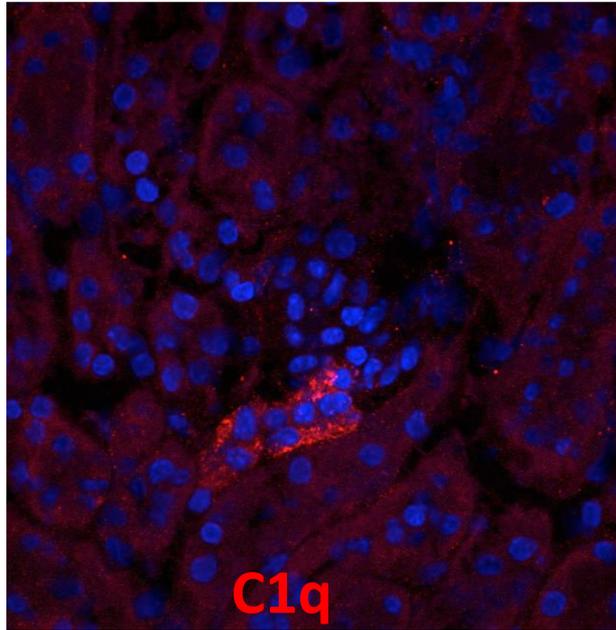
Transport de calcium dans BLAH



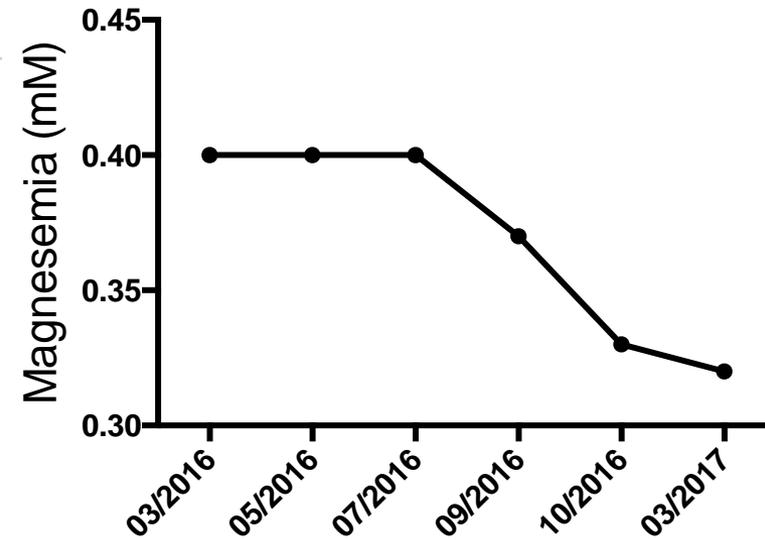
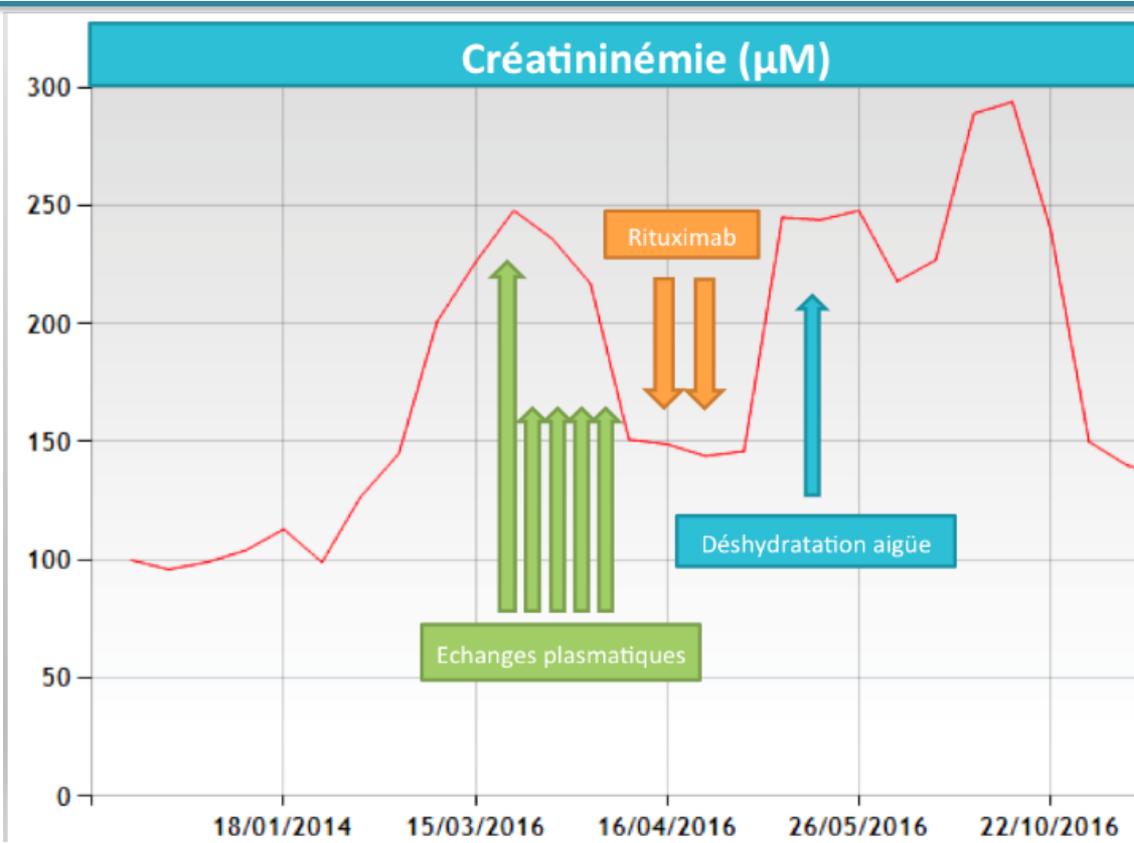
Immunohistochimie



Dans les reins des souris



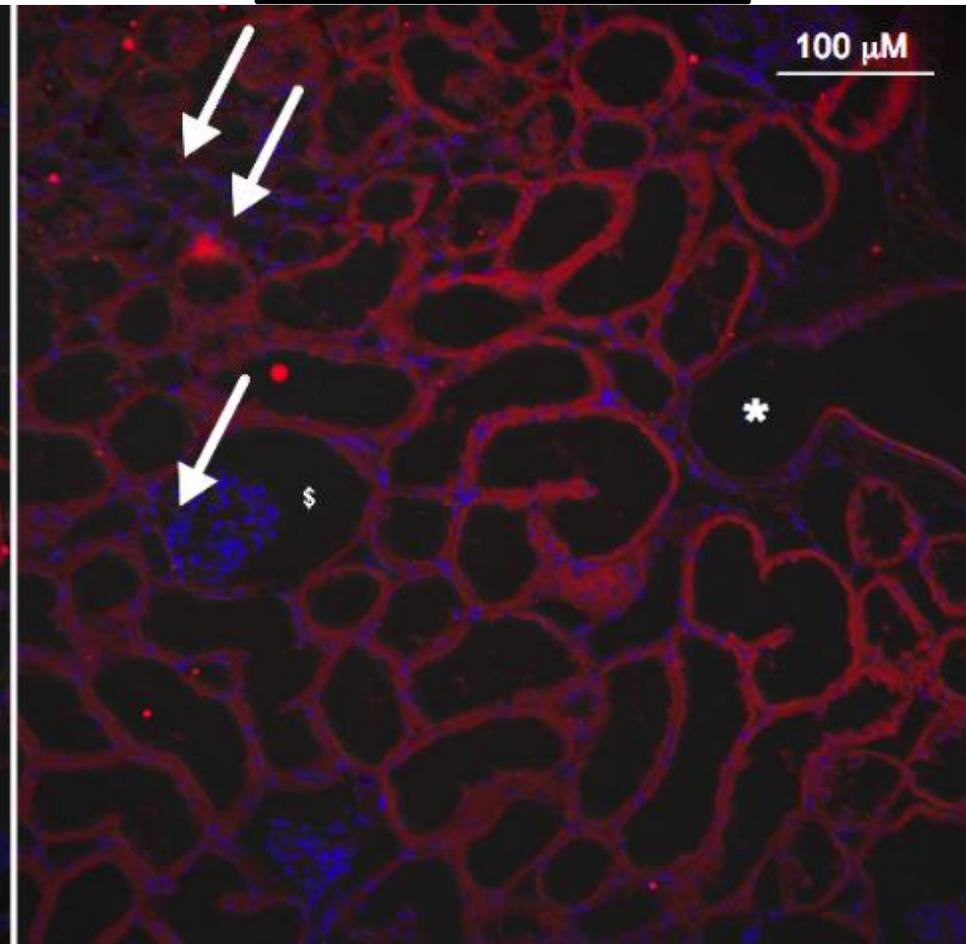
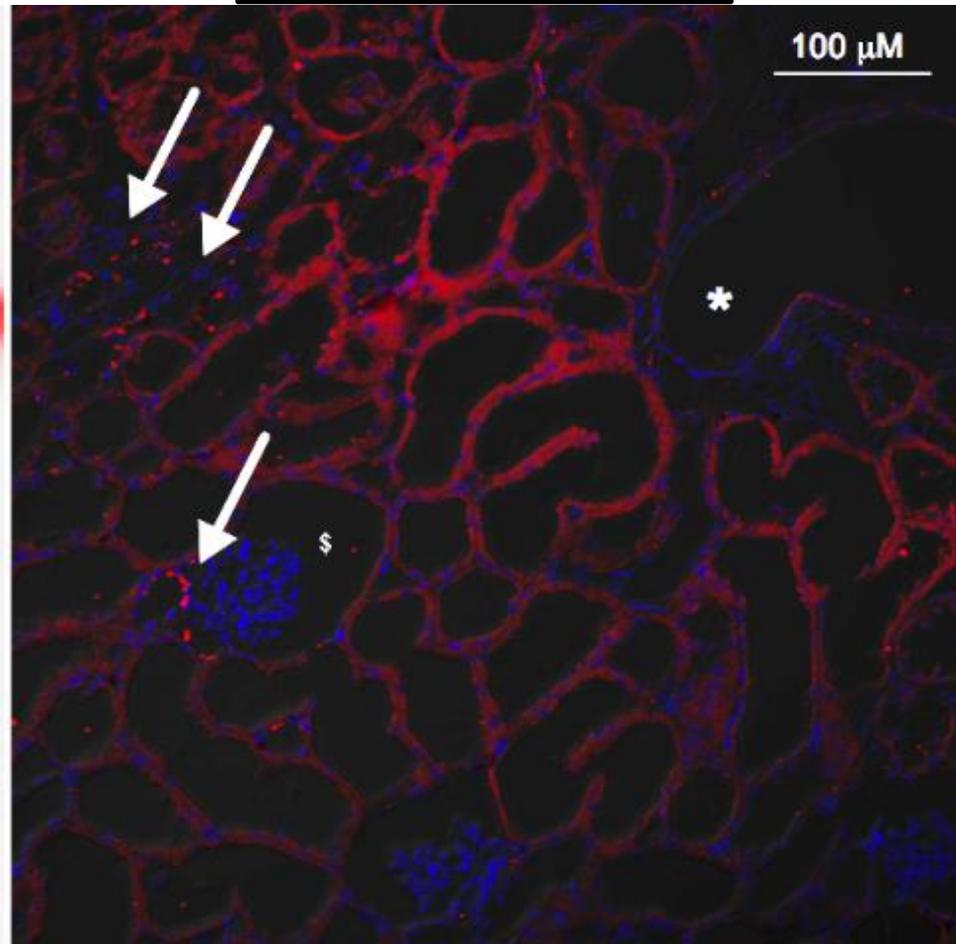
Evolution de Claude



Evolution de Claude

Avant traitement

Après traitement



Conclusion

Pour Claude

- Atteinte auto-immune de la jonction serrée : Ac antiCldn16
- Tableau clinique différent du syndrome FHHNC
 - ➔ Atteinte auto-immune ≠ absence complète
- Efficacité incomplète du traitement immunosuppresseur
- Mécanisme de l'auto-immunisation ?

Atteinte auto-immune des tubules rénaux

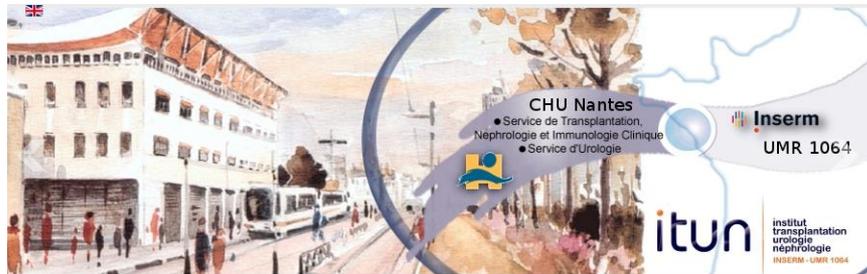
- Tableau commun : Patient âgé ou contexte AI + NTI
- Nouvelles pathologies probablement à venir
- Y penser même si IF négative

Remerciements



**CENTRE DE RECHERCHE
DES CORDELIERS**

- Jordan Dimitrov
- Gaëlle Brideau
- Natsuko Tokomani
- Lydie Cheval
- Pascal Houillier



- Fadi Fakhouri
- Sarah Bruneau

