

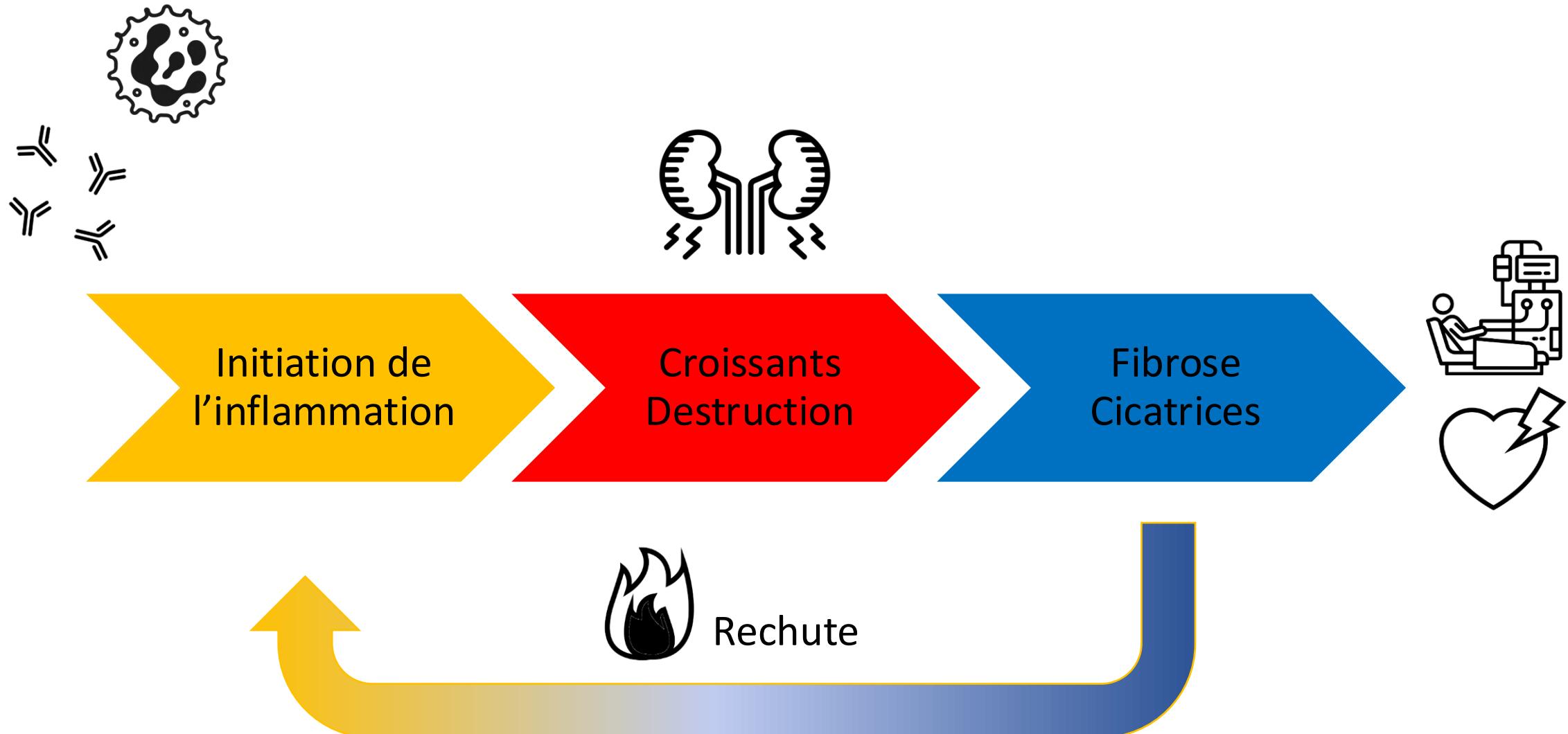
Comment Protéger les Glomérules au cours des Vascularites à ANCA ?



Liens d'intérêt

- CSL VIFOR : Expertise, Symposium, Congrès
- NOVARTIS : Essai Clinique, Symposium, Congrès
- ALEXION : Essai Clinique

Protéger les Glomérules ?



Cas Clinique

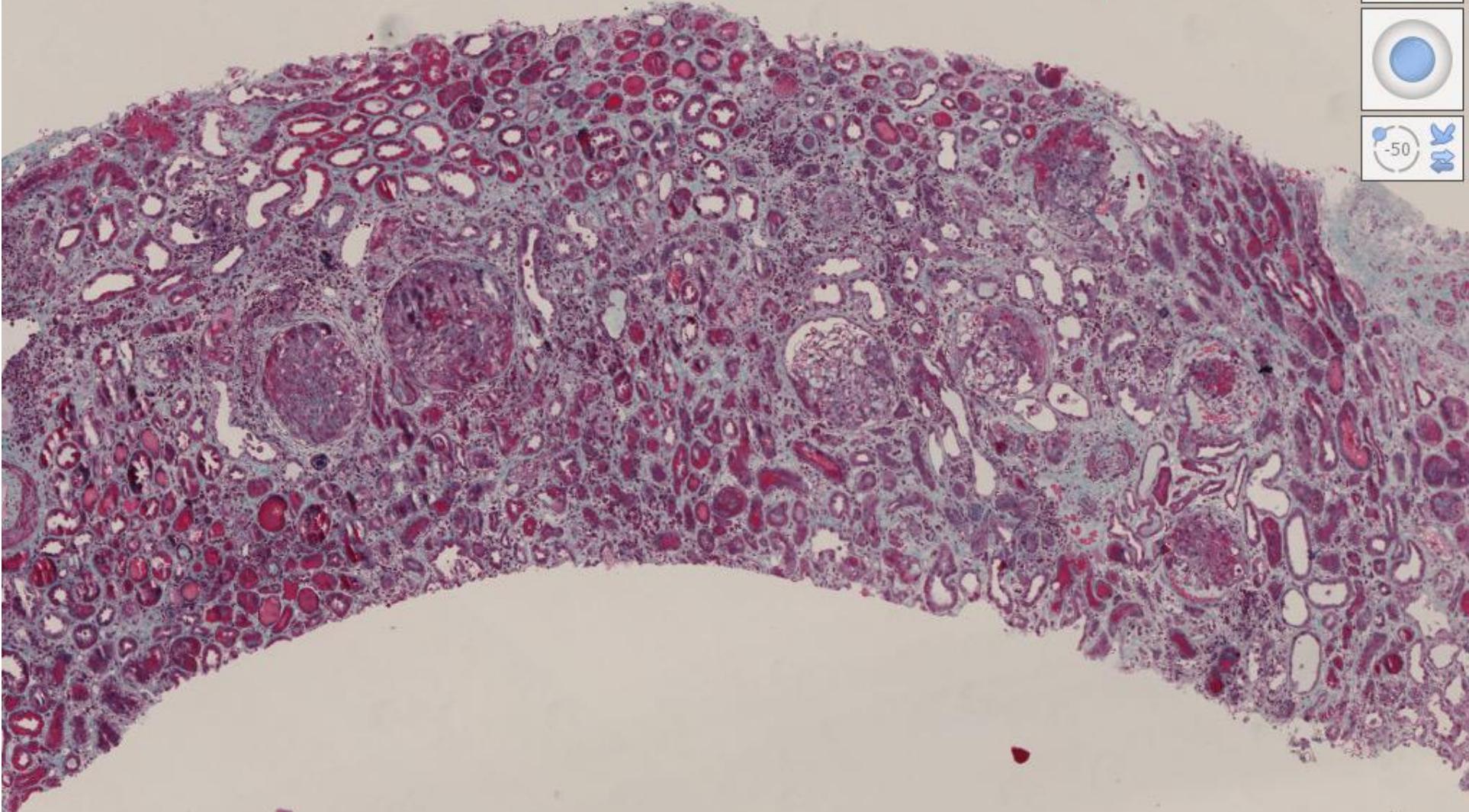
- Patient de 54 ans
- GPA anti-PR3+ en 2017 :
Rhinite crouteuse destructrice
Nodule pulmonaire excavé
 - >> Corticoïdes + MTX
 - >> puis RTX induction/entretien
 - >> rémission puis perdu de vue
- Rechute mai 2022 :
Rhinite croûteuse
Nodule pulmonaire excavé de 8 cm
AEG et arthro-myalgies, CRP 177 mg/L
Créat 150 µM, ECBU GR 1640/mm³, UPCR 1 g/g
Anti-PR3+++

Cas Clinique

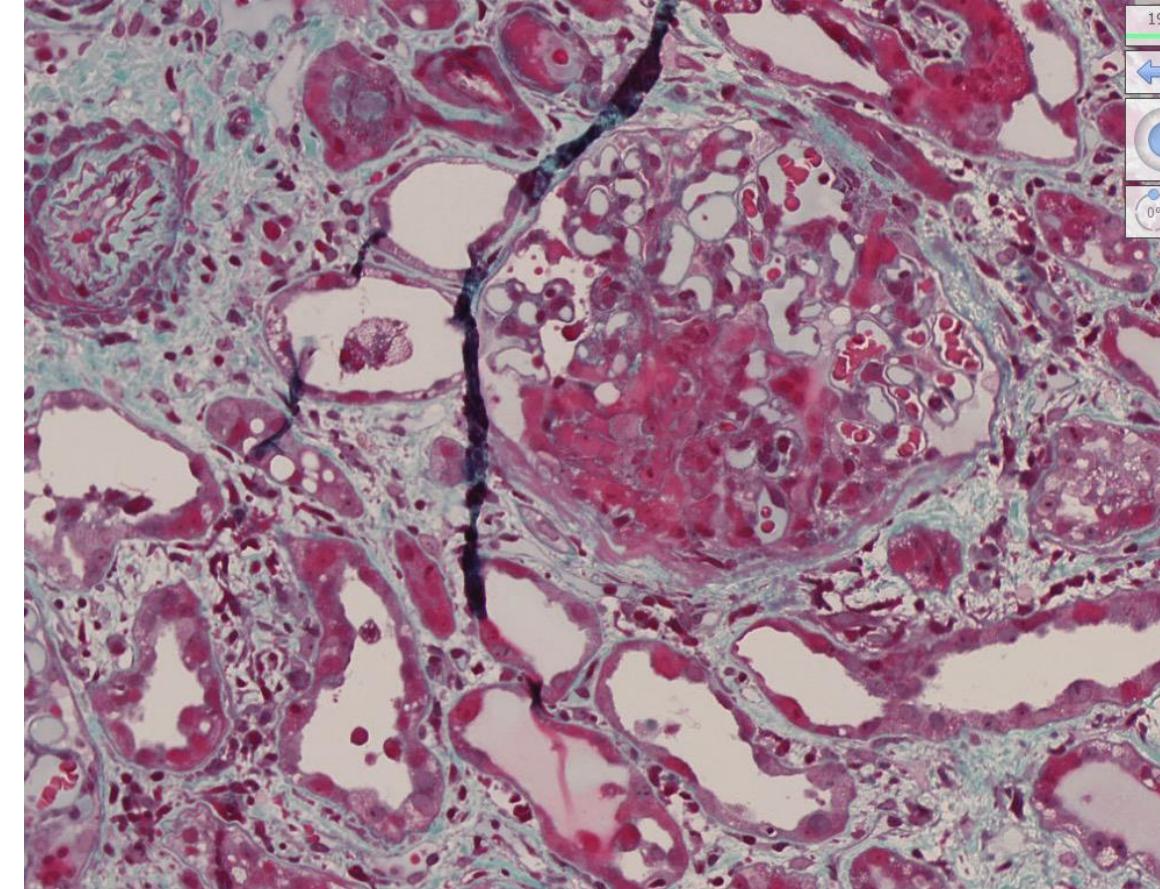
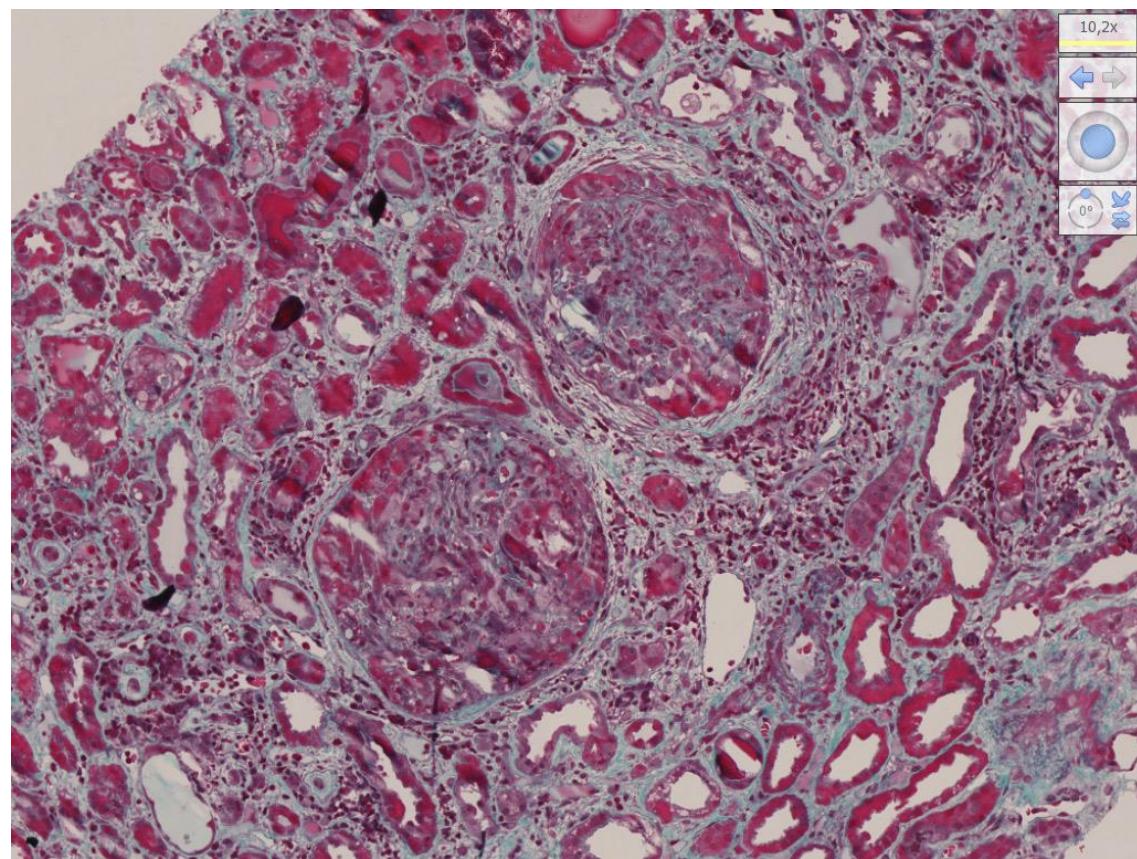
- Patient de 54 ans
 - GPA anti-PR3+ 2017 ORL + Poumon >> Corticoïdes + MTX puis RTX
 - Rechute mai 2022 ORL + Poumon + Rhumato + GNRP **Créat 150**
→ Corticoïdes IV/PO et RTX n°1 et n°2
 - Poursuite de la GNRP juin 2022 créat → 440 µmol/L
→ Nouveaux bolus corticoïdes IV
→ Cyclophosphamide IV J1 + J15 + RTX n°3 et n°4
→ Echanges plasmatiques
 - Amélioration puis rechute après avoir été perdu de vue → Hémodialyse en aigu puis chronique



GNEC pauci-immune
100% croissants
+/- nécrose fibrinoïde

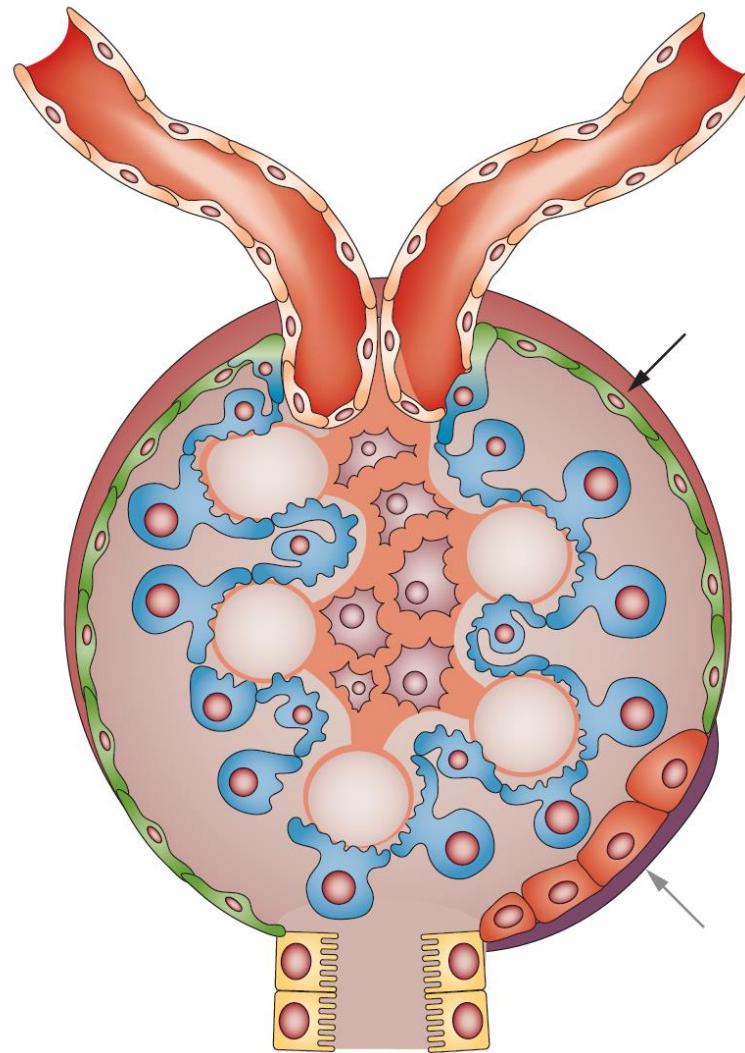


Foyers de nécrose fibrinoïde Souffrance tubulaire

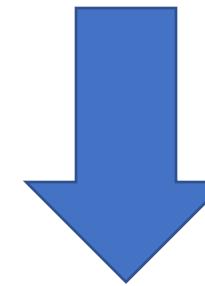


Infiltrat inflammatoire lymphocytaire
Œdème et fibrose interstitielle discrète

Comment débute un Croissant ?

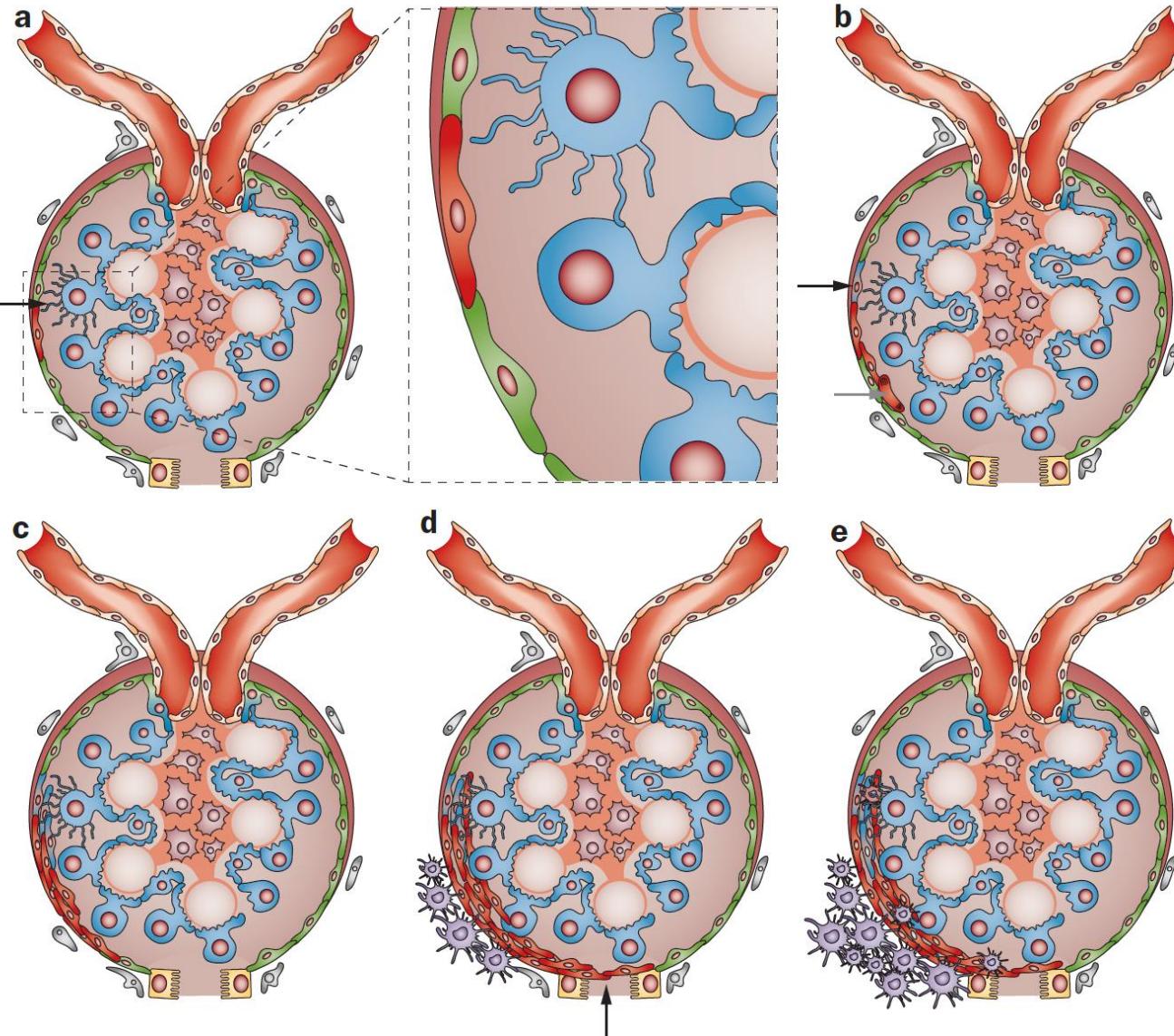


Cellule épithéliale pariétale (PEC) quiescente

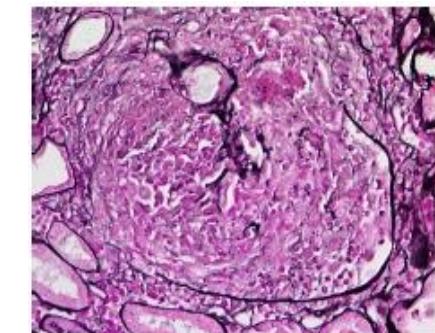
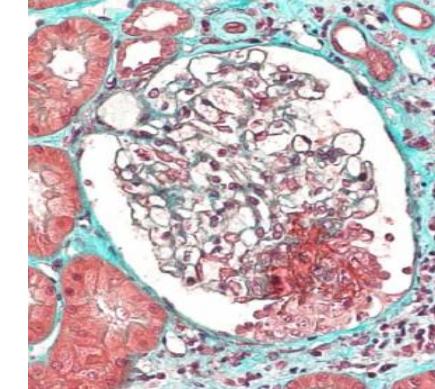


Cellule épithéliale pariétale (PEC) activée
Exprime CD44
Produit de la matrice extra-cellulaire
Puis prolifère et migre

Comment se constitue un Croissant ?

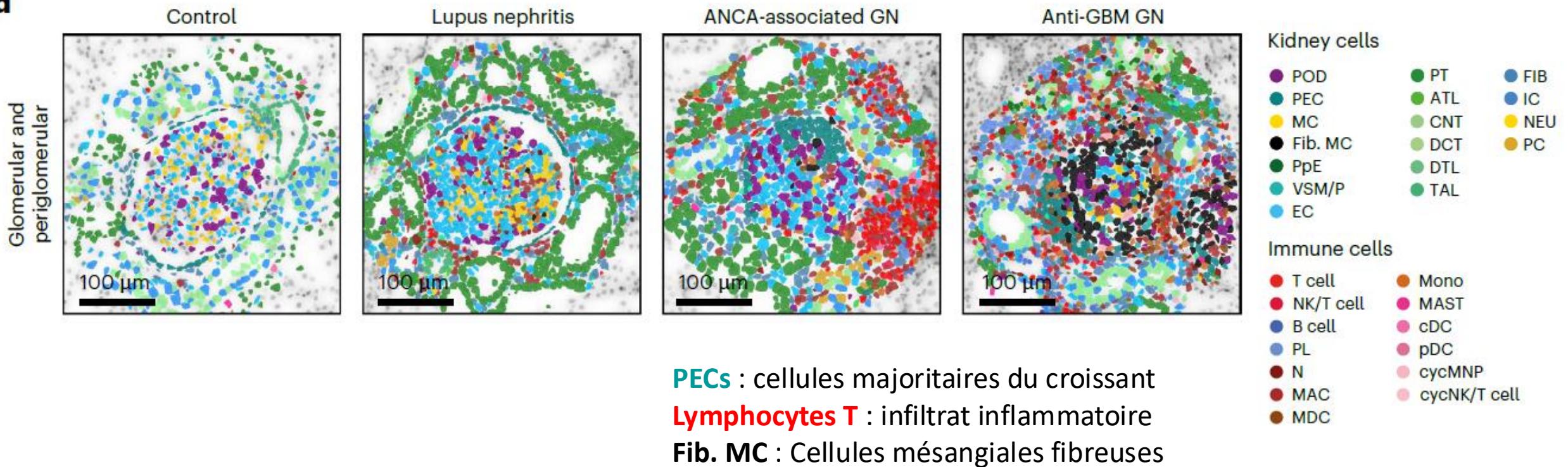


- a. Activation des podocytes et des PECs
- b. Prolifération PECs (+/- migration podocytes)
- c. Formation d'un croissant cellulaire
- d. Inflammation péri-glomérulaire et obstruction tubulaire
- e. Rupture de la capsule de Bowman et infiltration du croissant par des cellules inflammatoires et fibroblastes

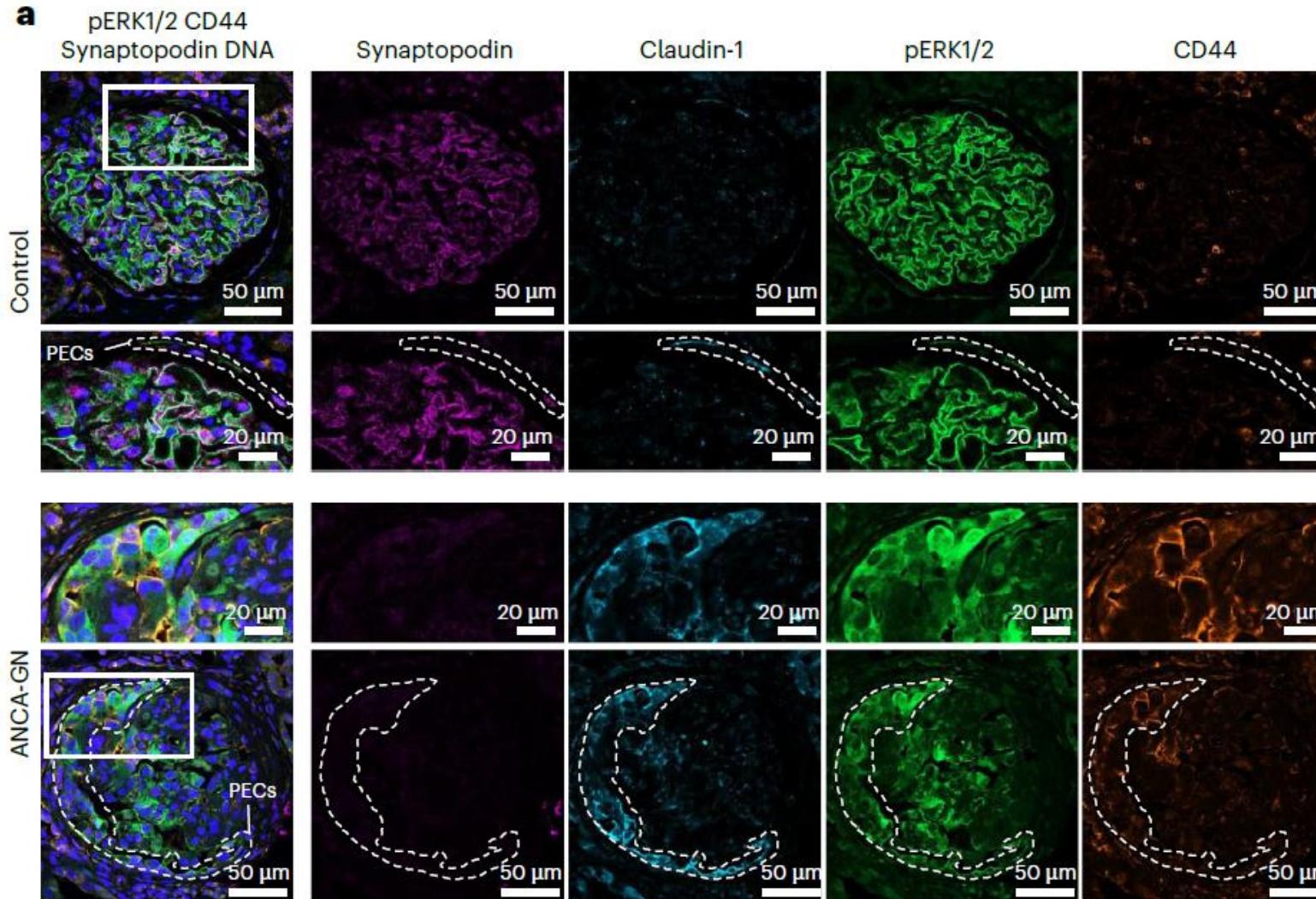


Quelles cellules dans le Croissant?

d



Quelles cellules dans le Croissant ?



Synaptopodine : podocytes (maintien du cytosquelette)

Claudine-1 : jonctions serrées des cellules épithéliales, ↑ PECs activés

pERK1/2 : voie MAPK, forme activée, prolifération des PECs

CD44 : récepteur de l'acide hyaluronique, adhésion/migration, trafic immunitaire, uniquement exprimée par les PECs activés

→ Croissant composé surtout de PECs

Quels Facteurs de Croissance du Croissant ?

① Initialement

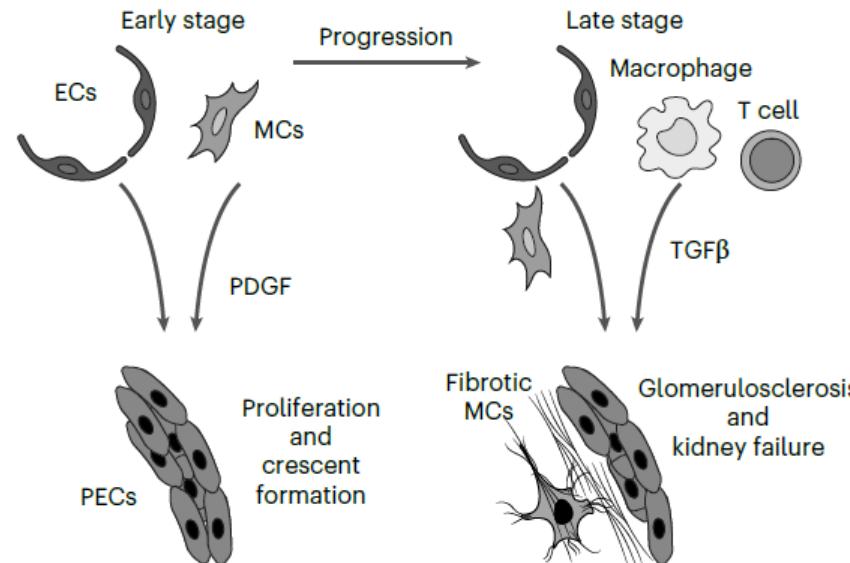
PDGF (Platelet-Derived Growth Factor)

Produit par les plaquettes, les cellules mésangiales et les fibroblastes, les cellules endothéliales

Prolifération des PECs

Activation mésangiale

Myofibroblastes



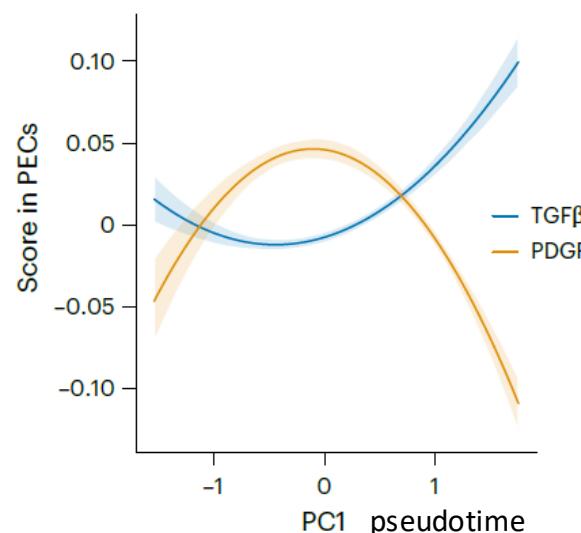
② Ultérieurement

TGFβ (Transforming Growth Factor)

Produit par les podocytes, cellules mésangiales, macrophages M2, lymphocytes T infiltrants

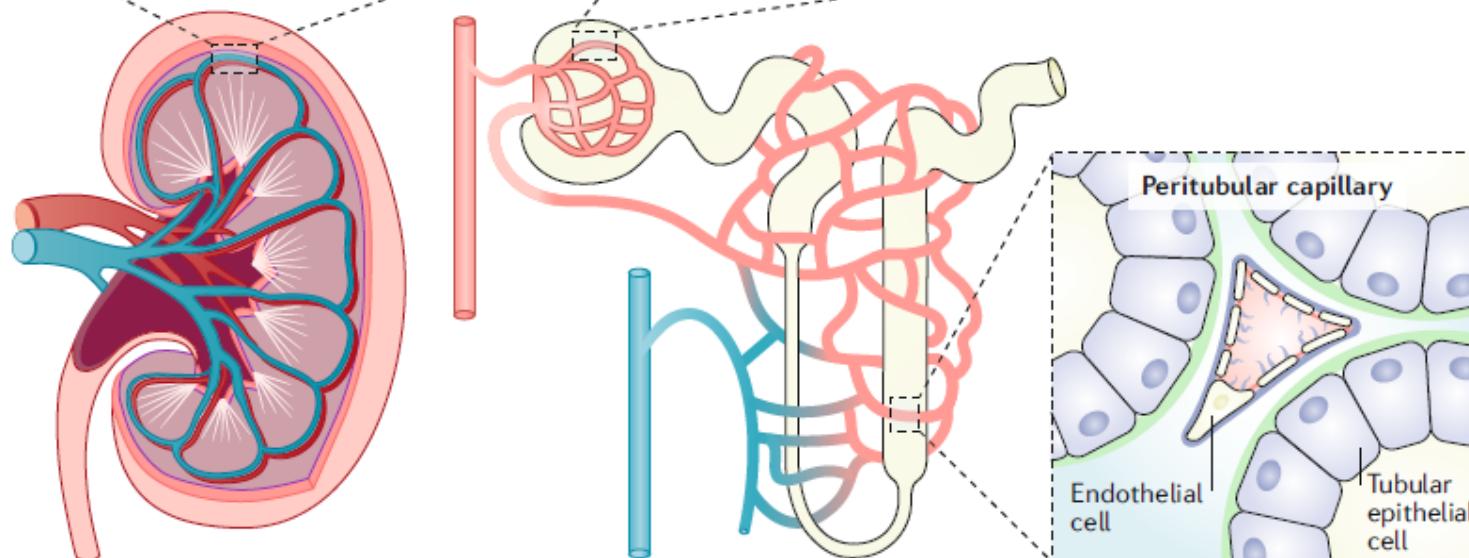
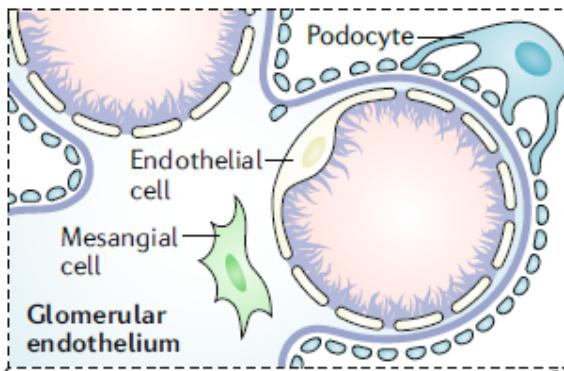
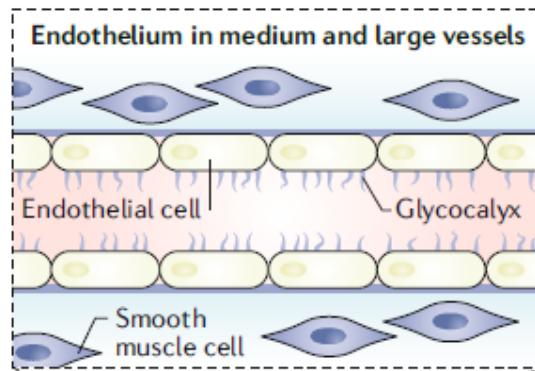
Matrice extracellulaire

Glomérulosclérose



Mais avant l'activation des PECs ?

Rôle des Cellules Endothéliales Glomérulaires



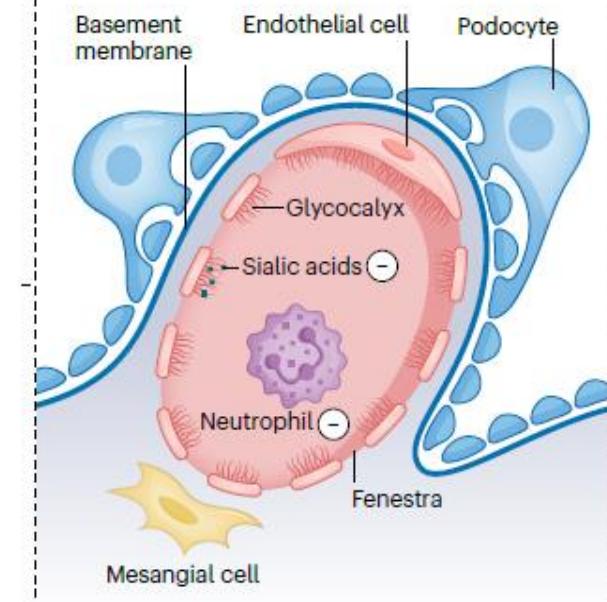
Endothélium glomérulaire physiologique

Interface sang-glomérule

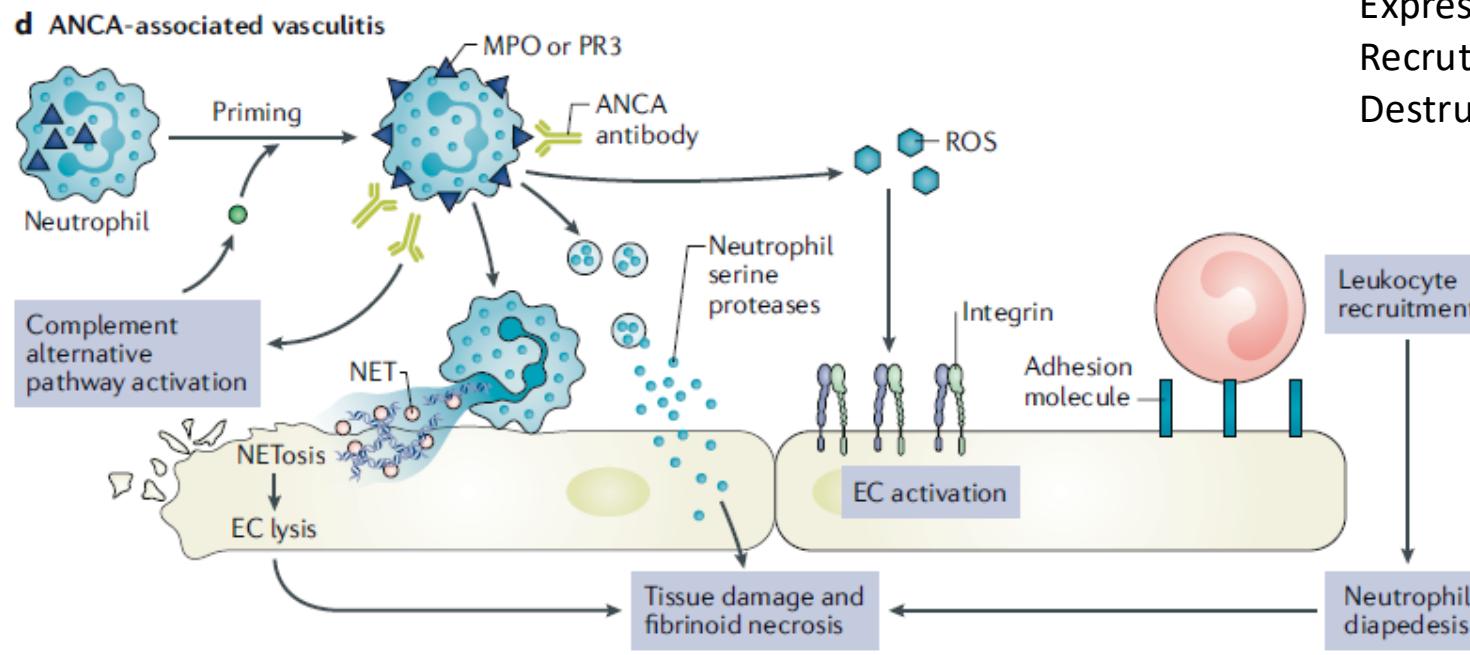
Endothélium fenestré

Bordé d'un épais glycocalyx

Physiological condition

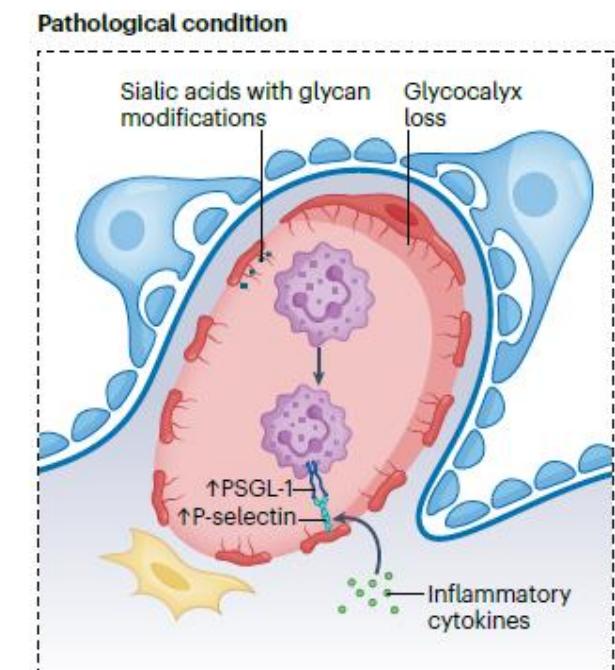


Rôle des Cellules Endothéliales Glomérulaires

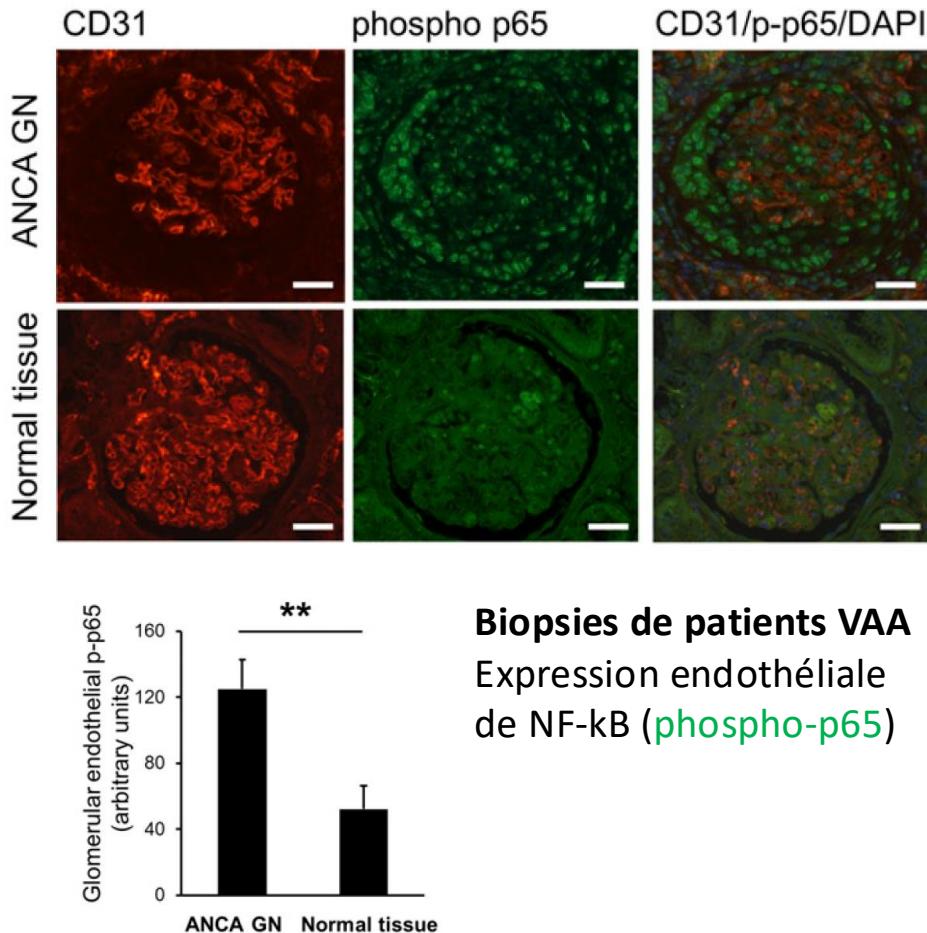


Endothélium glomérulaire dans les VAA

Cible de l'agression des Neutrophiles
Perte du glycocalyx
Expression de molécules d'adhérence
Recrutement des leucocytes
Destruction du floculus (nécrose fibrinoïde)



Rôle des Cellules Endothéliales Glomérulaires

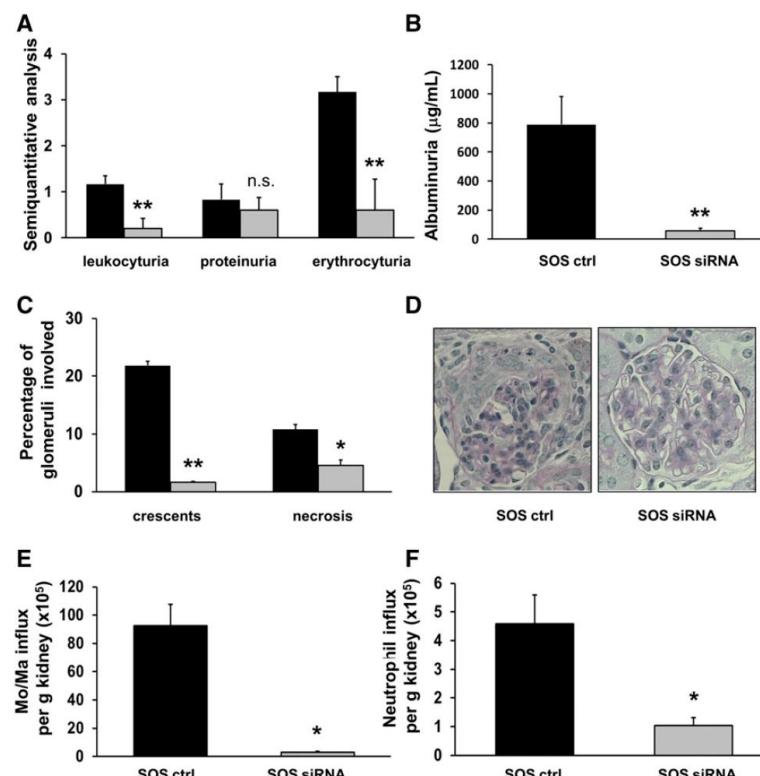


Co-culture Neutrophiles (ANCA-primés) et HUVEC

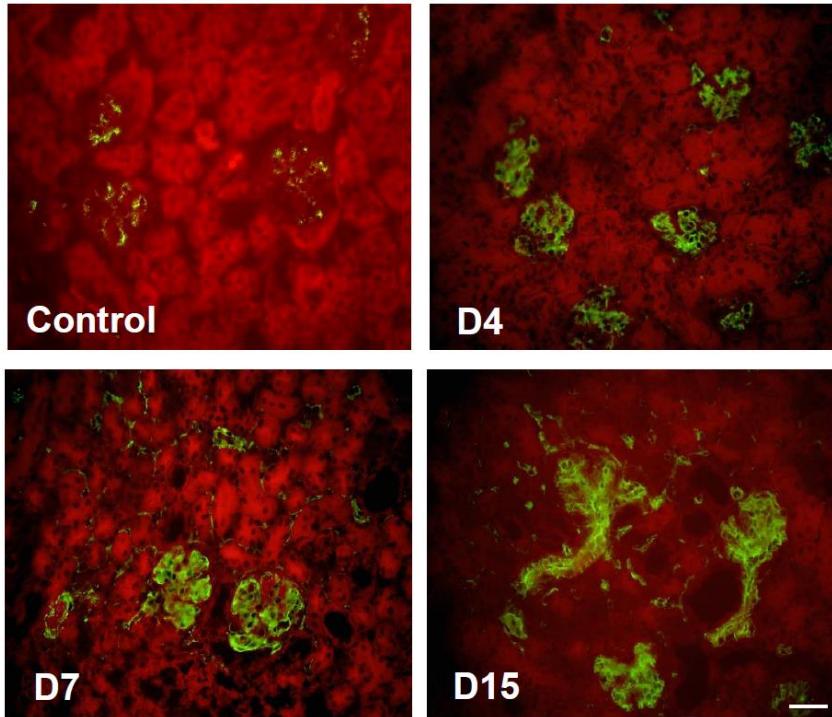
Induction d'une synthèse endothéiale de NF- κ B
Liée à la synthèse de TNF α par les neutrophiles

Modèle murin anti-MPO

Anti-E-selectin liposomes (SOS) chargés de siRNA p65



Rôle des Cellules Endothéliales Glomérulaires



Modèle de sérum néphrotoxique chez la souris

Expression de **CD146** par les cellules endothéliale glomérulaires

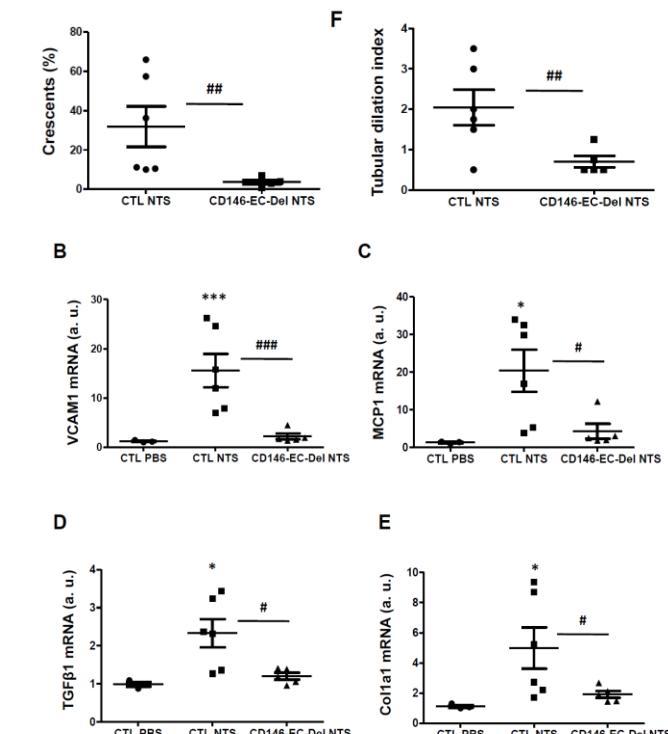
Le KO CD146, ou la délétion CD146 dans les cellules endothéliales entraîne une réduction :

- Des croissants et de la tubulopathie
- De l'expression endothéliale de VCAM-1
- De l'expression de TGF β 1 et de COL1A1

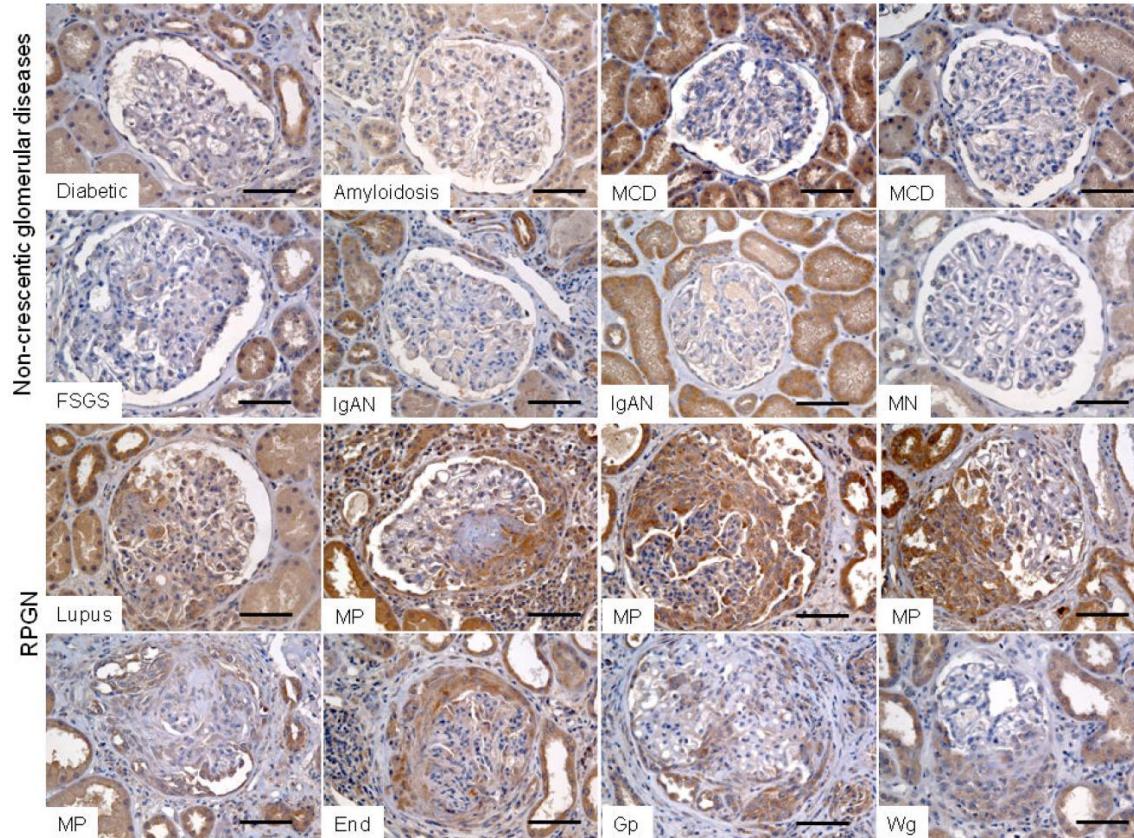
L'Endothélium Glomérulaire n'est pas seulement la cible de l'agression des neutrophiles, il participe au recrutement des neutrophiles, à l'inflammation glomérulaire et à la formation des croissants.

CD146 (MCAM):

- jonctions intercellulaires endothéliales
- Adhérence et migration leucocytes
- Angiogenèse
- Signalisation intracellulaire



Rôle des Podocytes : Facteur de Croissance HB-EGF



Biopsies de patients GN à croissants:

Expression d'HB-EGF dans les croissants

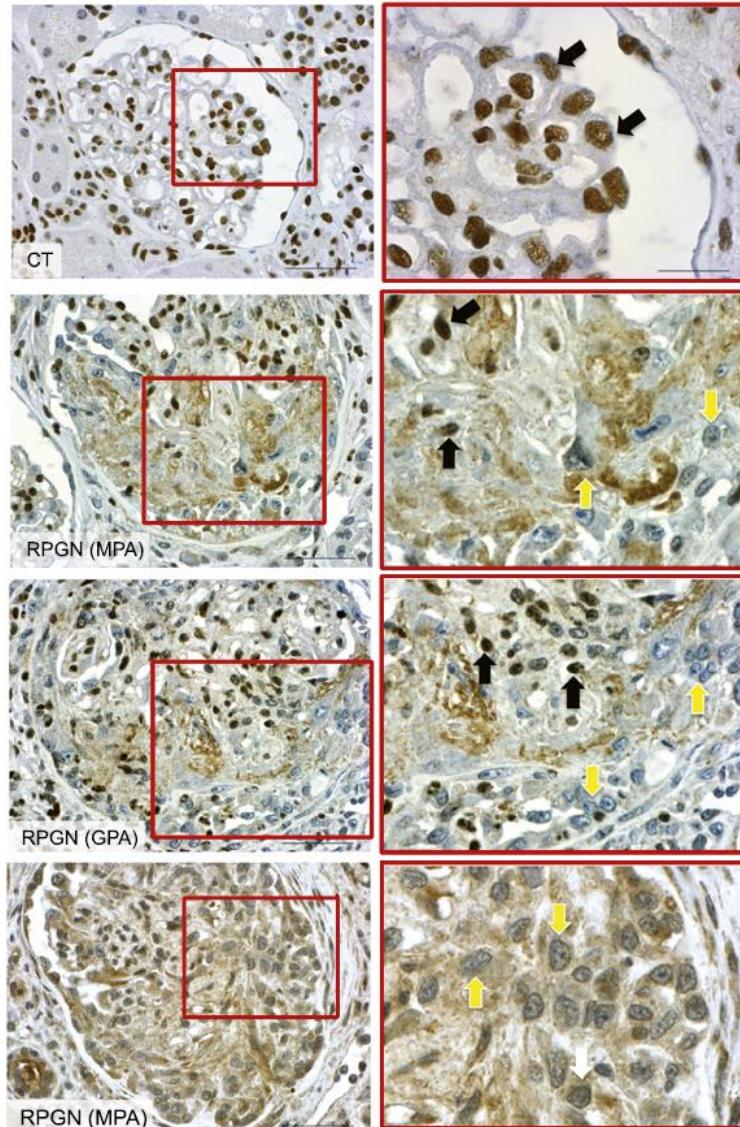
Modèle murin de sérum néphrotoxique

KO Hbegf : protégé de l'atteinte rénale fatale

Délétion podocytaire d'Egfr : protège de la GNRP

Erlotinib (iTKit) même a posteriori : arrête la GNRP

Rôle des Podocytes : Protection par PPAR- γ

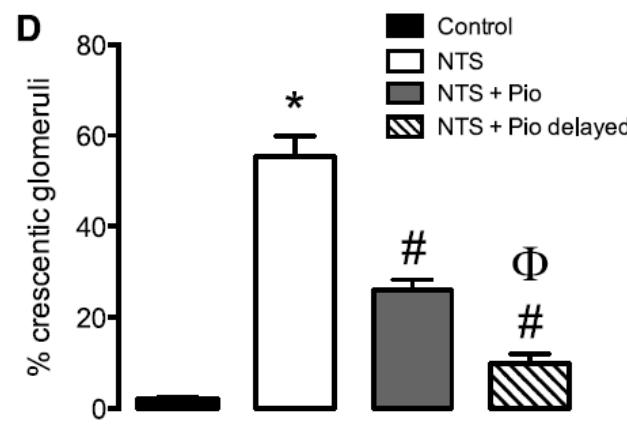


Biopsies de patients GN à croissants:

Perte de l'expression de PPAR- γ dans les podocytes et PECs dans les croissants

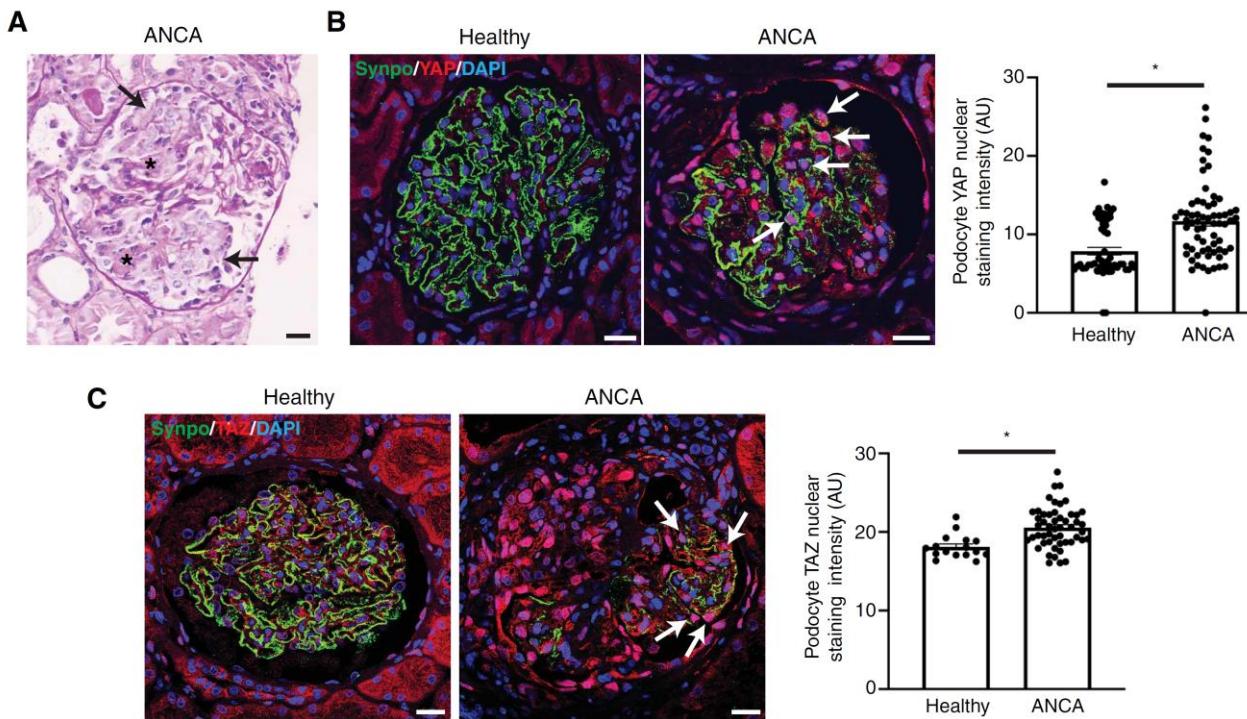
Modèle murin de sérum néphrotoxique

Délétion podocytaire de PPAR- γ : aggrave l'atteinte rénale
Pioglitazone : améliore la structure et la fonction rénale



→ PHRC RENATO en cours

Rôle des Podocytes : Mécano-Transducteurs



Biopsies de patients AAV : podocytes

Translocation nucléaire et activation des mécano-transducteurs **YAP** (yes-associated protein) et **TAZ** (transcriptional coactivator with PDZ-binding motif) qui ne sont plus réprimés par les **LATs** (large tumor suppressor kinases)

Modèle de sérum néphrotoxique chez la souris

Translocation nucléaire et activation de YAP et TAZ
Diminution des LATs
Podocytes prenant un phénotype pro-fibrogène
KO podocytaire de LATS1/2 : formation de croissants

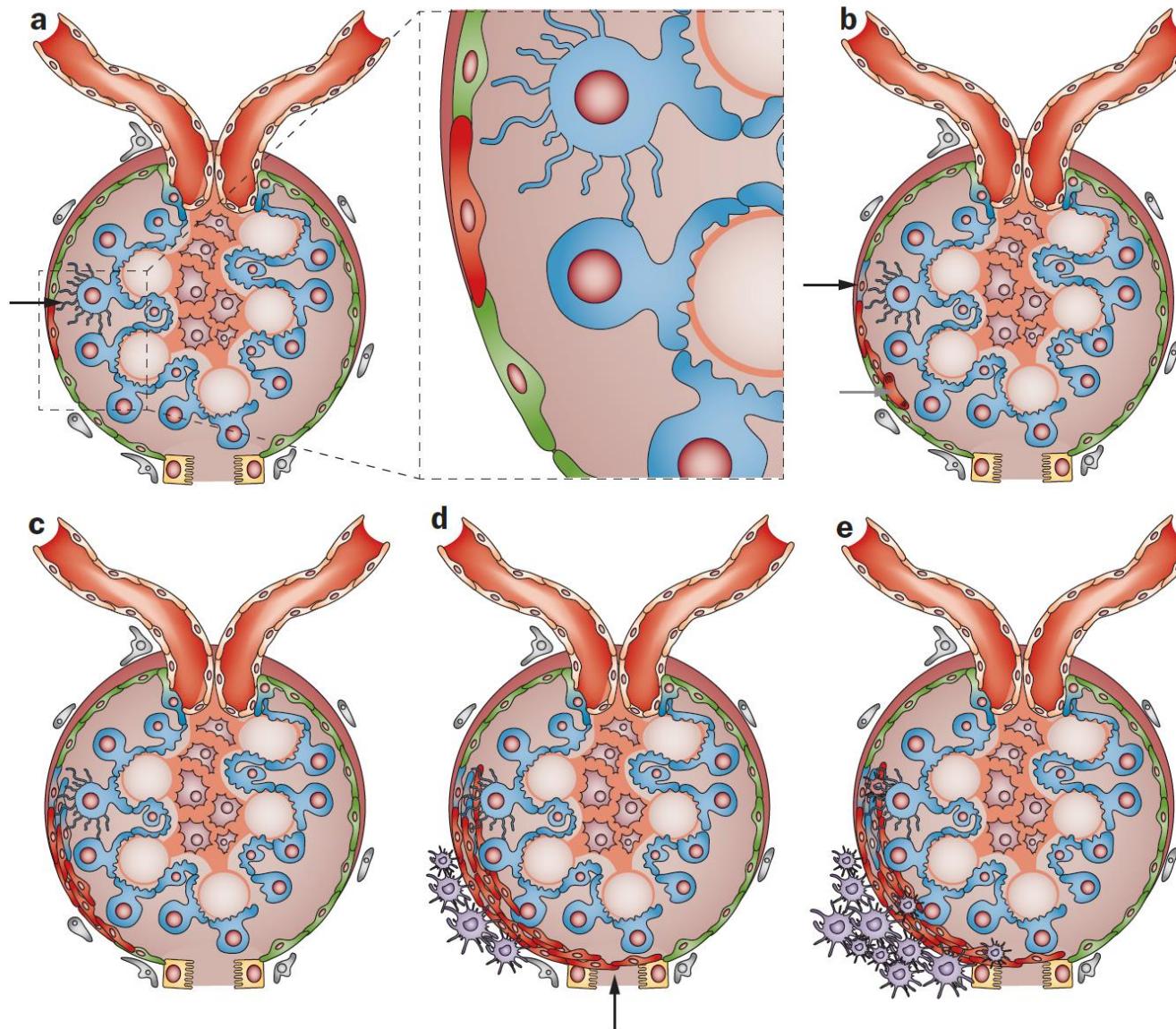
He, Science Transl Med 2025

Souris transgéniques YAP podocytaire

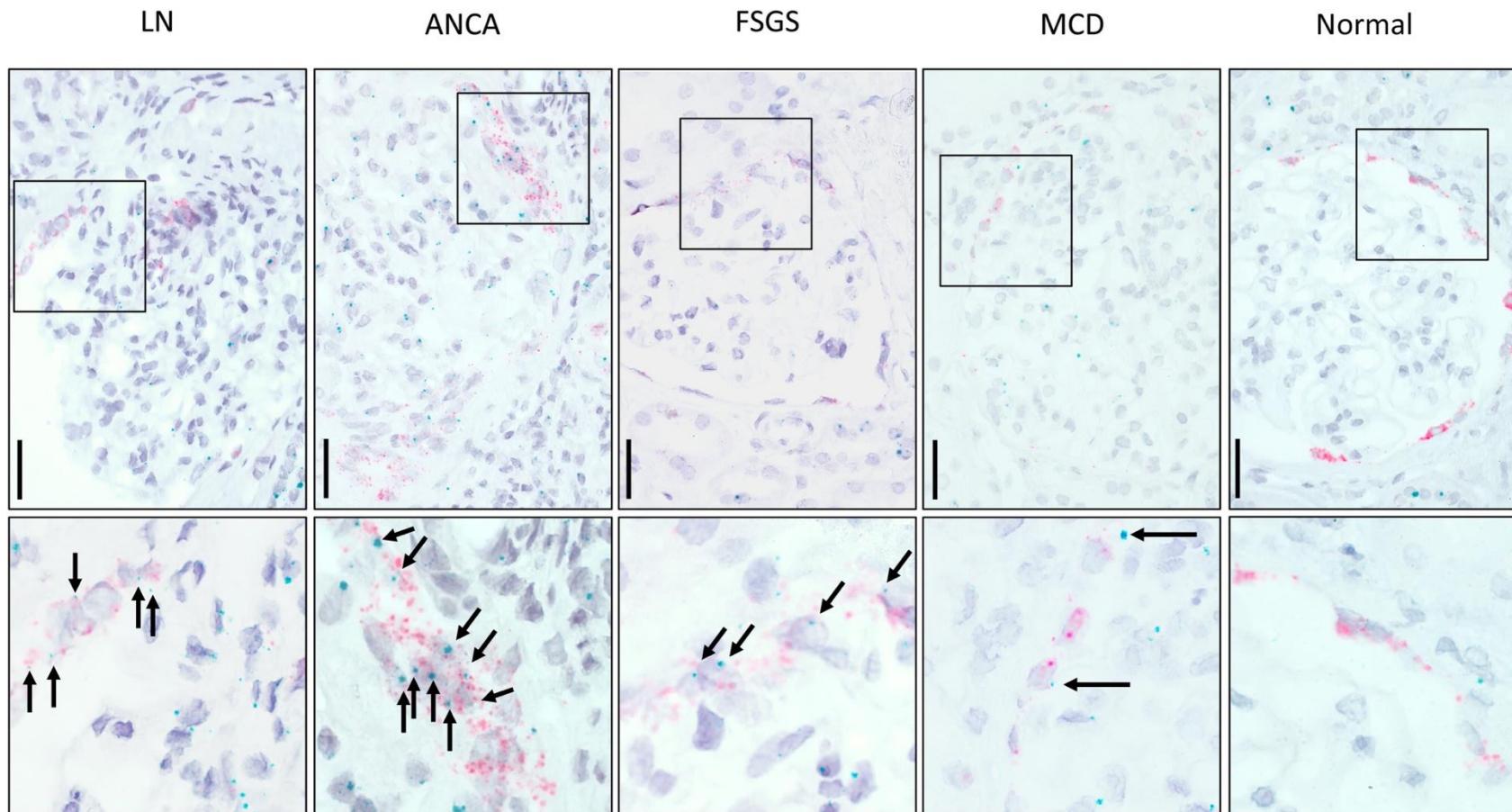
Hyperexpression podocytaire d'un variant actif de YAP
Constitutif (P-YAP^{5SA}) ou inducible (Pi-YAP^{5SA})

Hypertrophie podocytaire avec pseudo-villi apicaux
Activation et prolifération des PECs
GNRP avec croissants

Turinsky, Science Transl Med 2025

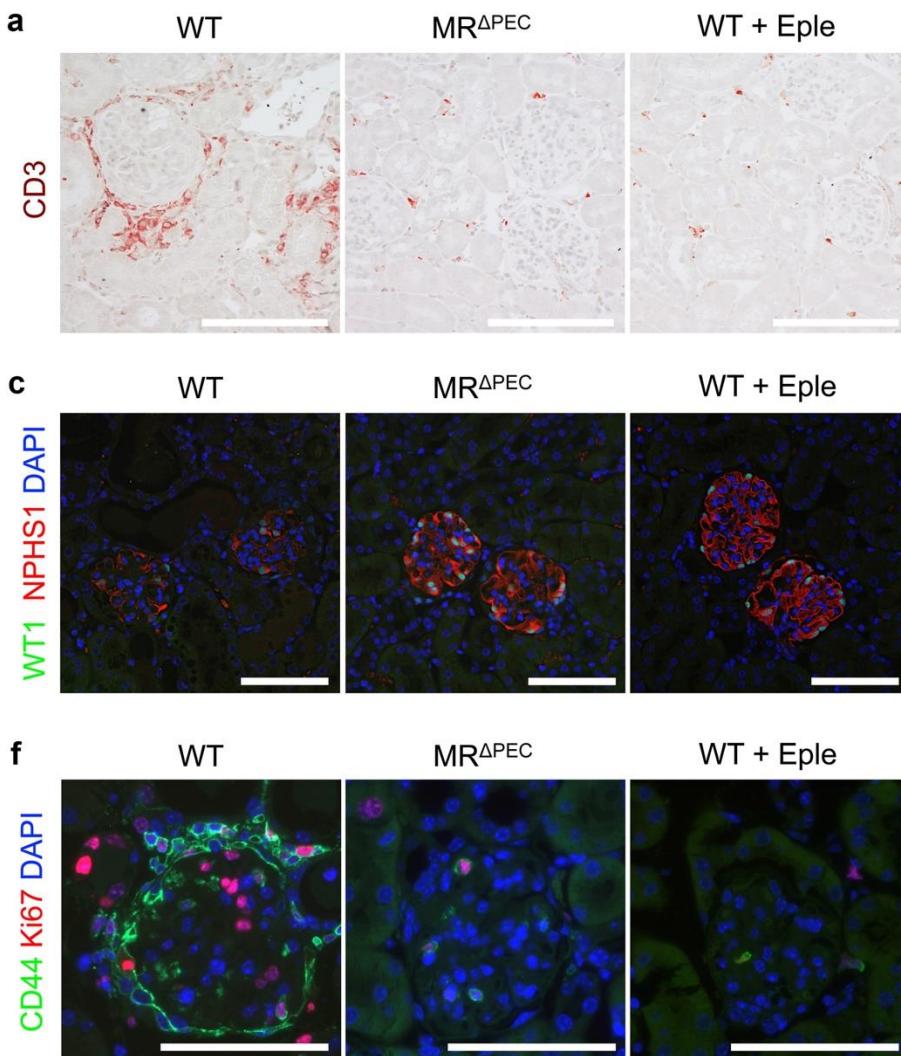


Nouvelle piste de Néphroprotection : blocage du MR ?



Les PECs (**Claudine-1+**) expriment le récepteur au minéralallocorticoïdes (**MR**)
au cours des glomérulopathies, surtout au cours des GN à ANCA

Nouvelle piste de Néphroprotection : blocage du MR ?

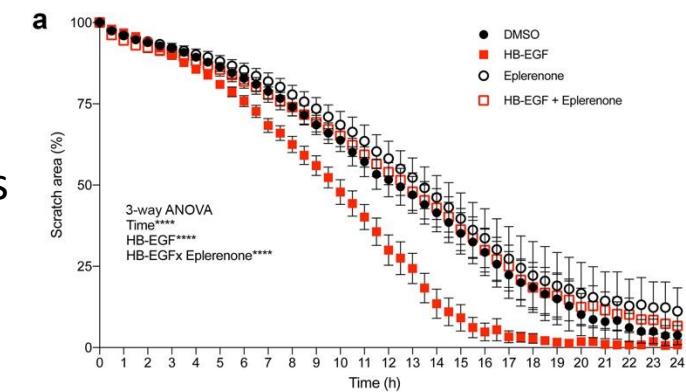


Modèle de sérum néphrotoxique chez la souris

Délétion dans les PECs du récepteur aux minéralallocorticoïdes (MR^{ΔPEC}) ou inhibition par Eplerenone

- Réduit l'infiltration inflammatoire T (**CD3**)
- Préserve les podocytes (**NPHP1** membranaire et **WT1** nucléaire)
- Réduit l'activation (**CD44**) et la prolifération (**Ki67**) des PECs

L'Eplerenone réduit la migration des PECs induite par l'**HB-EGF**



CONCLUSION

Protéger les glomérules : diagnostic précoce, traitement efficace, éviter les rechutes, mais peut-être aussi bientôt cibler :

