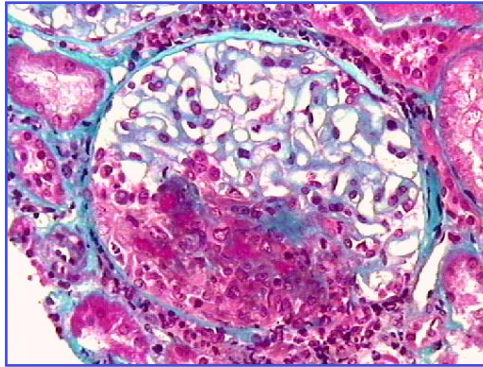




Atteinte Rénale des Vascularites

Alexandre Karras



UNIVERSITÉ
PARIS
DESCARTES

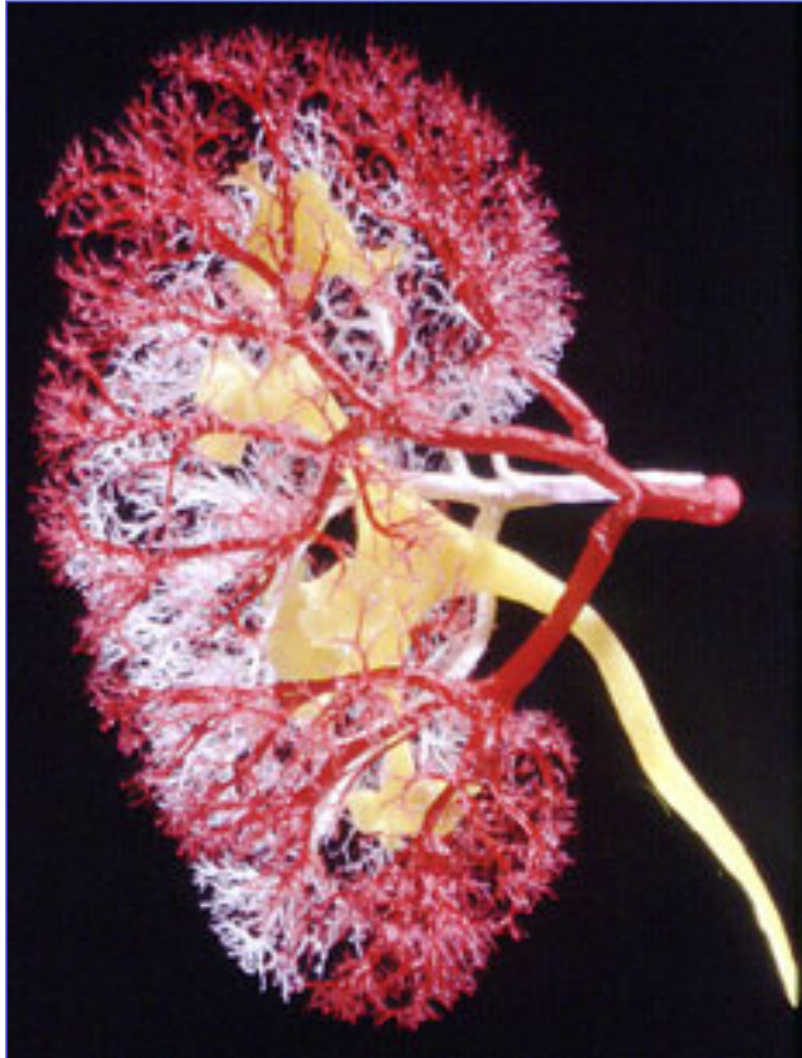
MEMBRE DE

U^S-PC
Université Sorbonne
Paris Cité

HEGP 
Hôpital Européen Georges Pompidou



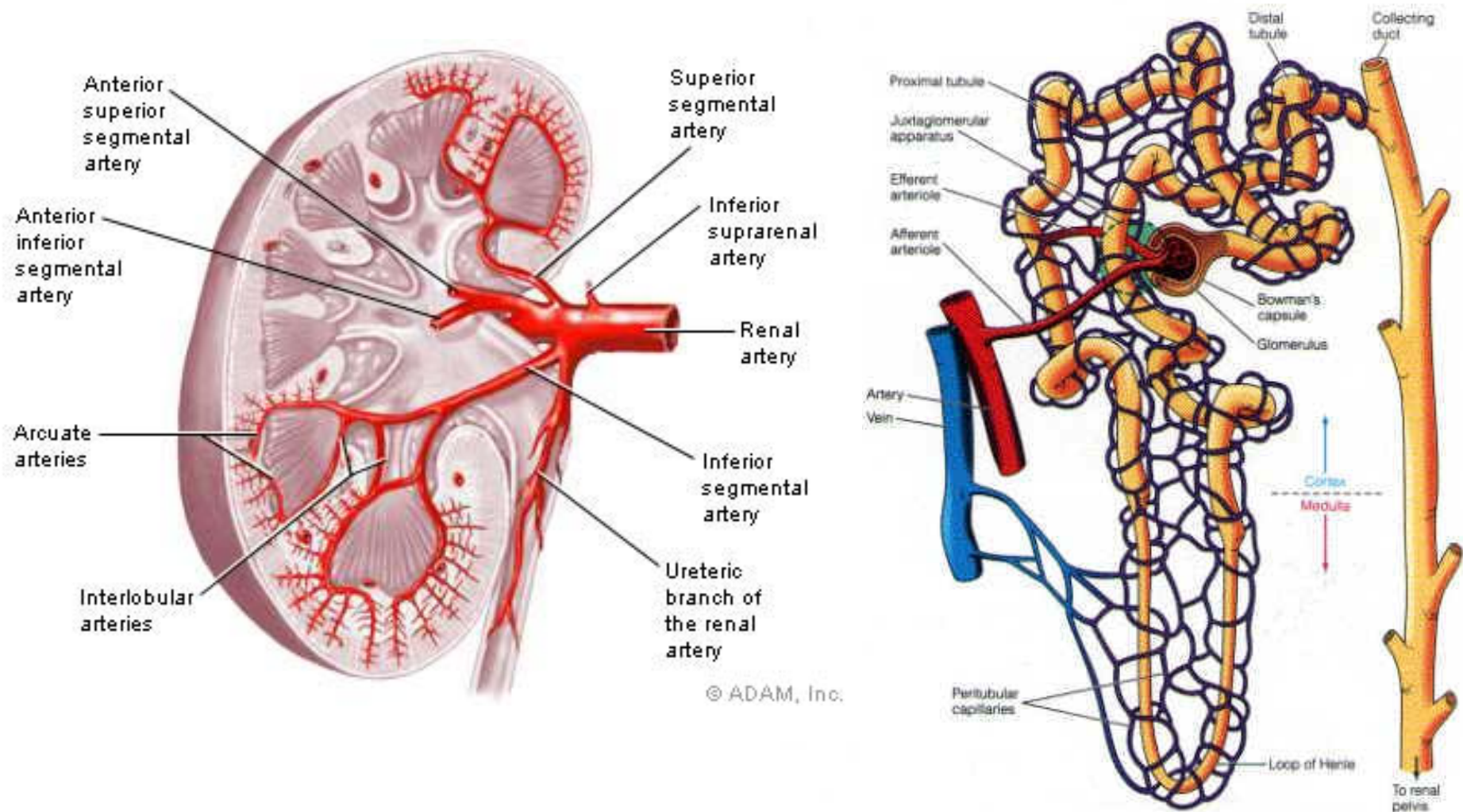
Vascularisation rénale



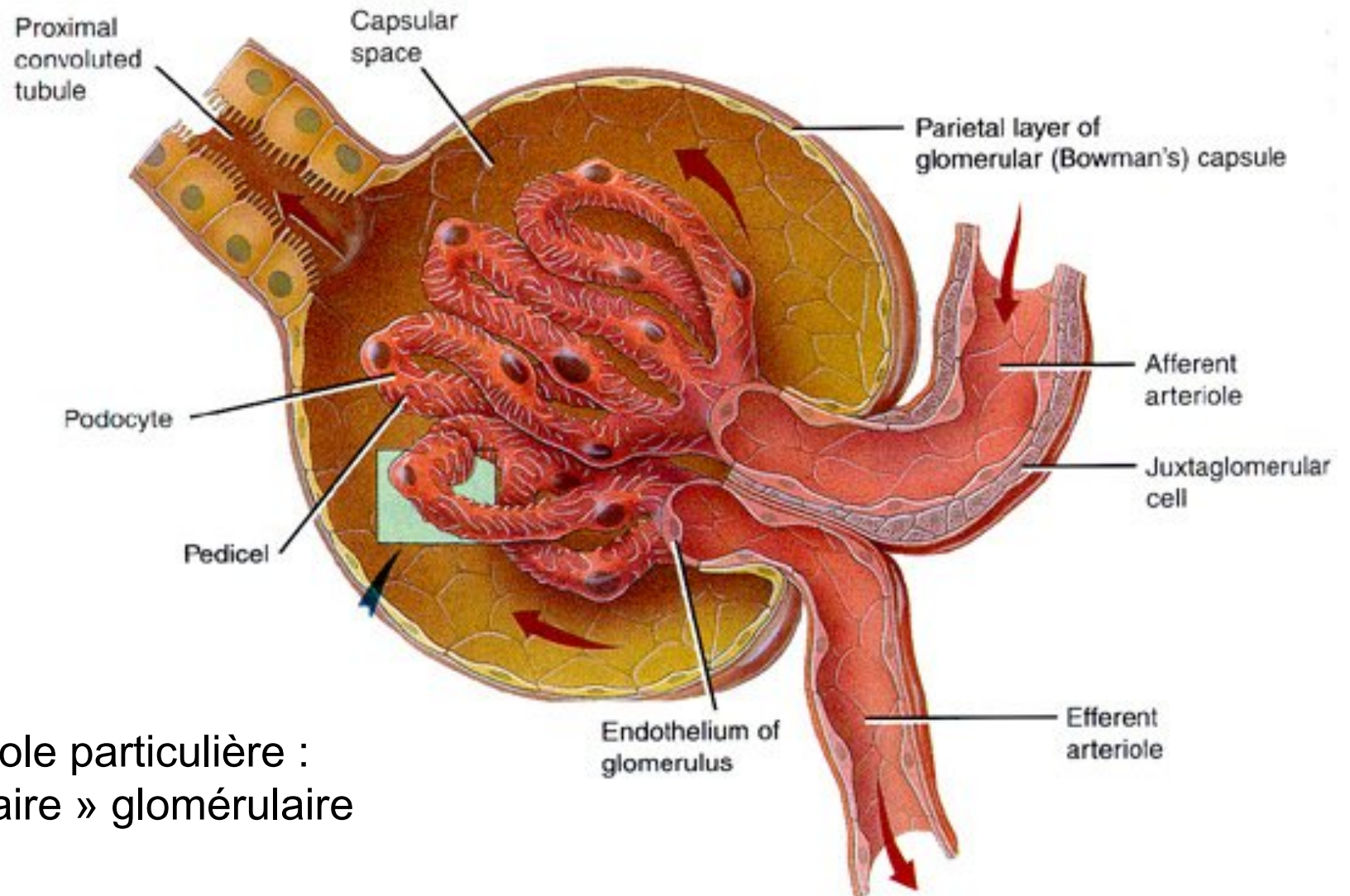
Débit sanguin rénal =
20% du débit cardiaque

(pour un tissu qui représente
1% de la masse corporelle)

Vascularisation rénale



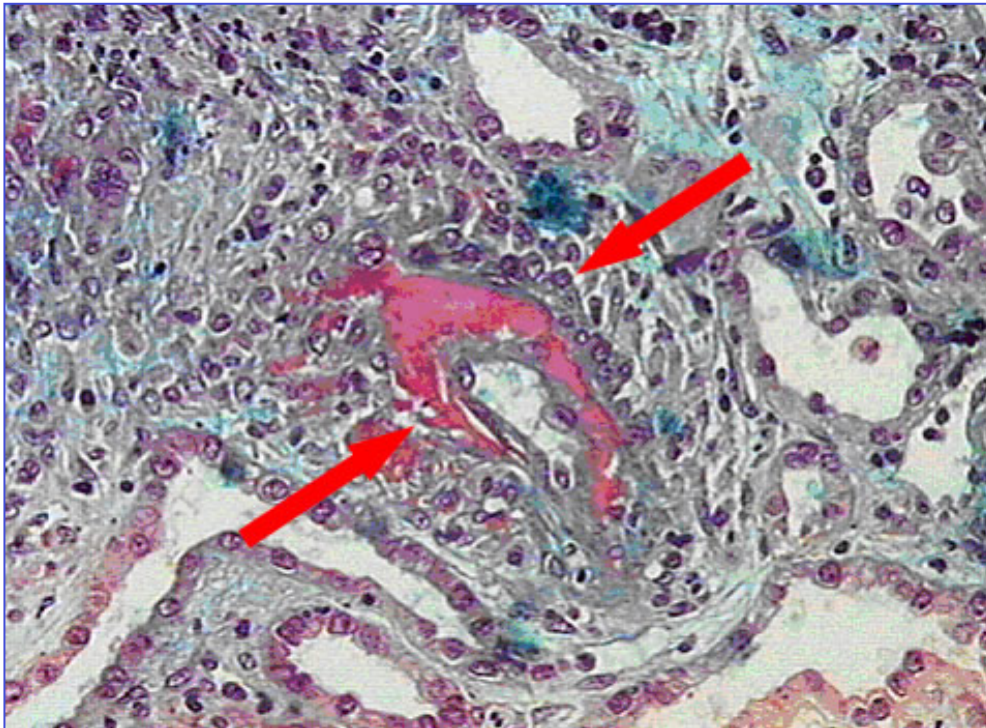
Vascularisation rénale



Une artériole particulière :
le « capillaire » glomérulaire

Vascularite rénale : l'atteinte des petits vaisseaux

1. L'atteinte des artérioles extraglomérulaires



Nécrose fibrinoïde

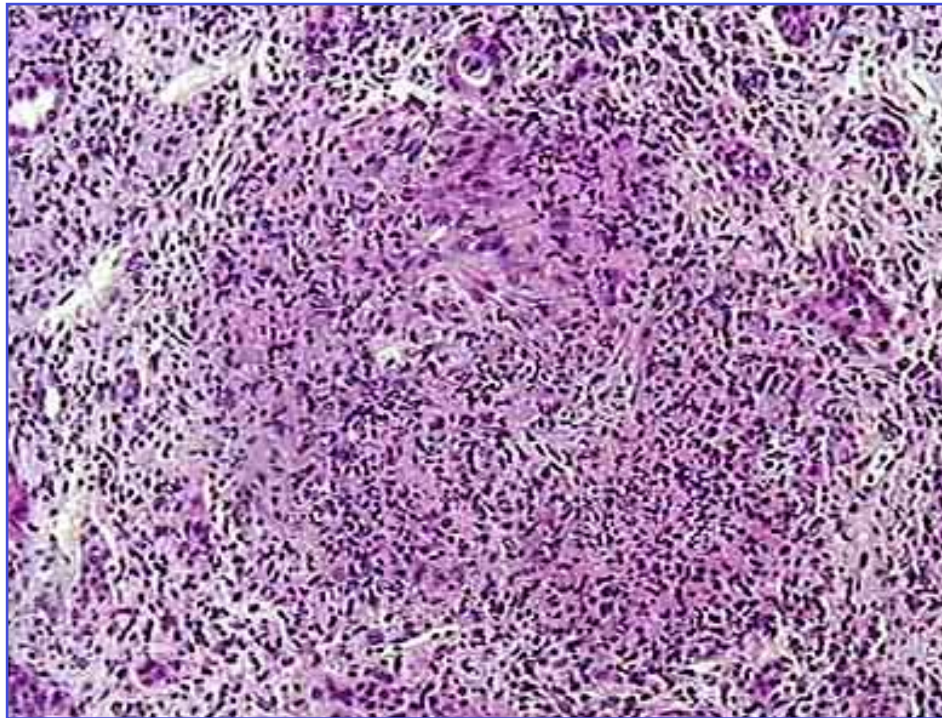
Infiltrat à PNN/lymph

Oblitération lumière

Lésions d'angéite nécrosante « classique » sur les artères de petit calibre (interlobulaires) ou les artérioles

Vascularite rénale : l'atteinte des petits vaisseaux

1. L'atteinte des artérioles extraglomérulaires



Nécrose fibrinoïde

Infiltrat à PNN/lymph

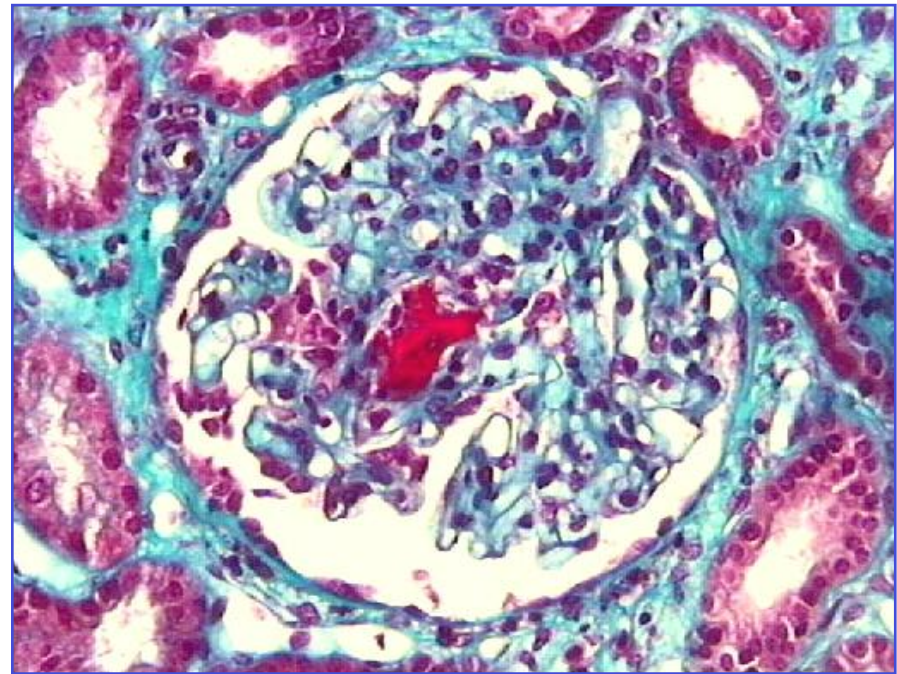
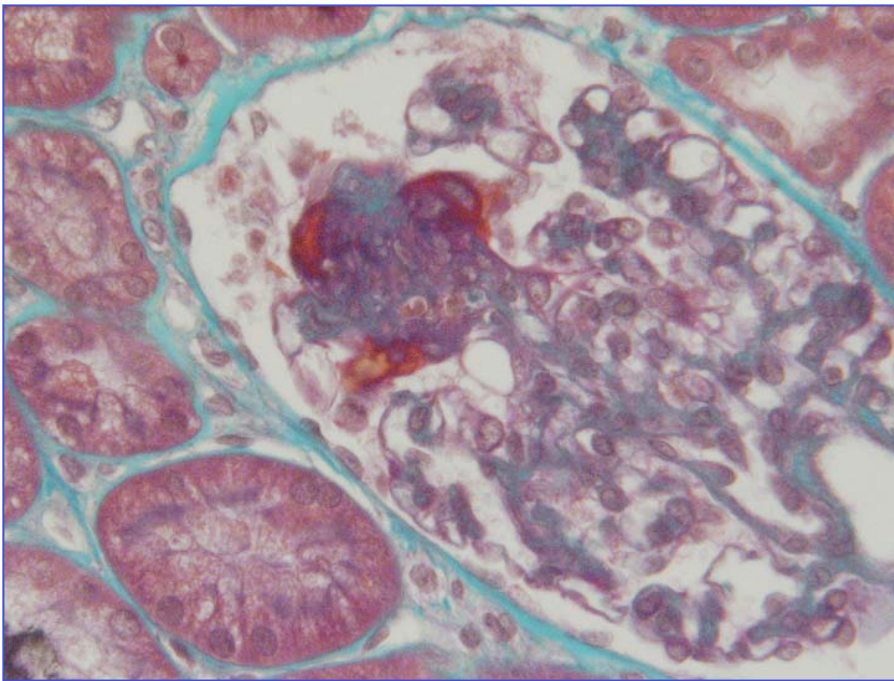
Oblitération lumière

Granulome

Lésions d'angéite nécrosante « classique » sur les artères de petit calibre (interlobulaires) ou les artérioles

Vascularite rénale : l'atteinte des petits vaisseaux

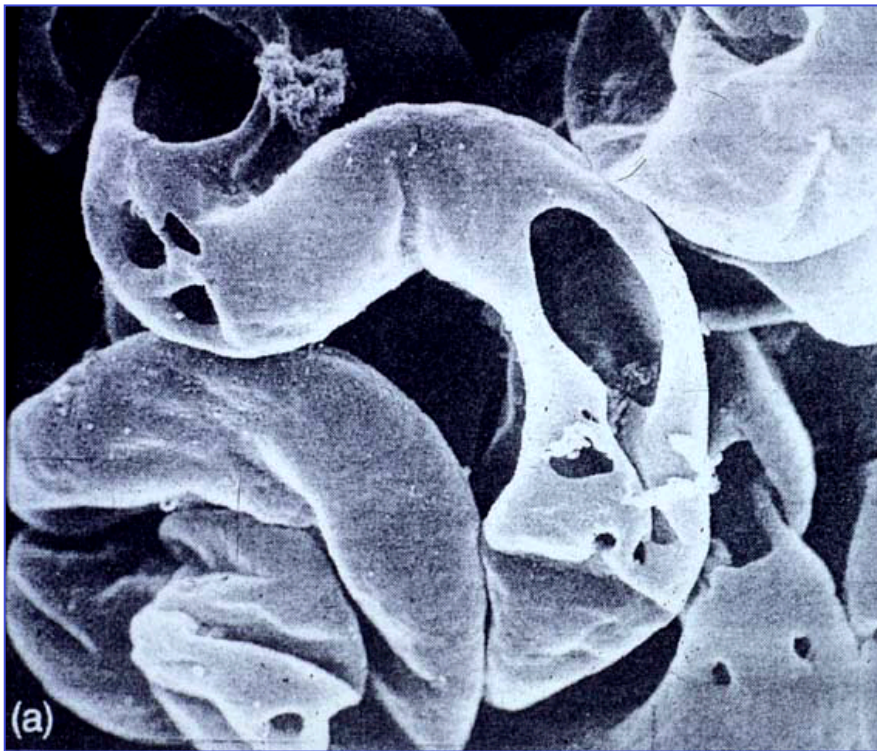
2. L'atteinte des artérioles glomérulaires



Nécrose fibrinoïde glomérulaire

Vascularite rénale : l'atteinte des petits vaisseaux

2. L'atteinte des artérioles glomérulaires



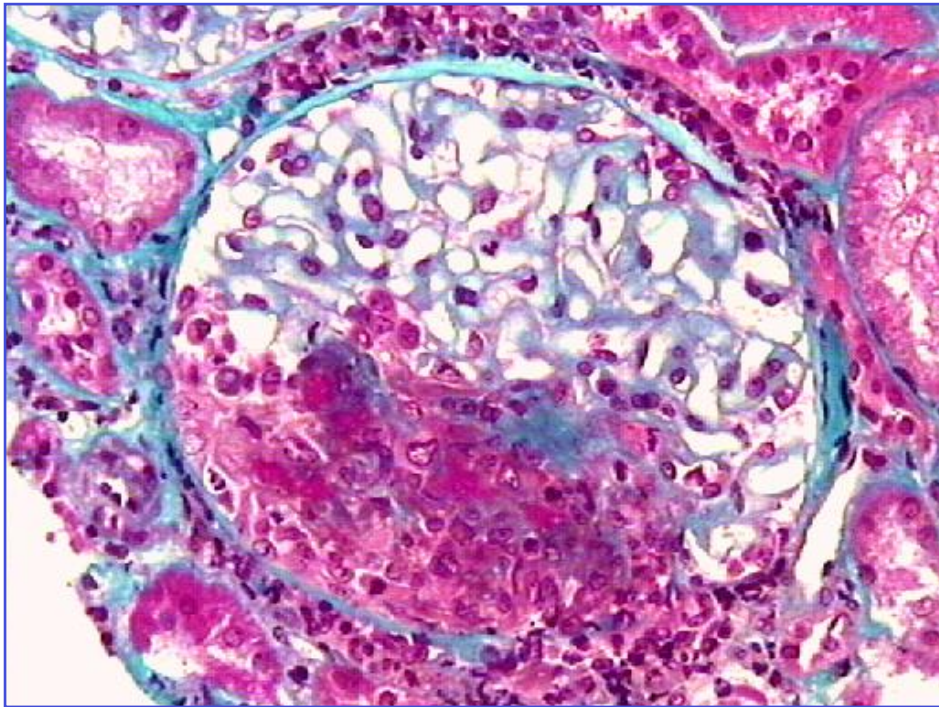
La rupture de la MBG, probablement par le biais de l'activation leucocytaire, conduit à la libération de médiateurs de l'inflammation qui vont agir sur les cellules épithéliales glomérulaires



Formation du croissant
(prolifération extracapillaire)

Vascularite rénale : l'atteinte des petits vaisseaux

2. L'atteinte des artérioles glomérulaires

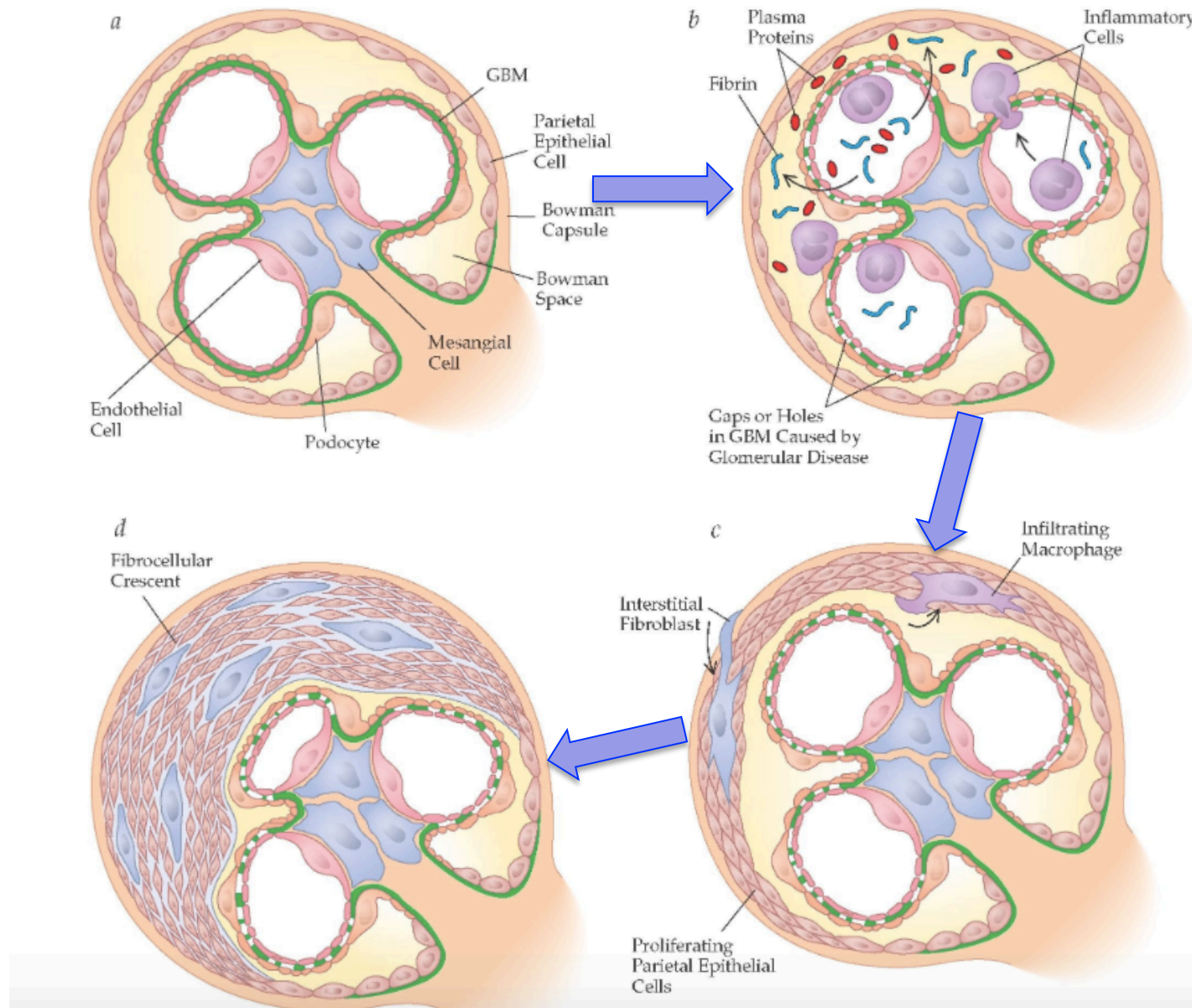


La rupture de la MBG, probablement par le biais de l'activation leucocytaire, conduit à la libération de médiateurs de l'inflammation qui vont agir sur les cellules épithéliales glomérulaires



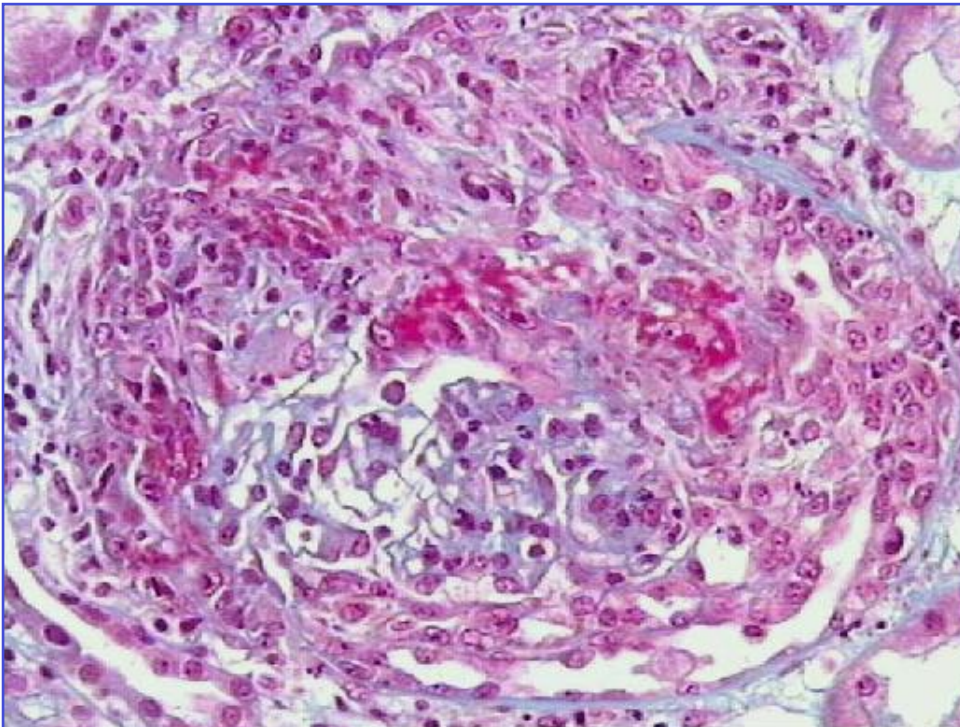
Formation du croissant
(prolifération extracapillaire)

Formation du croissant



Vascularite rénale : l'atteinte des petits vaisseaux

2. L'atteinte des artérioles glomérulaires

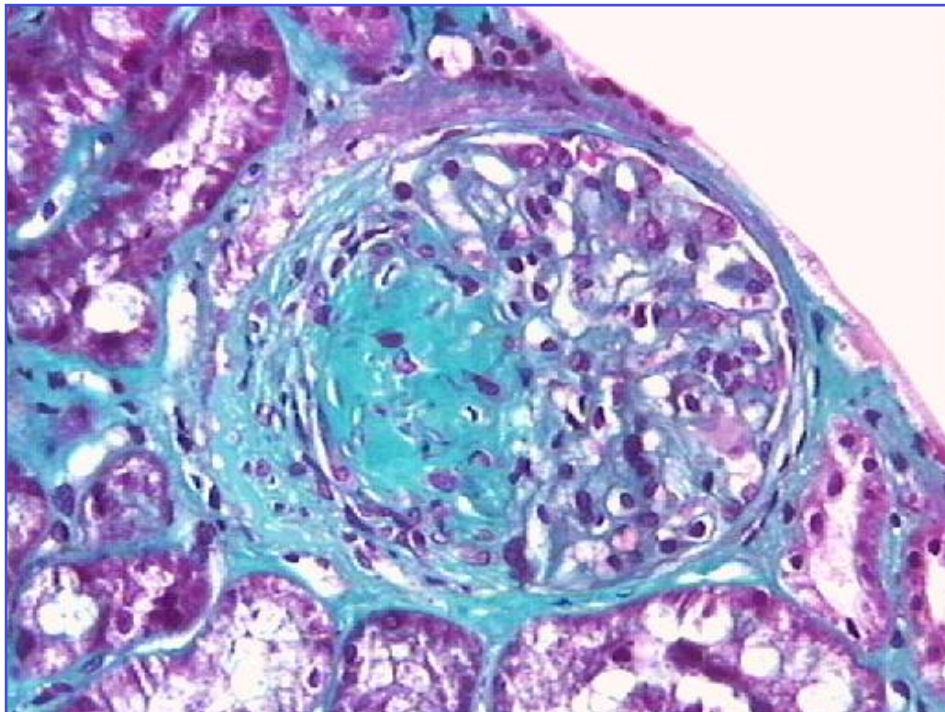


Le croissant peut
-devenir circonférentiel,
« étouffant » le flocculus

-conduire à la rupture
de la capsule de Bowman

Vascularite rénale : l'atteinte des petits vaisseaux

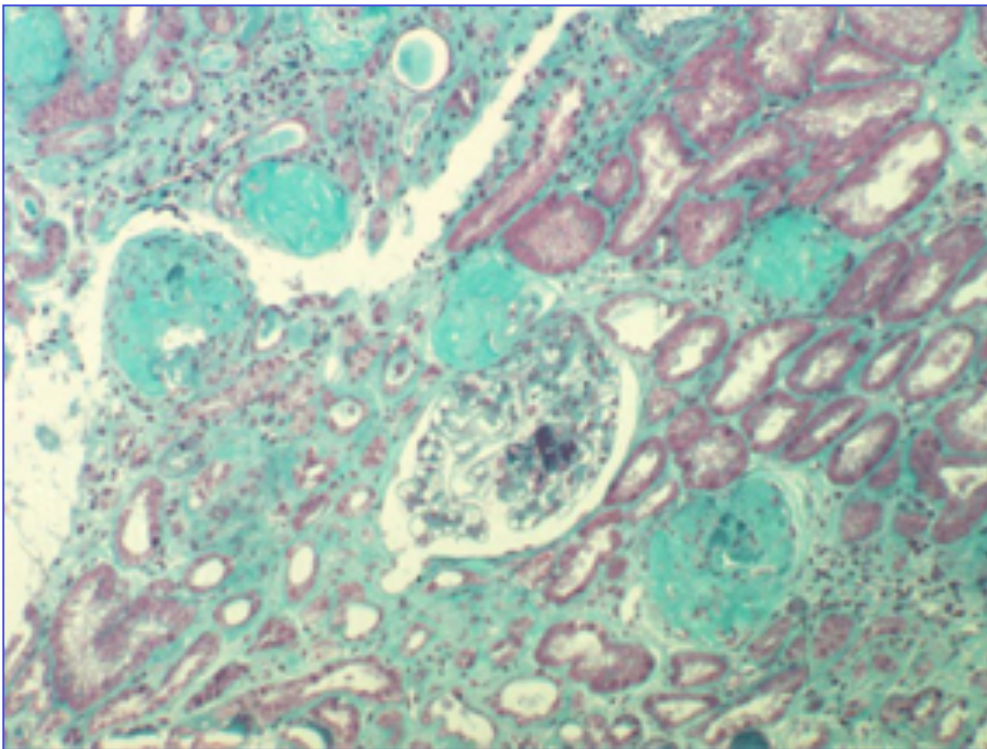
2. L'atteinte des artérioles glomérulaires



- Le croissant peut
- devenir circonférentiel,
« étouffant » le flocculus
 - conduire à la rupture
de la capsule de Bowman
 - rester localisé et aboutir à
une cicatrice fibreuse

Vascularite rénale : l'atteinte des petits vaisseaux

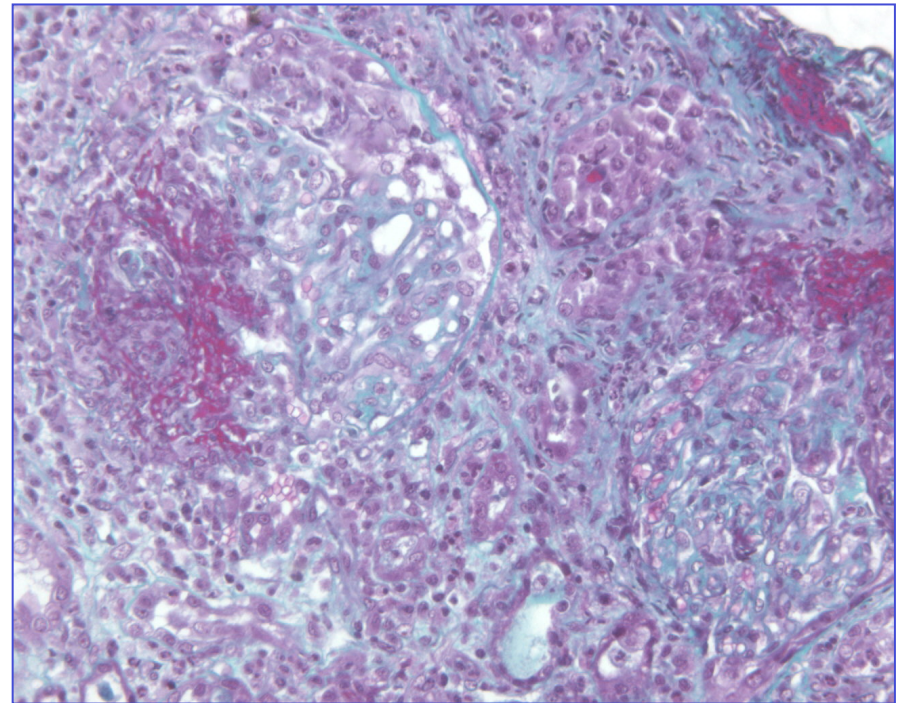
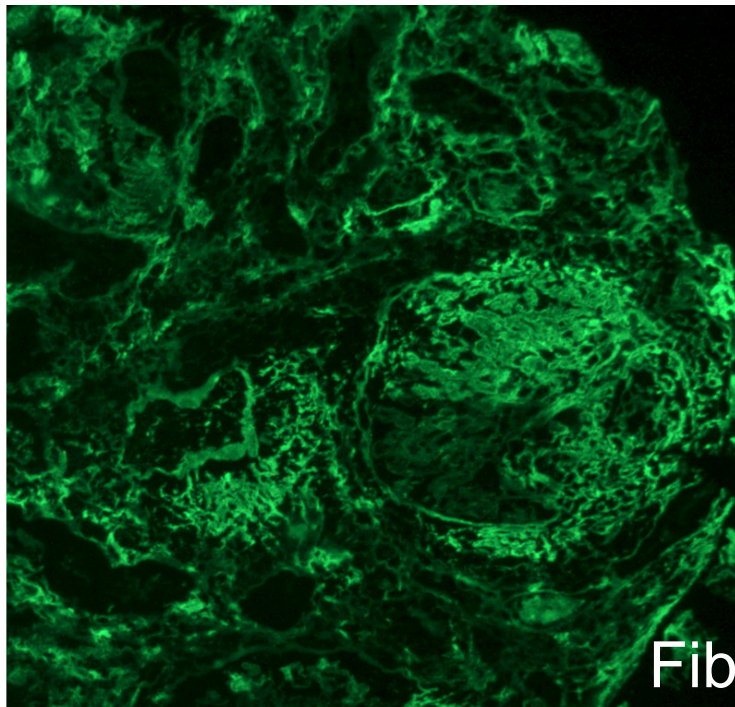
2. L'atteinte des artérioles glomérulaires



- Le croissant peut
- devenir circonférentiel, « étouffant » le floculus
 - conduire à la rupture de la capsule de Bowman
 - rester localisé et donner une cicatrice fibreuse
 - aboutir à la destruction glomérulaire (PAC)

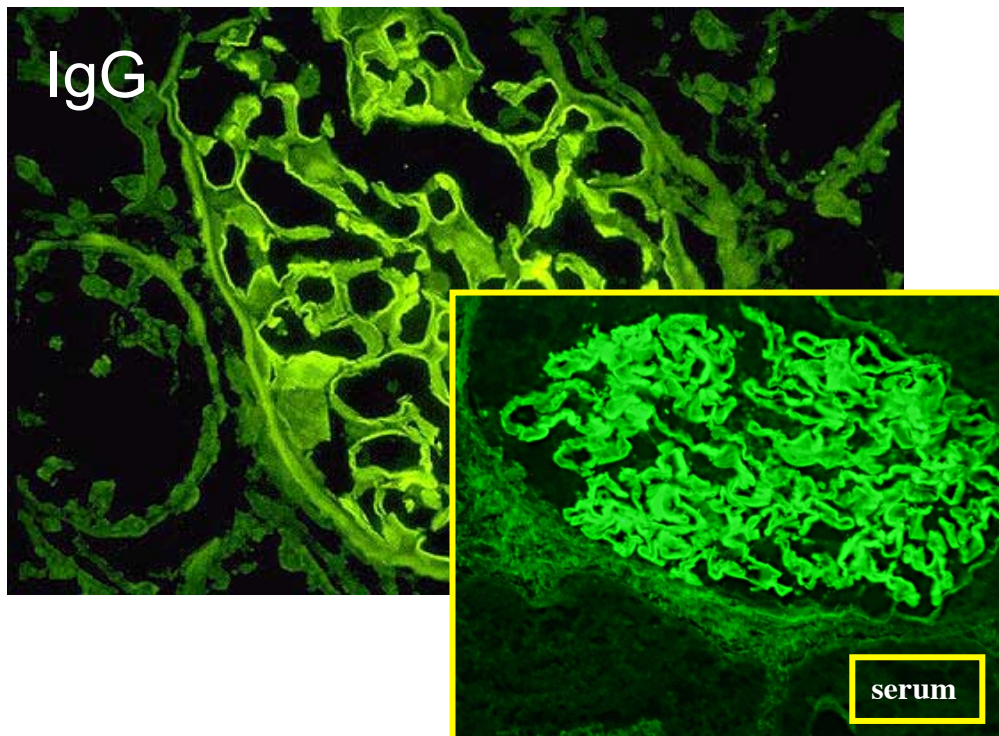
Vascularite rénale : l'atteinte des petits vaisseaux

Le diagnostic étiologique devant une GN extracapillaire repose sur l'analyse des dépôts immuns en IF



Vascularite rénale : l'atteinte des petits vaisseaux

Le diagnostic étiologique devant une GN extracapillaire repose sur l'analyse des dépôts immuns en IF



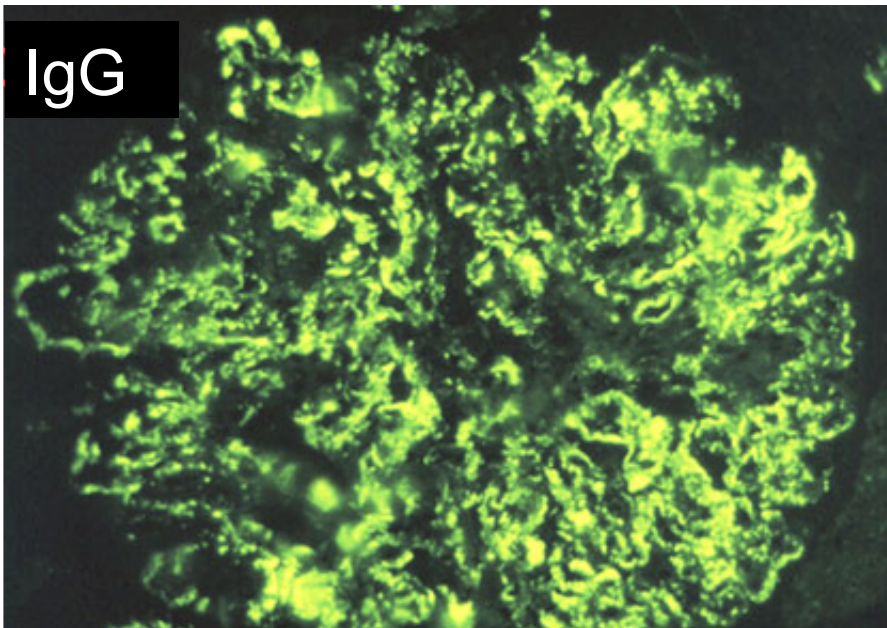
Dépôts linéaires d'IgG =

Sd de Goodpasture

Vascularite liée à un
Ac anti-MBG
(chaîne $\alpha 3$ du collagène IV)

Vascularite rénale : l'atteinte des petits vaisseaux

Le diagnostic étiologique devant une GN extracapillaire repose sur l'analyse des dépôts immuns en IF



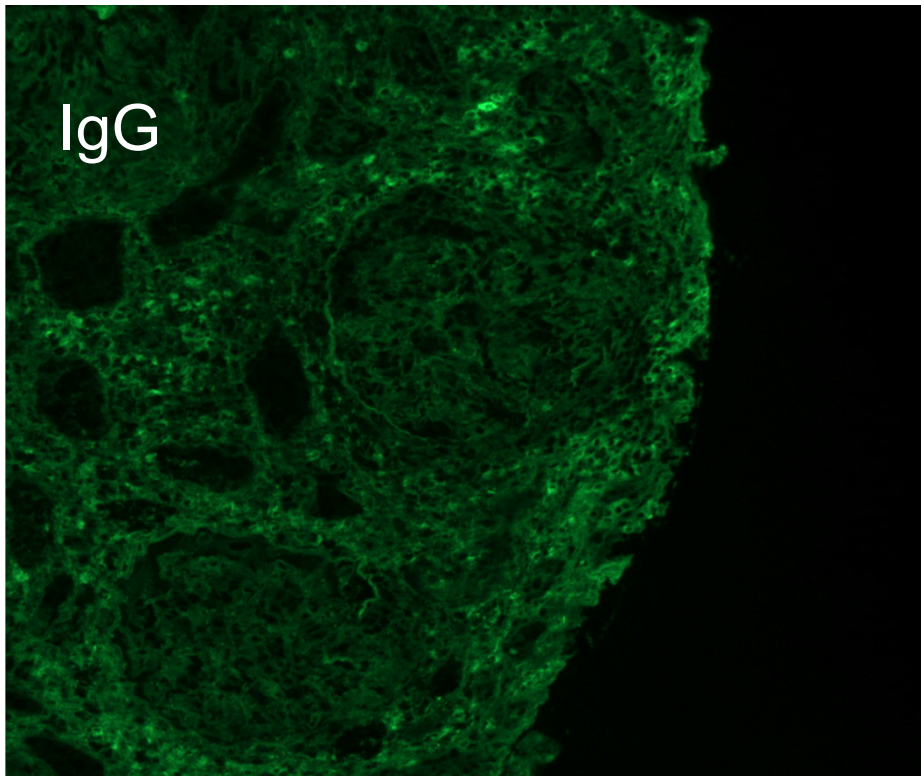
Dépôts granuleux d'Ig et Cp =

Vascularite à complexes immuns

- GN post-infectieuse (C3++, humps)
- LED (C1q+)
- Cryoglobuline (IgM++)
- Purpura rhumatoïde (IgA+)
- GN membranoproliférative

Vascularite rénale : l'atteinte des petits vaisseaux

Le diagnostic étiologique devant une GN extracapillaire repose sur l'analyse des dépôts immuns en IF



Pas de dépôts d'Ig ni de Cp =

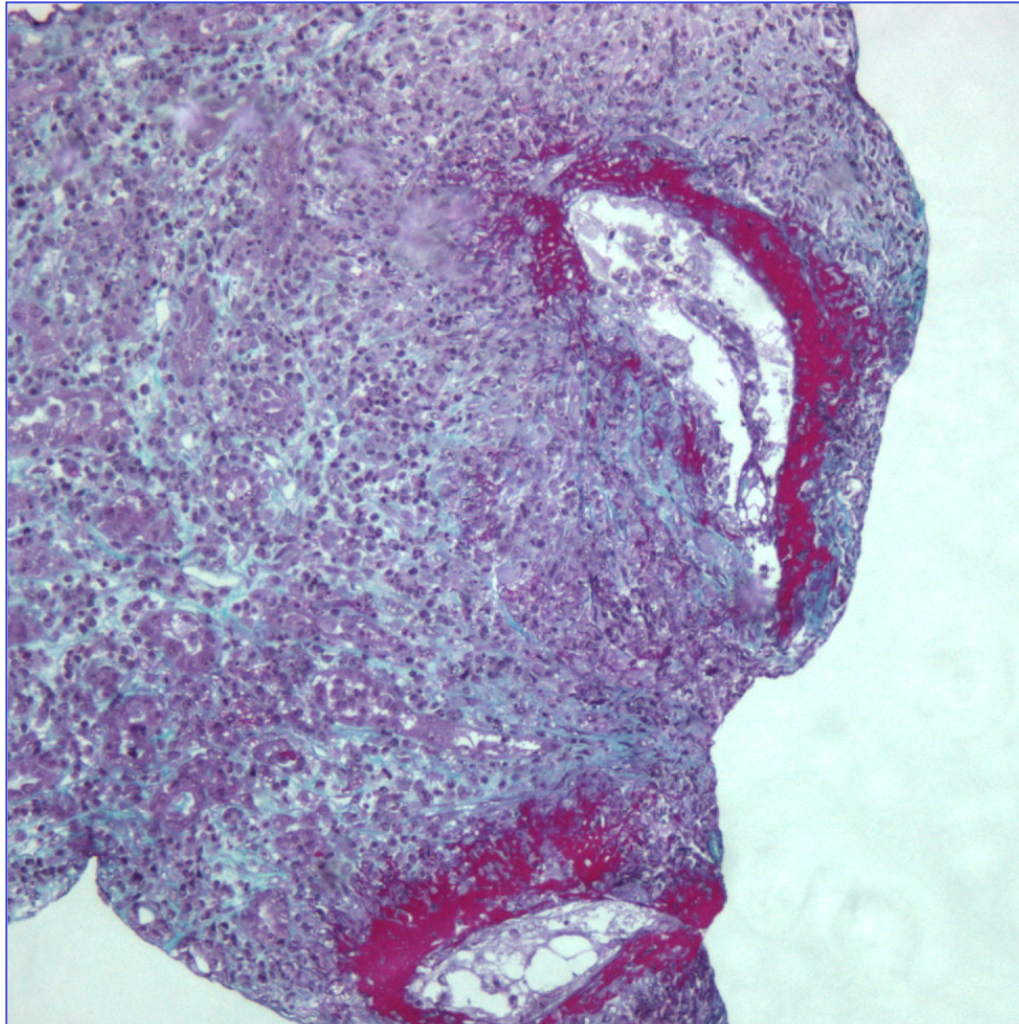
Vascularite pauci-immune

Vascularites à ANCA

- Wegener (GPA)
- Micro-polyangéite (MPA)
- Churg-Strauss (EGPA)
- Formes rénales isolées

Vascularites ANCA-

Vascularite rénale : l'atteinte des vaisseaux de moyen calibre

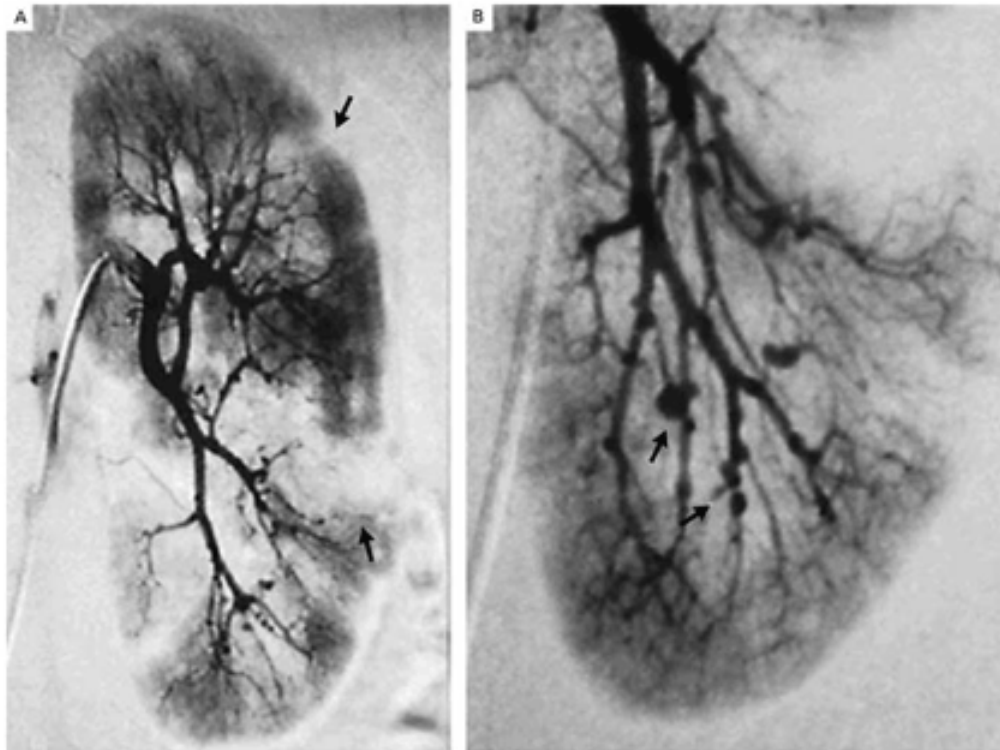


Artères arquées ou
interlobaires :

Péri-artérite noueuse

- nécrose fibrinoïde avec
infiltration inflammatoire du
parenchyme adjacent
- destruction de la limitante
élastique interne
- ischémie rénale en aval

Vascularite rénale : l'atteinte des vaisseaux de moyen calibre



Artères arquées ou
interlobaires :

Péri-artérite noueuse

- infarctus rénaux
- micro- anévrysmes

Vascularite rénale : l'atteinte des vaisseaux de gros calibre



Artères rénales :

Artérite de Takayasu

- infarctus rénaux
- HTA réno-vasculaire

Atteinte rénale des vascularites : épidémiologie

1. Vaisseaux de gros calibre :

- Horton : rare (<1%)
- Takayasu : 25 à 60% des cas selon les séries

2. Vaisseaux de moyen calibre :

- PAN : 40% selon la série française
- Kawasaki : 50 % (?)

3. Vaisseaux de petit calibre :

- Cryoglobuline : 20-60% des cas dans les cryo HCV
- Purpura rhumatoïde : 24-50% enfant, 45-85% adulte
- Polyangéïte microscopique : 75-100%
- Wegener (GPA) : 45-85%
- Churg-Strauss (EGPA) : <20%

Atteinte rénale des vascularites :

Manifestations cliniques

1. Syndrome de Glomérulonéphrite Rapidement Progressive (GNRP)

- **INSUFFISANCE RENALE** d'aggravation rapide
- **HEMATURIE**, micro- ou macroscopique
- **PROTEINURIE** de débit modéré (<1-2 g/24h)
- Pression artérielle normale ou peu élevée

Les signes extra-rénaux (généraux, ORL, pulmonaires, cutané-articulaires peuvent parfois être absents +++)

Il s'agit d'une urgence thérapeutique majeure !

Atteinte rénale des vascularites :

Manifestations cliniques

1. Syndrome de Glomérulonéphrite Rapidement Progressive (GNRP)

2. Syndrome Néphritique Aigu

- INSUFFISANCE RENALE d'installation rapide
- HEMATURIE, micro- ou macroscopique
- PROTEINURIE de débit souvent néphrotique (>3g/24h)
- HYPERTENSION ARTERIELLE parfois maligne

Se voit surtout dans les cryoglobulinémies

Atteinte rénale des vascularites :

Manifestations cliniques

1. Syndrome de Glomérulonéphrite Rapidement Progressive (GNRP)
2. Syndrome Néphritique Aigu
3. Syndrome de Néphropathie Glomérulaire Chronique
 - INSUFFISANCE RENALE d'installation lente ou insidieuse
 - HEMATURIE, microscopique, parfois isolée
 - PROTEINURIE de débit modéré (<1g/24h)
 - Pression artérielle souvent normale

Atteinte rénale des vascularites :

Manifestations cliniques

1. Syndrome de Glomérulonéphrite Rapidement Progressive (GNRP)
2. Syndrome Néphritique Aigu
3. Syndrome de Néphropathie Glomérulaire Chronique
4. Manifestations uro-néphrologiques plus rares :
 - Manifestations urologiques (obstruction urétérale Wegener)
 - HTA réno-vasculaires (Takayasu)
 - HTA maligne (PAN)
 - Manifestations secondaires aux traitements (infections urinaires, cancers urothéliaux)

Atteinte rénale des vascularites :

Manifestations cliniques

Quelques considérations « néphrologiques » :

- **Fonction rénale** : la créatinine est un mauvais marqueur, notamment chez le patient dénutri ou sous stéroïdes. Le calcul du DFG (MDRD) est nécessaire et il faut toujours prendre en considération les antécédents

ex : femme de 63 ans, poids 55 kg
créat 96 $\mu\text{mol/l}$

MDRD : 54 ml/min/1.73m²

créat antérieure 65 $\mu\text{mol/l}$

MDRD : 85 ml/min/1.73m²

Atteinte rénale des vascularites :

Manifestations cliniques

Quelques considérations « néphrologiques » :

- **Fonction rénale** : la créatinine est un mauvais marqueur, notamment chez le patient dénutri ou sous stéroïdes.
Le calcul du DFG (MDRD) est nécessaire et il faut toujours prendre en considération les antécédents
- **Hématurie** : l'ECBU est souvent pris en défaut.
regarder la bandelette urinaire +++

Atteinte rénale des vascularites :

Manifestations cliniques

Quelques considérations « néphrologiques » :

- **Fonction rénale** : la créatinine est un mauvais marqueur, notamment chez le patient dénutri ou sous stéroïdes.
Le calcul du DFG (MDRD) est nécessaire et il faut toujours prendre en considération les antécédents
- **Hématurie** : l'ECBU est souvent pris en défaut.
regarder la bandelette urinaire +++
- **Protéinurie** : le recueil des urines/24h n'est pas incontournable
mesurer le rapport protéinurie/créatininurie

L'élimination urinaire quotidienne de créatinine est d'environ 10 mmol
(en réalité elle varie entre 150 et 180 μ mol/kg)

Atteinte rénale des vascularites :

Manifestations cliniques

Quelques considérations « néphrologiques » :

- **Fonction rénale** : la créatinine est un mauvais marqueur, notamment chez le patient dénutri ou sous stéroïdes.
Le calcul du DFG (MDRD) est nécessaire et il faut toujours prendre en considération les antécédents
- **Hématurie** : l'ECBU est souvent pris en défaut.
regarder la bandelette urinaire +++
- **Protéinurie** : le recueil des urines/24h n'est pas incontournable
mesurer le rapport protéinurie/créatininurie

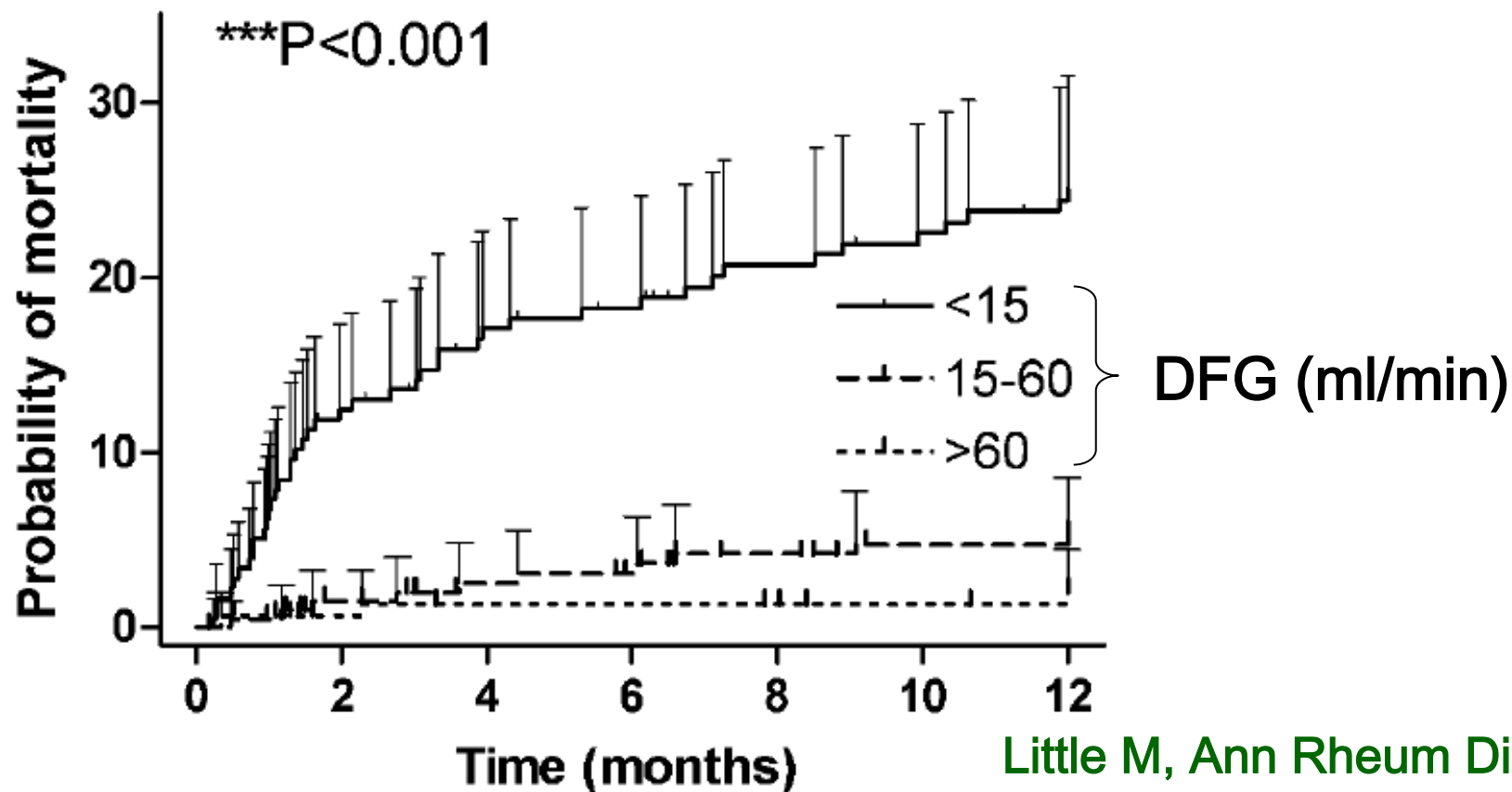
protéinurie 1.2 g/l

CréatU : 18mmol/l (urines concentrées) =>
P/C = 0.06 g/mmol => **protéinurie ≈ 0.6 g/24h**

CréatU : 2mmol/l (urines diluées) =>
P/C = 0.6 g/mmol => **protéinurie ≈ 6 g/24h**

Atteinte rénale des vascularites : Est-ce grave ?

Sur une étude retrospective regroupant 4 essais EUVAS /ANCA (CYCLOPS, CYCAZAREM, MEPEX, NORAM) :



Atteinte rénale des vascularites : Est-ce grave ?

Sur une étude retrospective regroupant 4 essais EUVAS /ANCA (CYCLOPS, CYCAZAREM, MEPEX, NORAM) :

Le DFG est significativement et indépendamment lié à la mortalité ($p = 0.002$)

DFG <15 ml/min :	RR 13.6
DFG 15-60 ml/min :	RR : 2.5

Les décès sont dus plus à des ES (59%) qu' à la vascularite (14%)
Or, la leucopénie plus fréquente chez patients insuf. rénaux +++

Atteinte rénale des vascularites : Est-ce grave ?

The Five-Factor Score Revisited

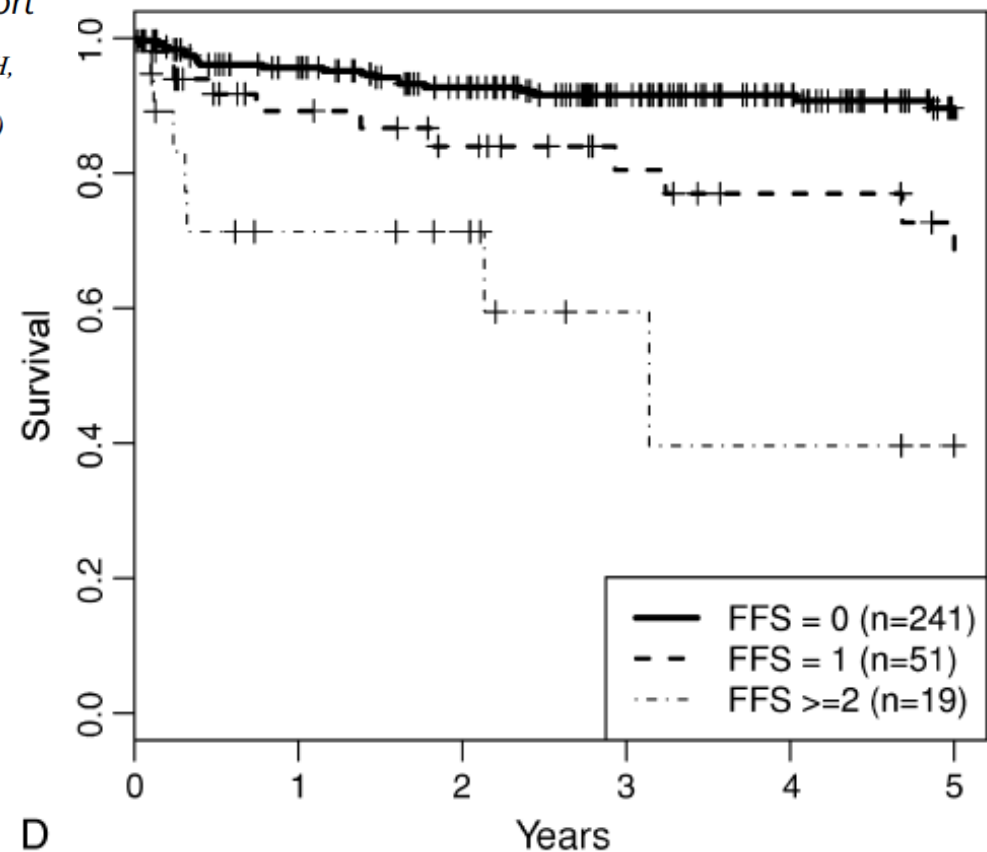
*Assessment of Prognoses of Systemic Necrotizing Vasculitides
Based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) Cohort*

*Loïc Guillevin, MD, Christian Pagnoux, MD, MPH, Raphaelle Seror, MD, MPH,
Alfred Mahr, MD, MPH, PhD, Luc Mouthon, MD, PhD,
and Philippe Le Toumelin, MD, for the French Vasculitis Study Group (FVSG)*

Medicine 2011

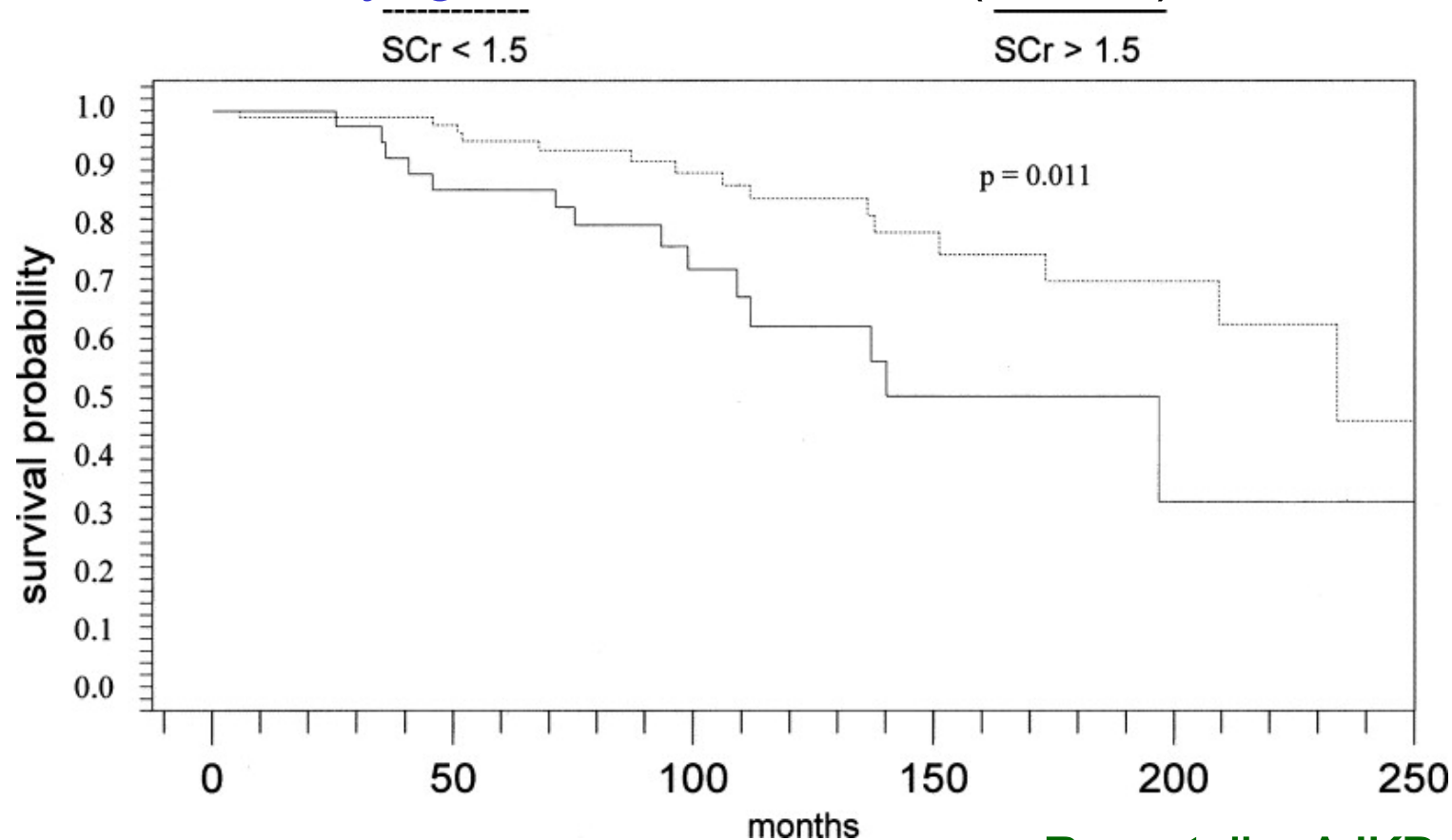
FFS 2009 :

- Age >65
- Creat >150 $\mu\text{mol/l}$
- Insuffisance cardiaque
- Atteinte gastro-interstinale
- Atteinte ORL (neg)



Atteinte rénale des vascularites : Est-ce grave ?

Idem dans la cryoglobulinémie HCV+ (n=146)



Roccatello, AJKD 2007

Atteinte rénale des vascularites :

Quel pronostic rénal ?

Risque d'insuffisance rénale terminale (dialyse)

- Dans Wegener (« tout venant ») :
 - 7% à 1 an
 - 14% à 5 ans
 - 23% à 10 ans

Mukhtyar, Ann Rheum Dis 2008

- Dans micropolyangéïte :
 - 22% à 1 an
 - 56% à 4 ans

Hogan, J Am Soc Nephrol 1996

Atteinte rénale des vascularites : Quel pronostic rénal ?

Facteurs de risque d'insuffisance rénale terminale

- Sévérité de l'insuffisance rénale au diagnostic
Patients non dialysés au diagnostic

Etude CYCAZAREM, Hauer, Kidney Int 2002

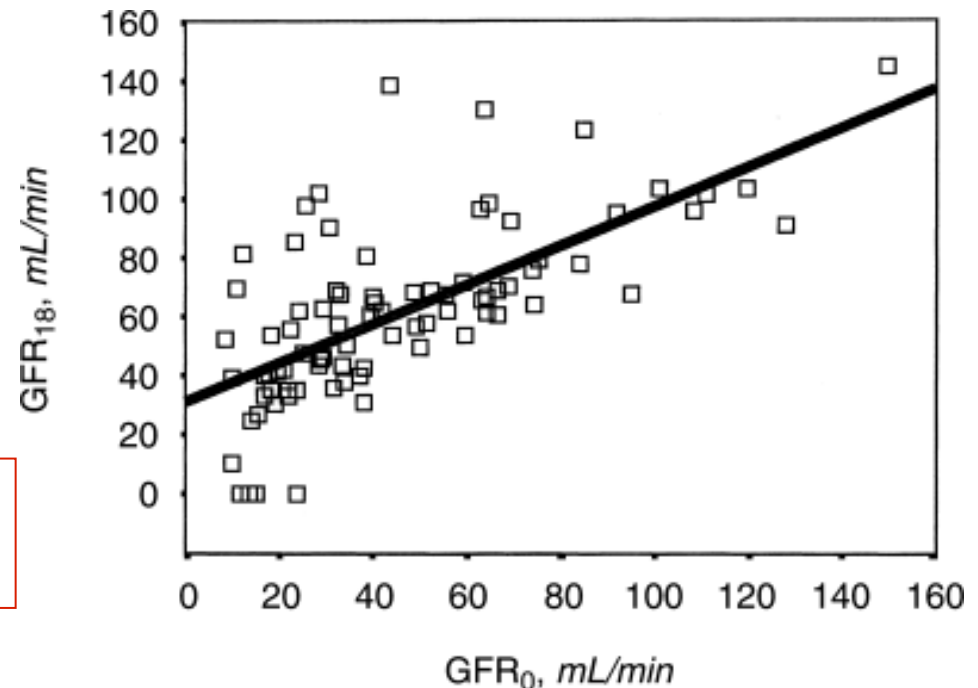
132 patients

Inclus si creat initiale <500

DFG moyen au diagnostic : 43 mL/min

DFG moyen à M18 : 62 mL/min

Le DFG initial est le meilleur
marqueur pronostique



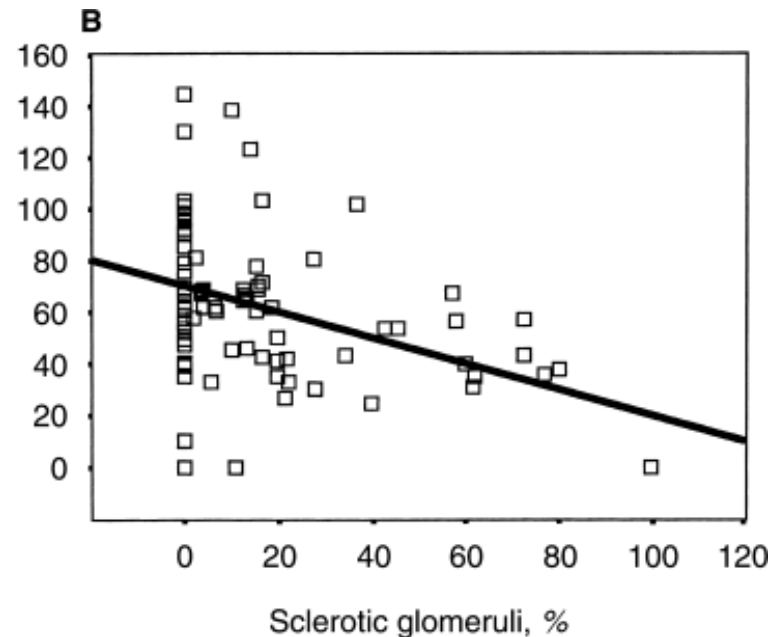
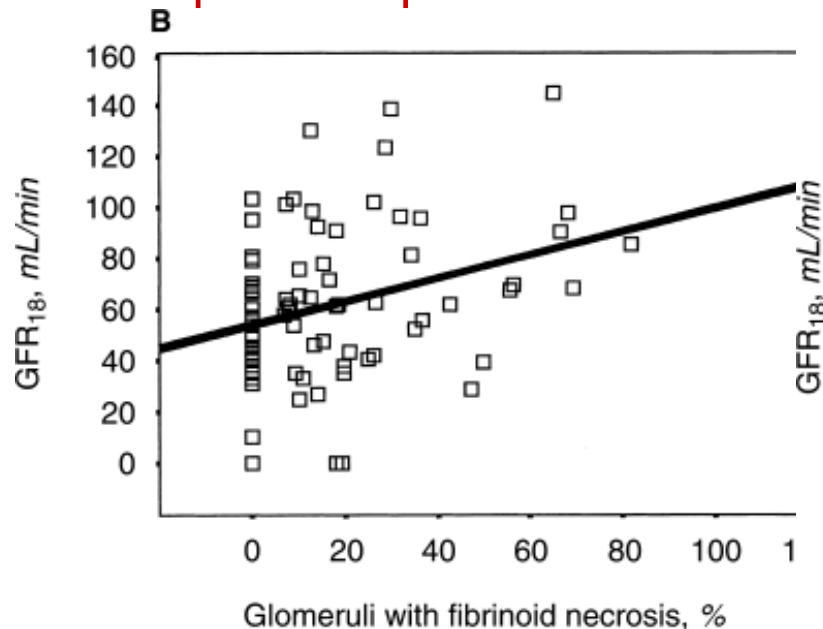
Atteinte rénale des vascularites : Quel pronostic rénal ?

Facteurs de risque d'insuffisance rénale terminale

- Sévérité de l'insuffisance rénale au diagnostic
Patients non dialysés au diagnostic

Etude CYCAZAREM, Hauer, Kidney Int 2002

Rôle pronostique de la PBR :



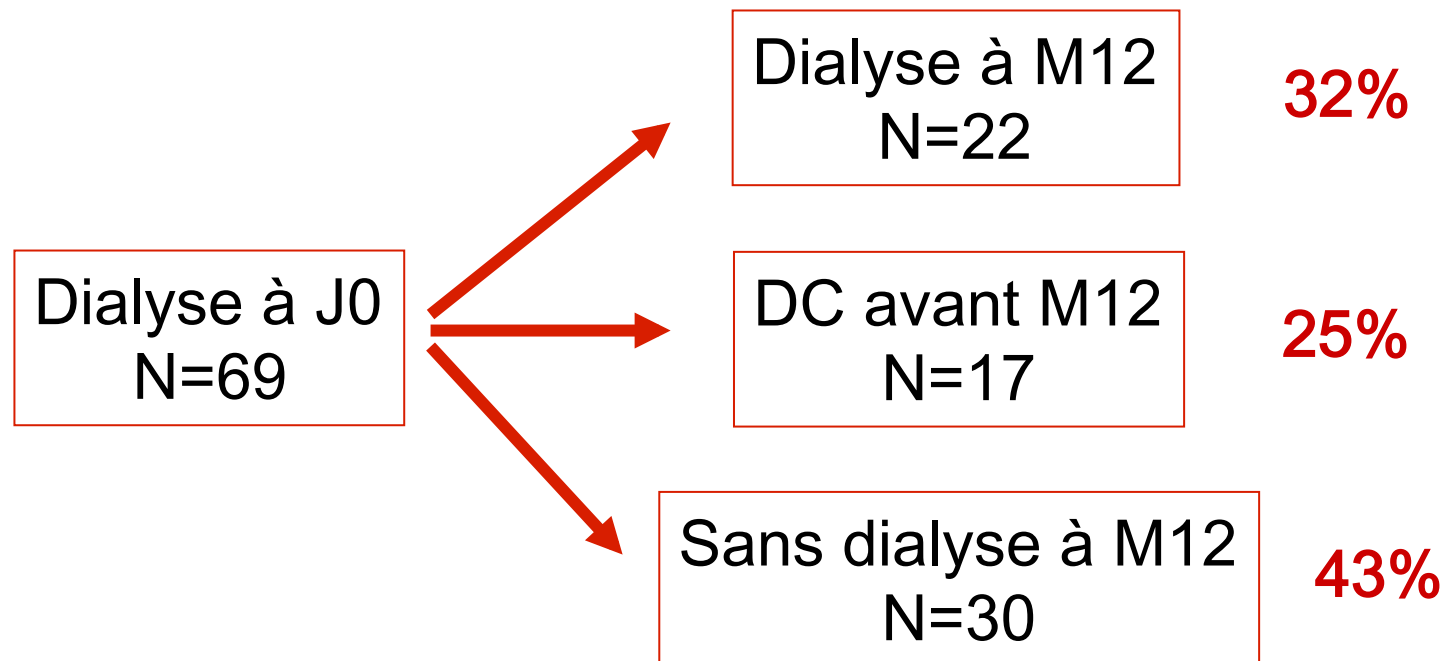
Atteinte rénale des vascularites :

Quel pronostic rénal ?

Facteurs de risque d'insuffisance rénale terminale

- Sévérité de l'insuffisance rénale au diagnostic
Patients justifiant d'emblée l'hémodialyse :

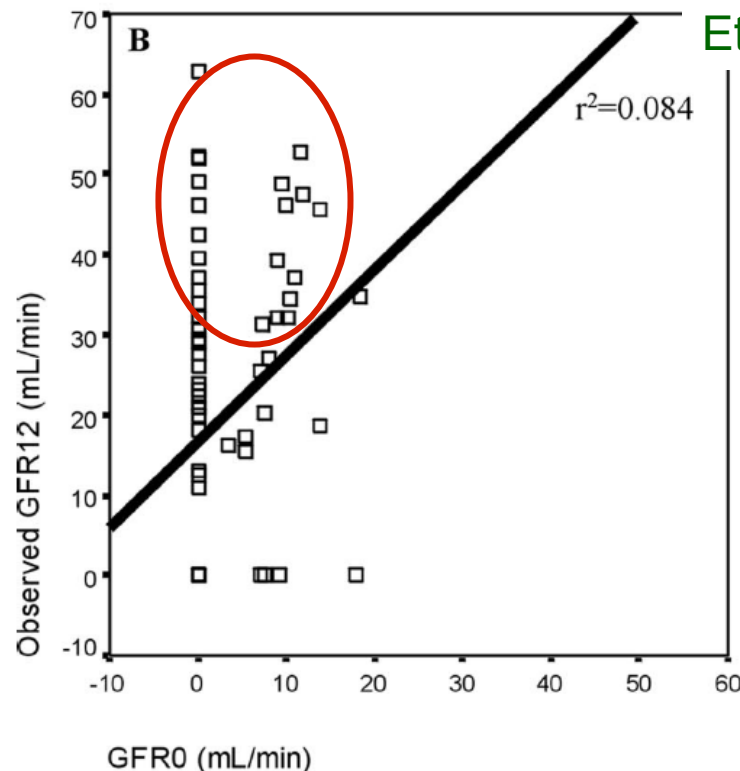
Etude MEPEX, de Lind van Wijngaarden JASN 2007



Atteinte rénale des vascularites : Quel pronostic rénal ?

Facteurs de risque d'insuffisance rénale terminale

- Sévérité de l'insuffisance rénale au diagnostic
- Patients justifiant d'emblée l'hémodialyse :



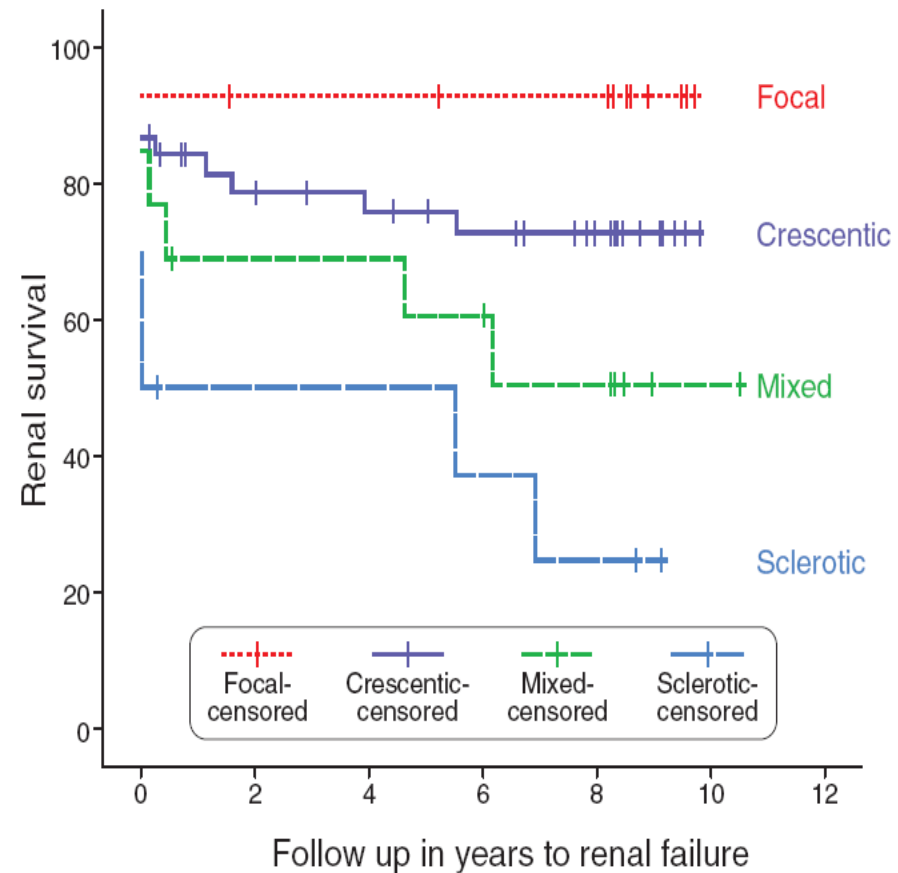
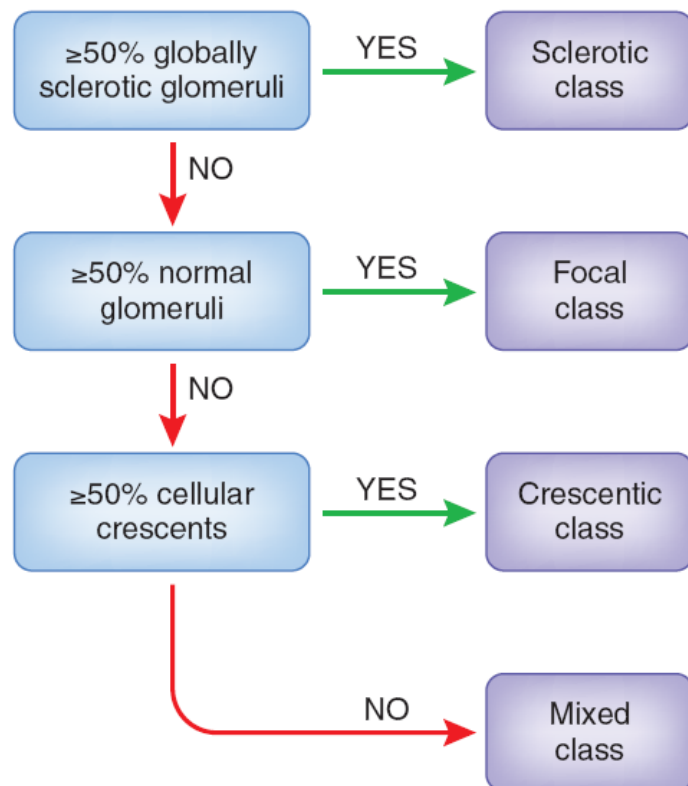
Etude MEPEX, de Lind van Wijngaarden JASN 2007

Rôle pronostique de la PBR

le DFG à M12 est corrélié à :

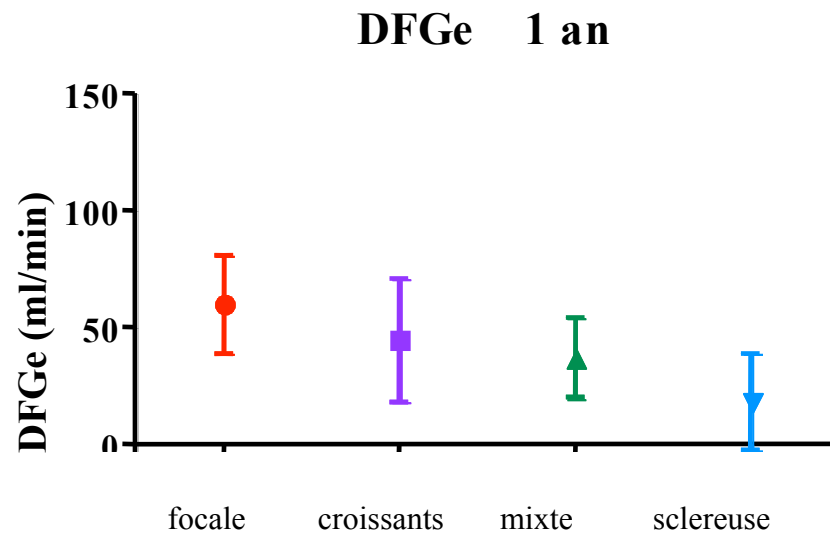
- pourcentage de glom. normaux
- degré de fibrose interstitielle
- atrophie tubulaire

Atteinte rénale des vascularites : Quel pronostic rénal ?

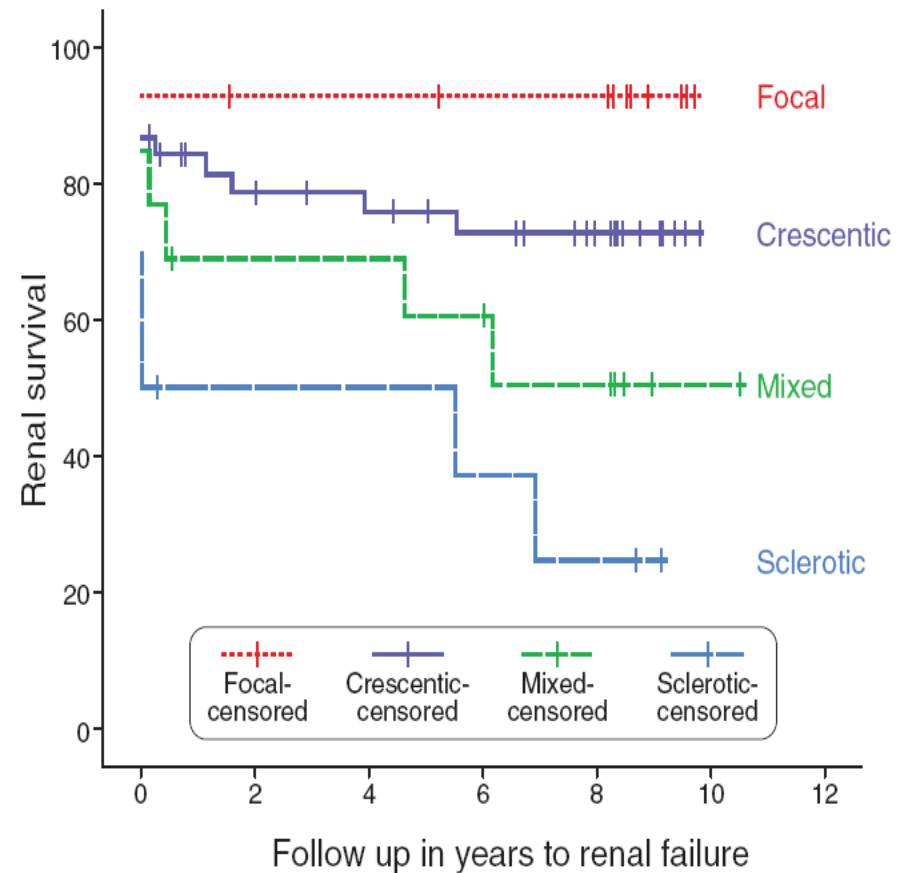


*Groupe EUVAS
Berden et al, J Am Soc Nephrol 2010*

Atteinte rénale des vascularites : Quel pronostic rénal ?



Données HEGP sur 74 patients biopsiés



Groupe EUVAS
Berden et al, J Am Soc Nephrol 2010

Atteinte rénale des vascularites :

Quel pronostic rénal ?

Facteurs de risque d'insuffisance rénale terminale

- Sévérité de l'insuffisance rénale au diagnostic
- Nombre de rechutes ultérieures
- Progression de la maladie rénale chronique

Table 2 | Summary of cause and disease activity among patients reaching ESRD

ESRD subgroup	<i>n</i> (%)	% With active disease	BVAS (mean $\pm$ s.d.)
<i>ESRD group</i> ^a	136	51.5	7.75 $\pm$ 8.05
New-onset GN	69 (51%)	100	13.76 $\pm$ 5.98
Relapsing GN	8 (6%)	100	7.50 $\pm$ 5.92
Progressive CKD without active vasculitis	58 (43%)	0	0

FdR de récidence dans la GPA

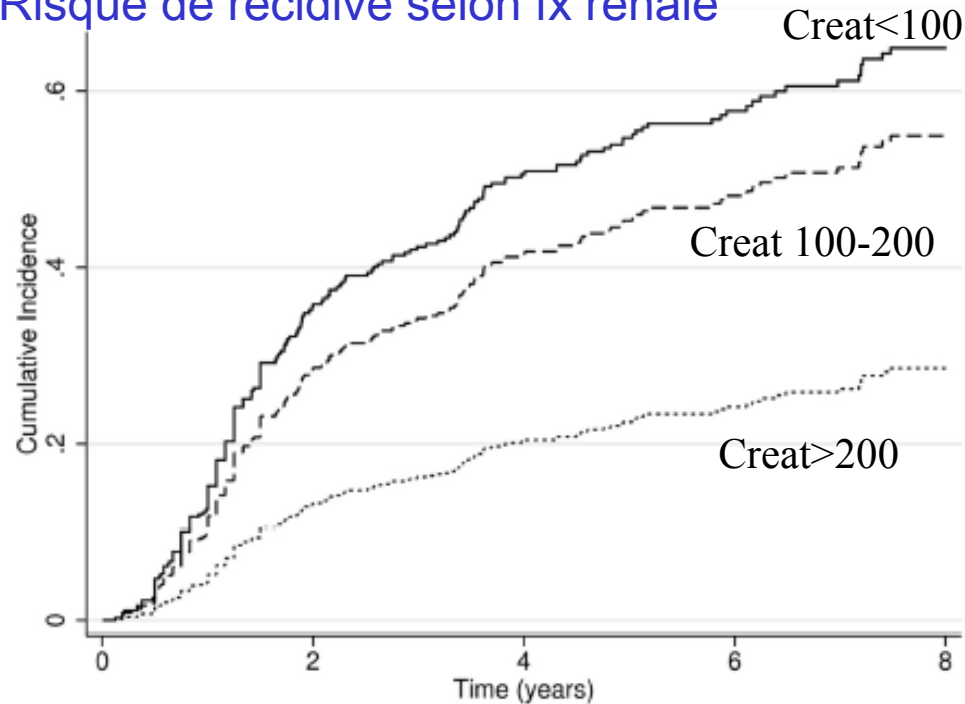
TABLE 3 Multivariate analyses of baseline predictors^a of the first WG relapse after having achieved CR based on 152 patients

Baseline predictors	HR (95% CI)	P-value
Age (increase by 10 years)	1.4 (1.1–1.7)	0.007
c-ANCA	2.1 (1.1–4.3)	0.04
Glomerular filtration rate <30 ml/min	0.4 (0.2–0.8)	0.01
Cardiac involvement	2.9 (1.3–6.5)	0.008
Upper respiratory tract involvement	1.1 (0.5–2.2)	0.86
Lung involvement	1.4 (0.7–2.6)	0.38
Granulomatous form ^b	– ^c	0.004

Despujol, Rheumatology 2010

FdR de récurrence dans les AAV

Risque de récurrence selon fx rénale



Walsh, Arthritis Rheum 2012

MAIS

- Chaque rechute rénale est associée à une baisse du DFG de 8-12 ml/min
- Les patients ayant une rechute rénale ont un RR de 4.7 d'évolution vers l'IRT.

De Joode, NDT 2015

Atteinte rénale des vascularites :

Quel pronostic rénal ?

Facteurs de risque d'insuffisance rénale terminale

- Sévérité de l'insuffisance rénale au diagnostic
- Nombre de rechutes ultérieures
- Progression de la maladie rénale chronique
- Spécificité des ANCA (MPO vs PR3)

Les vascularites à ANCA antiMPO ont un pronostic rénal plus sombre

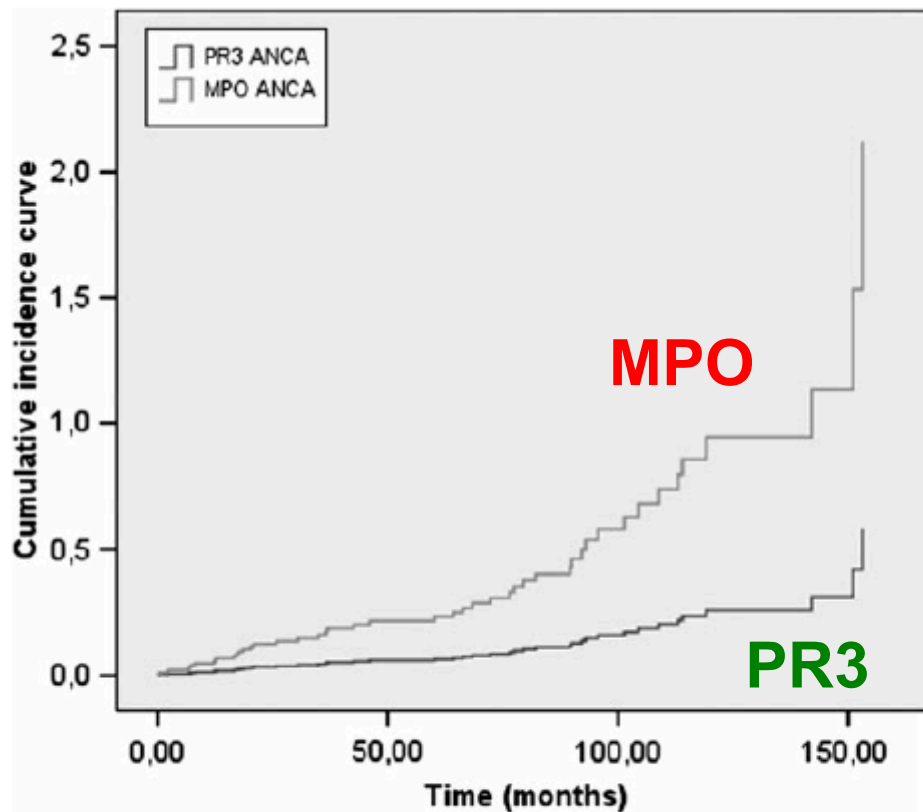


FIGURE 2: Cumulative incidence of Stage 4 K/DOQI-CKD, with death as a competing risk, according to ANCA serotype.

Quintana, NDT 2014

-Diagnostic plus tardif ?
(moins de signes extrarénaux)

Table 3. ANCA serotype frequency among glomerular lesion categories

Histological subgrouping	ANCA type	
	PR3	MPO
Focal, <i>n</i> (%) [^]	17 (33)	13 (18)
Crescentic, <i>n</i> (%) [^]	14 (28)	16 (21)
Mixed, <i>n</i> (%) [*]	18 (35)	32 (44)
Sclerotic, <i>n</i> (%) [*]	2 (4)	12 (16)

[^]P = 0.05.

-Rôle pré-fibrosant des Ac antiMPO ?

Atteinte rénale des vascularites : Faut-il modifier le traitement ?

- L'atteinte rénale, comme toute atteinte d'organe profond, justifie le recours aux immunosuppresseurs.

L'adjonction de l'Endoxan aux stéroïdes, dans les vascularites à ANCA, a permis de diminuer la mortalité par 5 et le risque de rechute par 3

Hogan, J Am Soc Nephrol 1996

Le rituximab n'a, pour l'instant, pas fait la preuve de son efficacité (comparable à l'EDX) dans les formes sévères de vascularite à ANCA

Atteinte rénale des vascularites :

Faut-il modifier le traitement ?

- L'atteinte rénale, comme toute atteinte d'organe profond, justifie le recours aux immunosuppresseurs.

L'adjonction de l'Endoxan aux stéroïdes, dans les vascularites à ANCA, a permis de diminuer la mortalité par 5 et le risque de rechute par 3

Hogan, J Am Soc Nephrol 1996

- Les effets secondaires de l'Endoxan étant plus fréquents chez l'insuffisant rénal, il faut en adapter les doses.

Recommandations EUVAS

	DFG>25	DFG<25
Age <65	700 mg/m ²	600 mg/m ²
Age >65	600 mg/m ²	500 mg/m ²

Atteinte rénale des vascularites :

Faut-il modifier le traitement ?

- L'atteinte rénale, comme toute atteinte d'organe profond, justifie le recours aux immunosuppresseurs.

L'adjonction de l'Endoxan aux stéroïdes, dans les vascularites à ANCA, a permis de diminuer la mortalité par 5 et le risque de rechute par 3
Hogan, J Am Soc Nephrol 1996

- Les effets secondaires de l'Endoxan étant plus fréquents chez l'insuffisant rénal, il faut en adapter les doses.

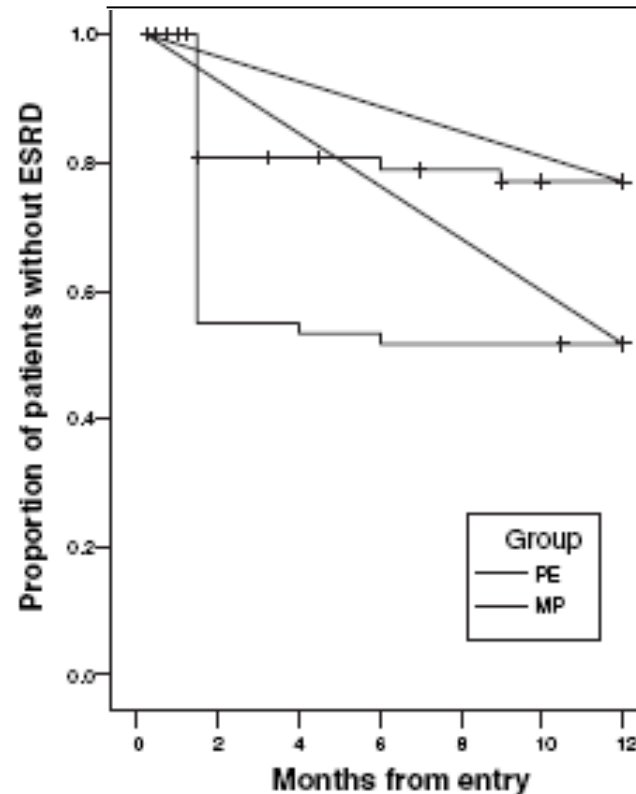
Recommandations EUVAS

- L'atteinte rénale sévère (créat >500), doit conduire à la réalisation d'échanges plasmatiques (associés aux IS).

Etude MEPEX, Jayne, JASN 2007

Randomized Trial of Plasma Exchange or High-Dosage Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Severe Renal Vasculitis

David R.W. Jayne,^{*} Gill Gaskin,[†] Niels Rasmussen,[‡] Daniel Abramowicz,[§] Franco Ferrario,^{||} Loic Guillevin,[¶] Eduardo Mirapeix,^{**} Caroline O.S. Savage,^{††} Renato A. Sinico,^{||} Coen A. Stegeman,^{‡‡} Kerstin W. Westman,^{§§} Fokko J. van der Woude,^{|||} Robert A.F. de Lind van Wijngaarden,^{¶¶} and Charles D. Pusey; on behalf of the European Vasculitis Study Group[†]



- L'atteinte rénale sévère (créat >500), doit conduire à la réalisation d'échanges plasmatiques (associés aux IS).

Etude MEPEX, Jayne, JASN 2007

Atteinte rénale des vascularites : que devient la vascularite après l' IRC?

- Classiquement la vascularite « se calme » après le début de l' hémodialyse chronique.

Table 5 | Summary of pre and post relapses in patients who reached ESRD

ESRD	Group	n (%)	n (relapse)	Follow-up time (years)	Incidence (per patient-year)	95% CI
<i>Pre</i>						
	ESRD	93	26	130.4	0.20	(0.13, 0.26)
	PR3-ANCA ^a	35 (39%)	22	65.3	0.34	(0.25, 0.42)
	MPO-ANCA ^a	55 (61%)	4	62.4	0.06	(0.004, 0.12)
<i>Post</i>						
	ESRD	93	14	184.6	0.08	(0.04, 0.11)
	PR3-ANCA ^a	35 (39%)	7	65.6	0.11	(0.04, 0.18)
	MPO-ANCA ^a	55 (61%)	4	101.1	0.04	(0.002, 0.076)

Lionaki, Kidney Int 2009

Atteinte rénale des vascularites : que devient la vascularite après l' IRC?

- Classiquement la vascularite « se calme » après le début de l' hémodialyse chronique.
- L' association IRT / traitement immunosuppresseur augmente d' un facteur 2 le risque de survenue d' un épisode infectieux sévère.

Lionaki, Kidney Int 2009

Atteinte rénale des vascularites : que devient la vascularite après l' IRC?

- Classiquement la vascularite « se calme » après le début de l' hémodialyse chronique.
- L' association IRT / traitement immunosuppresseur augmente d' un facteur 2 le risque de survenue d' un épisode infectieux sévère.

Lionaki, Kidney Int 2009

- La vascularite rechute rarement après transplantation rénale (5 à 17% des patients selon les séries)

Nachmann, Kidney Int 1999
Little, NDT 2009

éviter de transplanter si ANCA
toujours positifs ou si rémission
depuis <12 mois

Conclusions

- L'atteinte rénale est très fréquente dans les vascularites, notamment lorsqu'elles touchent les petits vaisseaux (ANCA, cryo)
- Elle se manifeste souvent par une insuffisance rénale rapidement progressive, avec hématurie/protéinurie (GNRP)
- La lésion histologique caractéristique et la GN extracapillaire
- L'atteinte rénale conditionne le pronostic vital, surtout lorsqu'elle est sévère (ins. rénale), mais « protège » de la récurrence de la vascularite
- La néphropathie des vascularites représente une **URGENCE THERAPEUTIQUE** et doit conduire à l'instauration rapide ainsi qu'à l'adaptation du traitement immunosuppresseur