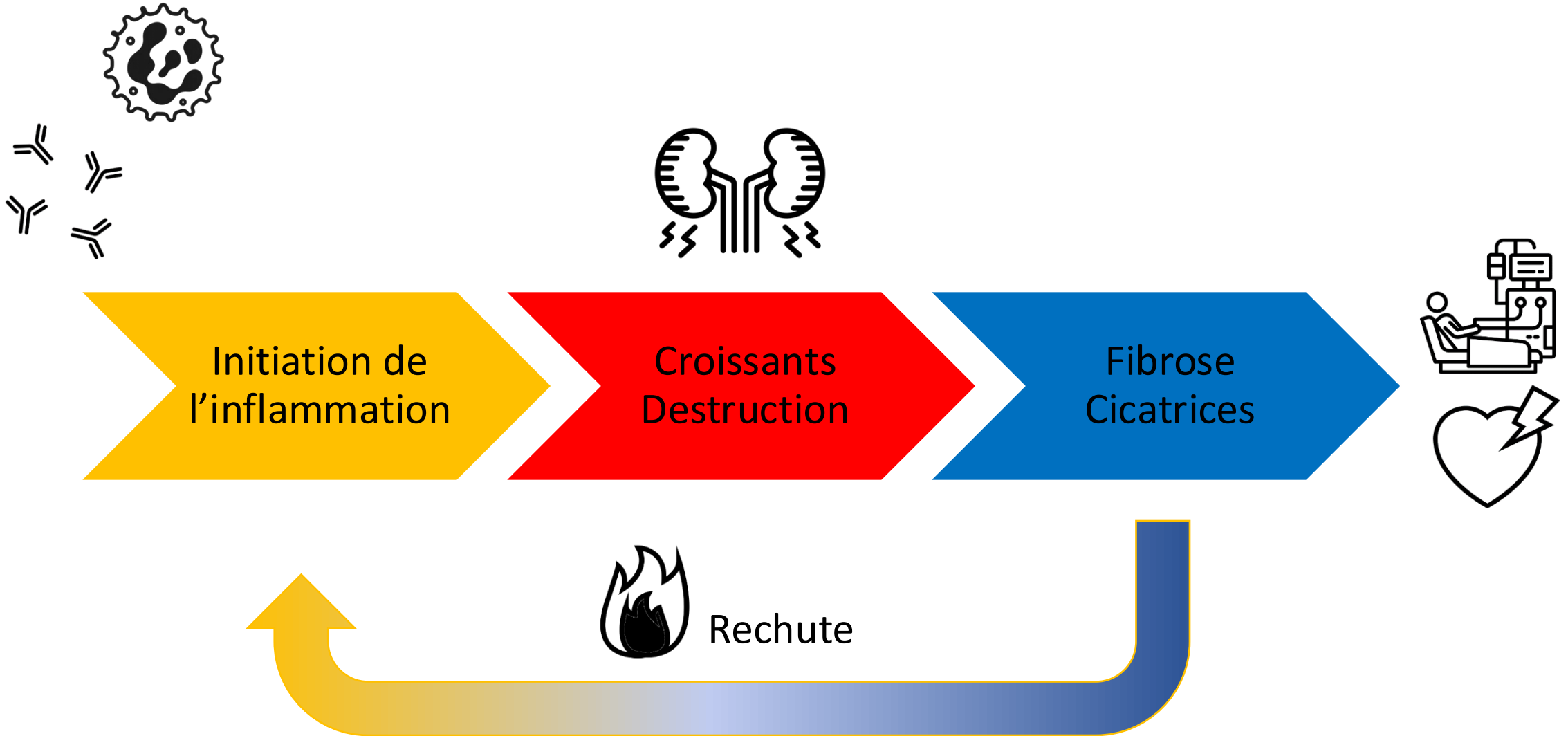


Comment Protéger les Glomérules au cours des Vascularites à ANCA ?

Liens d'intérêt

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

Protéger les Glomérules ?



Cas Clinique

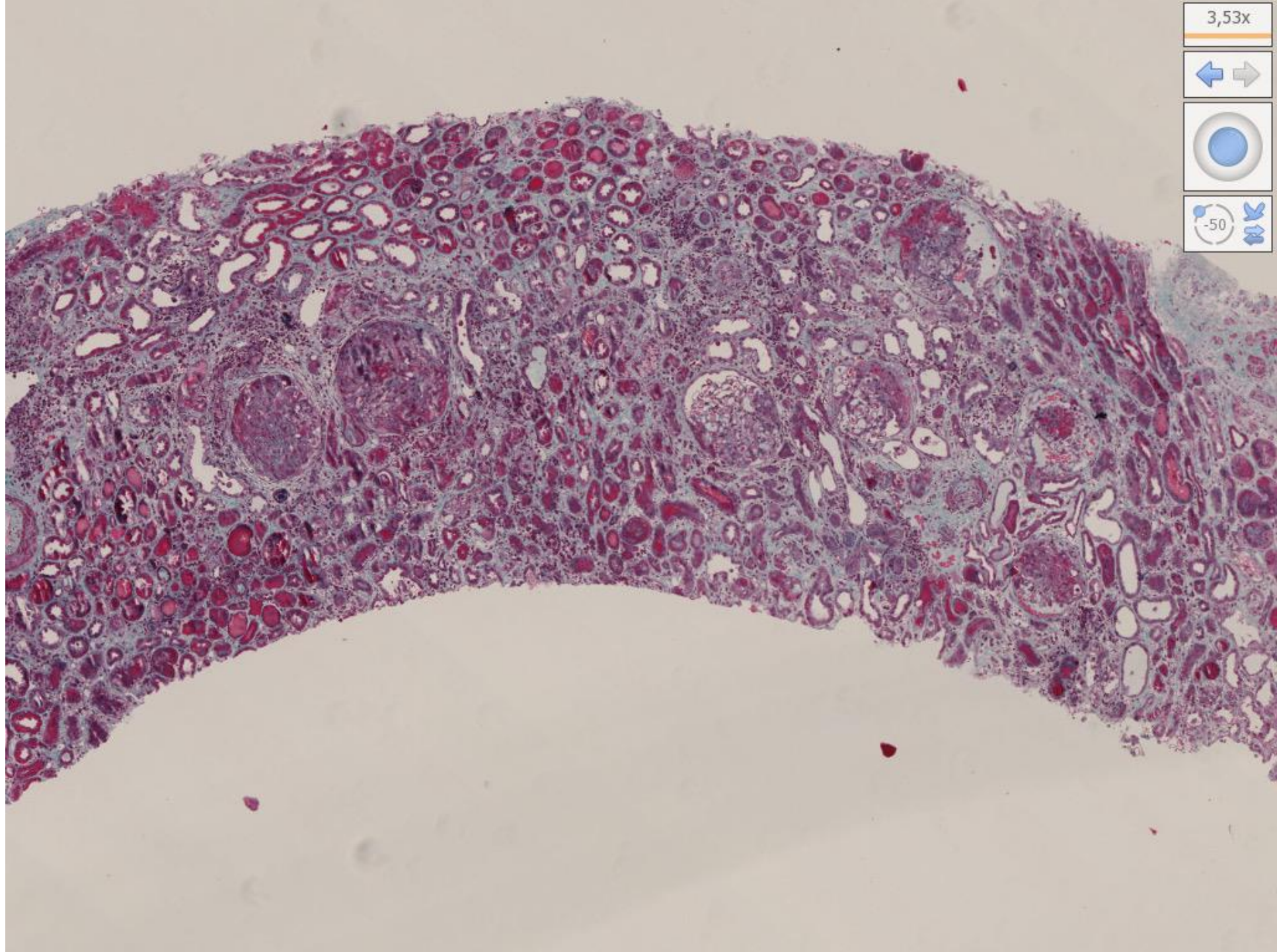
- Patient de 54 ans
- GPA anti-PR3+ en 2017 :
 - Rhinite crouteuse destructrice
 - Nodule pulmonaire excavé
 - >> Corticoïdes + MTX
 - >> puis RTX induction/entretien
 - >> rémission puis perdu de vue
- Rechute mai 2022 :
 - Rhinite croûteuse
 - Nodule pulmonaire excavé de 8 cm
 - AEG et arthro-myalgies,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

Cas Clinique

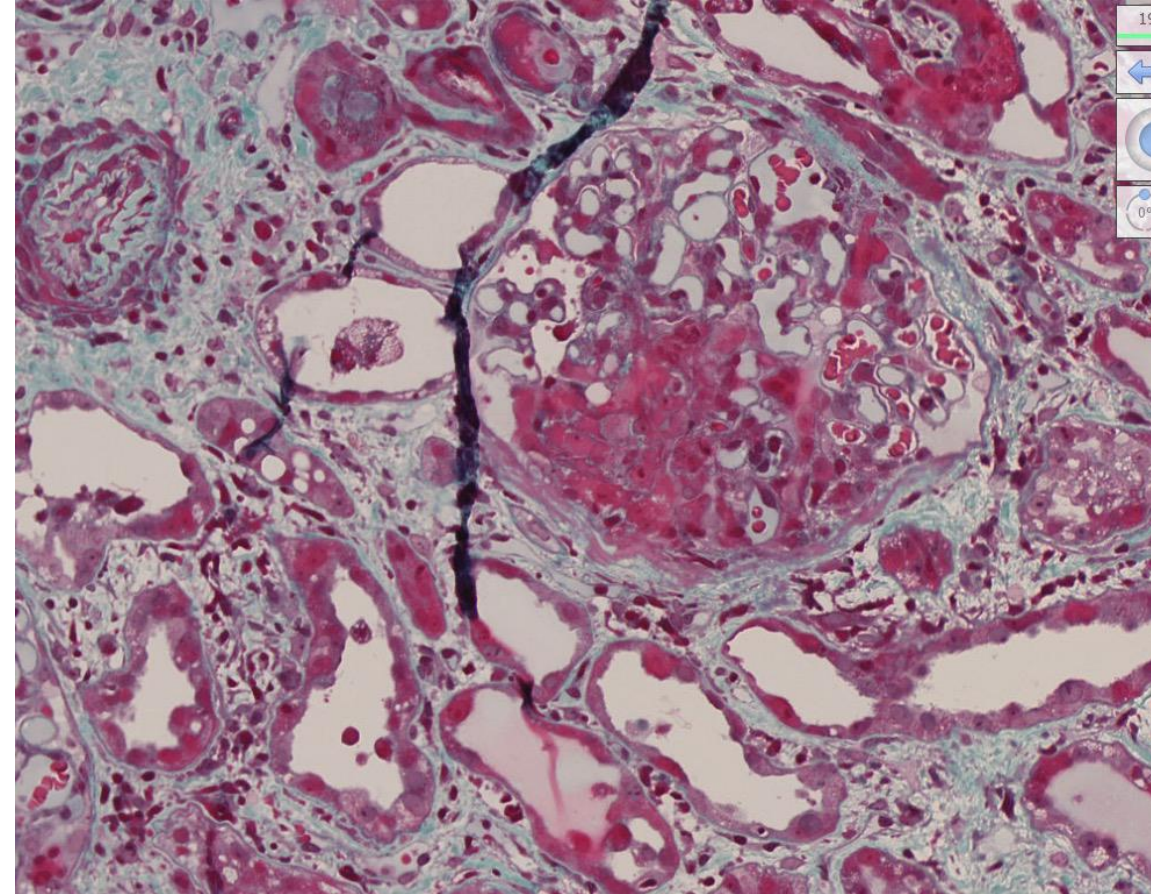
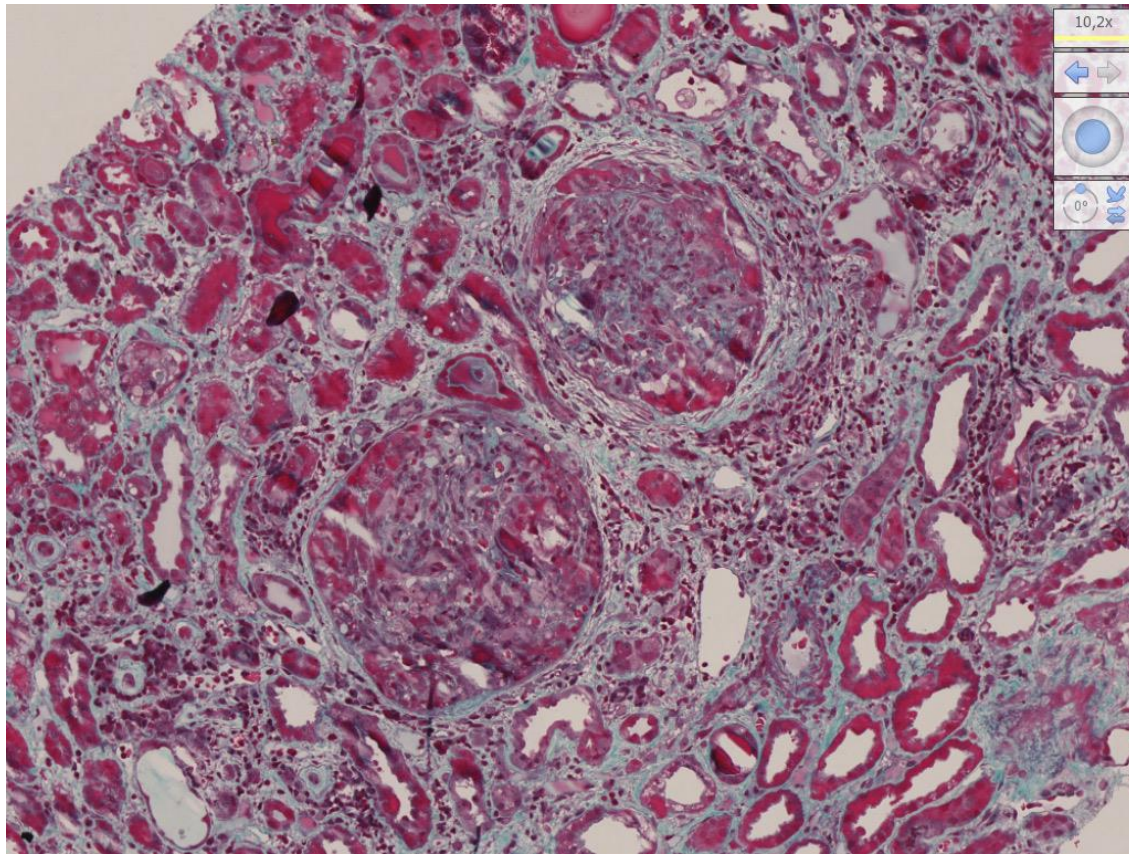
- Patient de 54 ans
- GPA anti-PR3+ 2017 ORL + Poumon >> Corticoïdes + MTX puis RTX
- Rechute mai 2022 ORL + Poumon + Rhumato + GNRP **Créat 150**
→ Corticoïdes IV/PO et RTX n°1 et n°2
- Poursuite de la GNRP juin 2022 créat → 440 µmol/L

→ 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

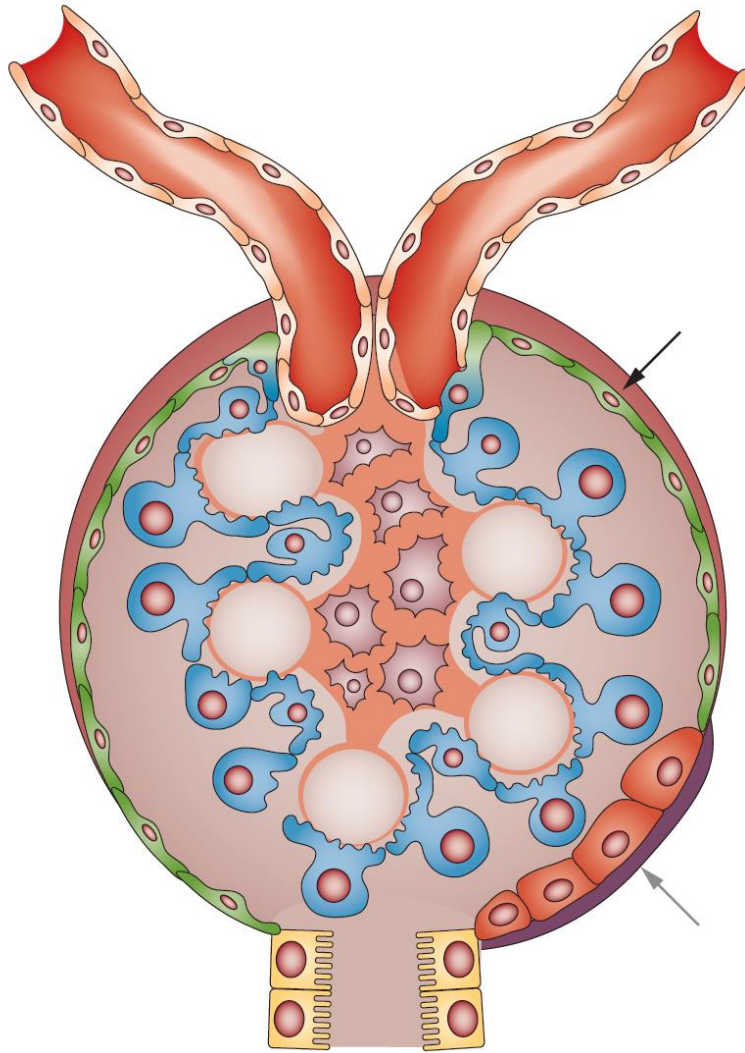


Foyers de nécrose fibrinoïde
Souffrance tubulaire



Infiltrat inflammatoire lymphocytaire
Œdème et fibrose interstitielle discrète

Comment débute un Croissant ?



Cellule épithéliale pariétale (PEC) quiescente



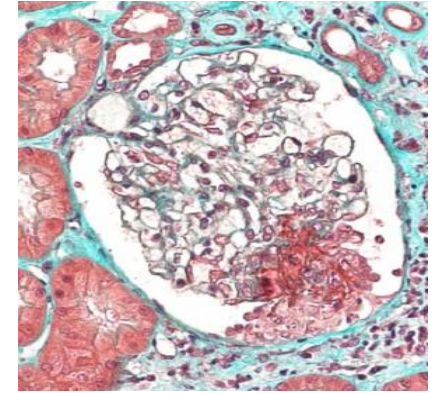
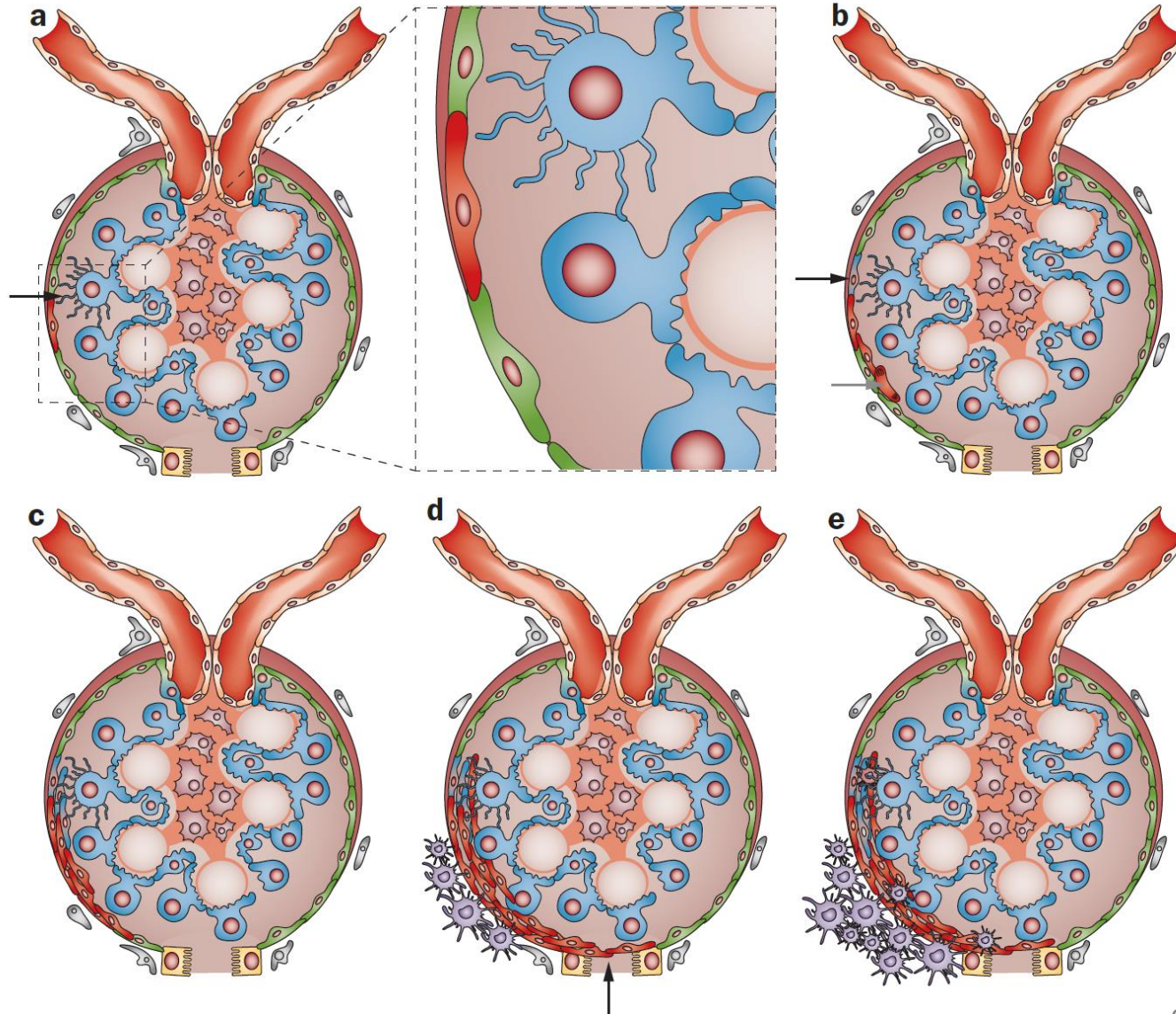
Cellule épithéliale pariétale (PEC) activée

Exprime CD44

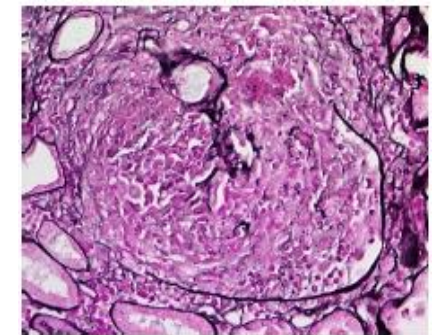
Produit de la matrice extra-cellulaire

Puis prolifère et migre

Comment se constitue un Croissant ?



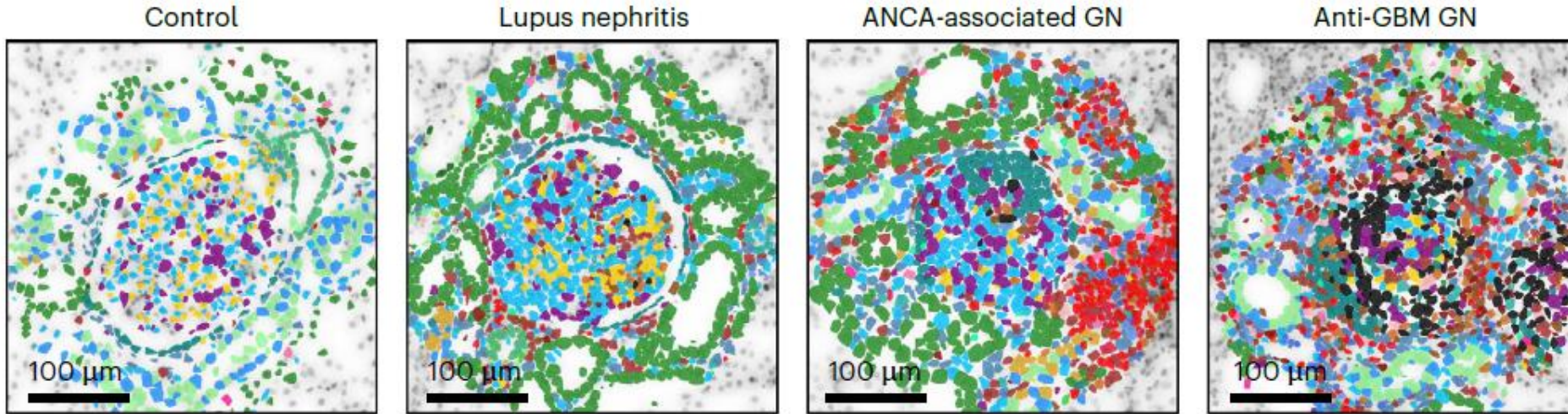
- a. Activation des podocytes et des PECs
- b. Prolifération PECs (+/- migration podocytes)
- c. Formation d'un croissant cellulaire
- d. Inflammation péri-glomérulaire et obstruction tubulaire
- e. Rupture de la capsule de Bowman et infiltration du croissant par des cellules inflammatoires et fibroblastes



Quelles cellules dans le Croissant?

d

Glomerular and
periglomerular



PECs : cellules majoritaires du croissant

Lymphocytes T : infiltrat inflammatoire

Fib. MC : Cellules mésangiales fibreuses

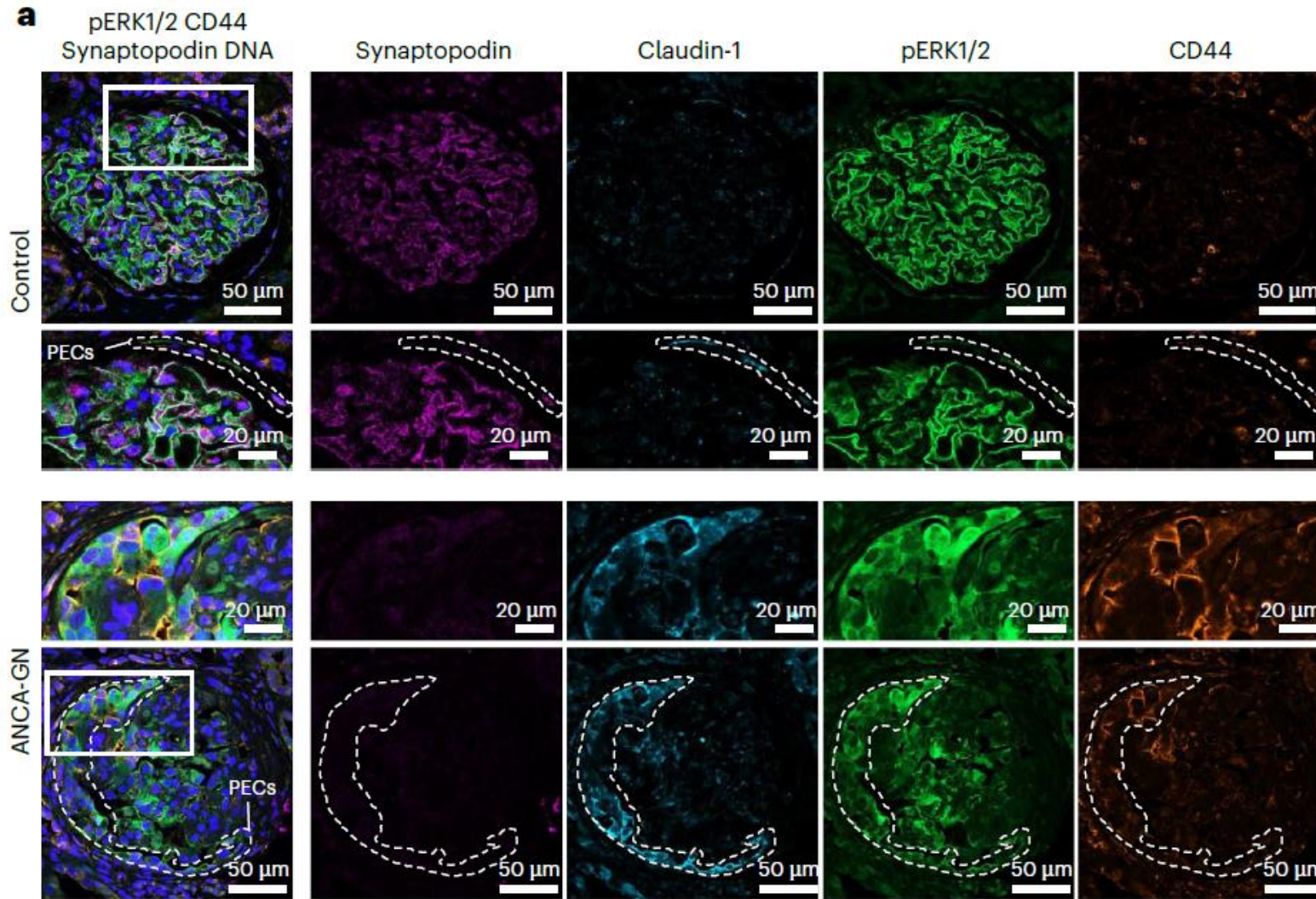
Kidney cells

- POD
- PEC
- MC
- Fib. MC
- PpE
- VSM/P
- EC
- PT
- ATL
- CNT
- DCT
- DTL
- TAL
- FIB
- IC
- NEU
- PC

Immune cells

- T cell
- NK/T cell
- B cell
- PL
- N
- MAC
- MDC
- Mono
- MAST
- cDC
- pDC
- cycMNP
- cycNK/T cell

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

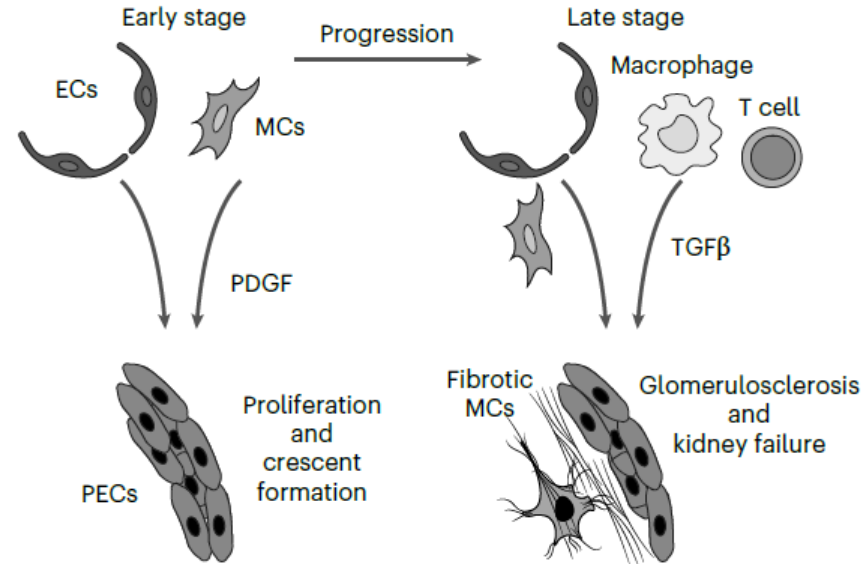
→ **Croissant composé surtout de PECs**

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

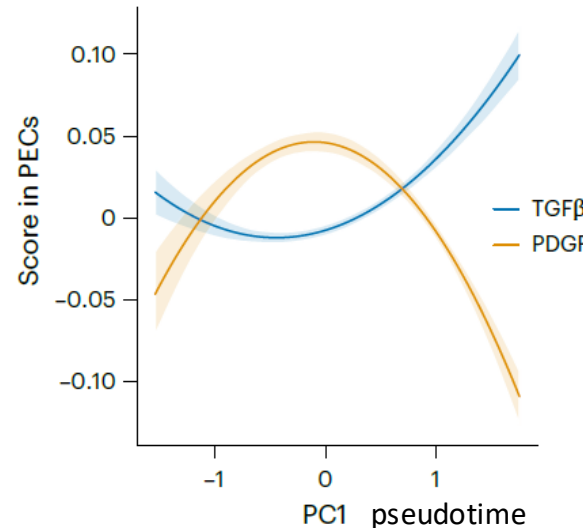
Prolifération des PECs
Activation mésangiale
Myofibroblastes



② Ultérieurement

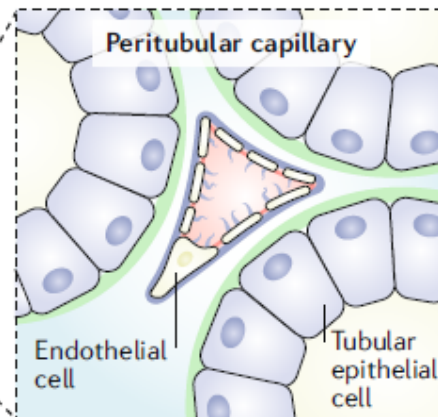
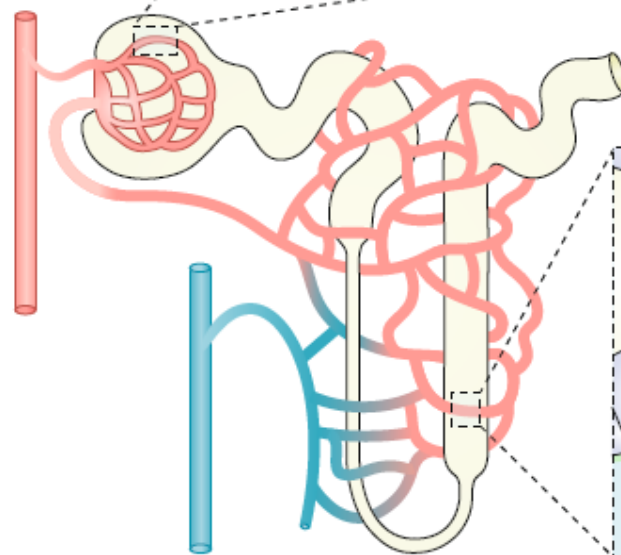
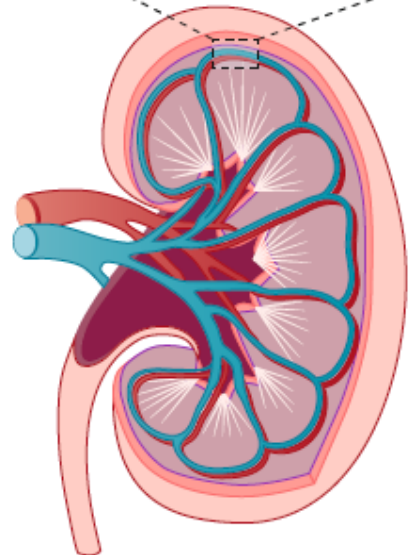
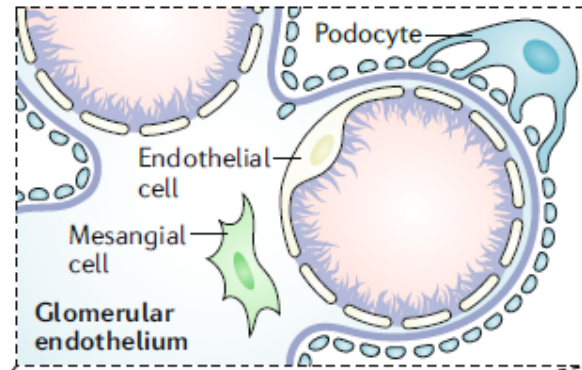
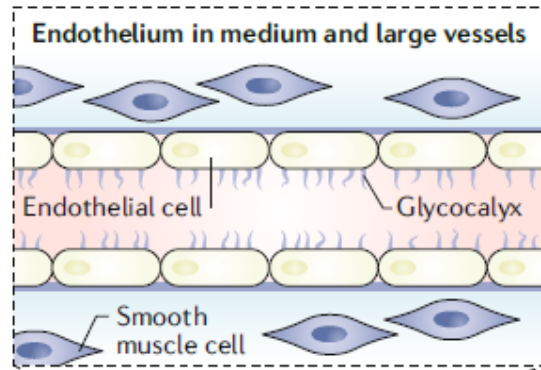
TGFβ (Transforming Growth Factor)
Produit par les podocytes, cellules
mésangiales, macrophages M2,
lymphocytes T infiltrants

Matrice extracellulaire
Glomérulosclérose



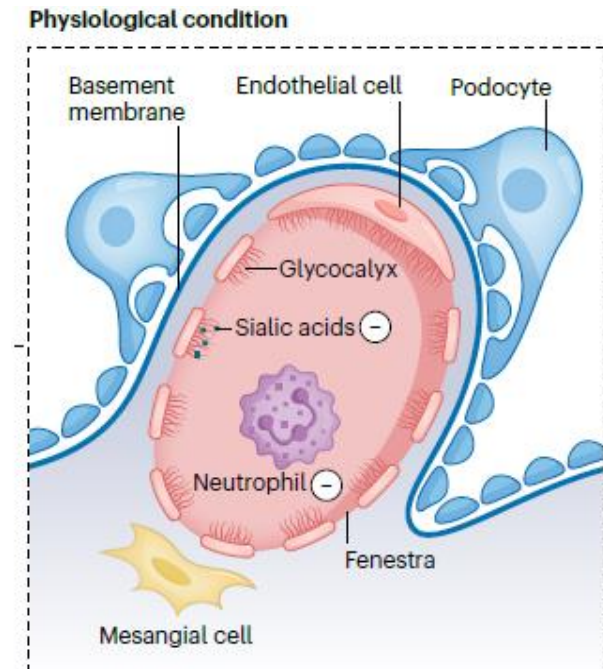
Mais avant l'activation des PECs ?

Rôle des Cellules Endothéliales Glomérulaires



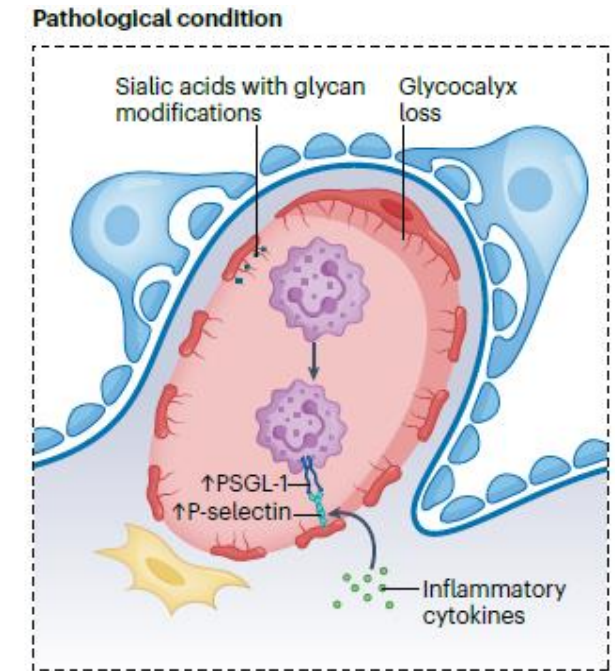
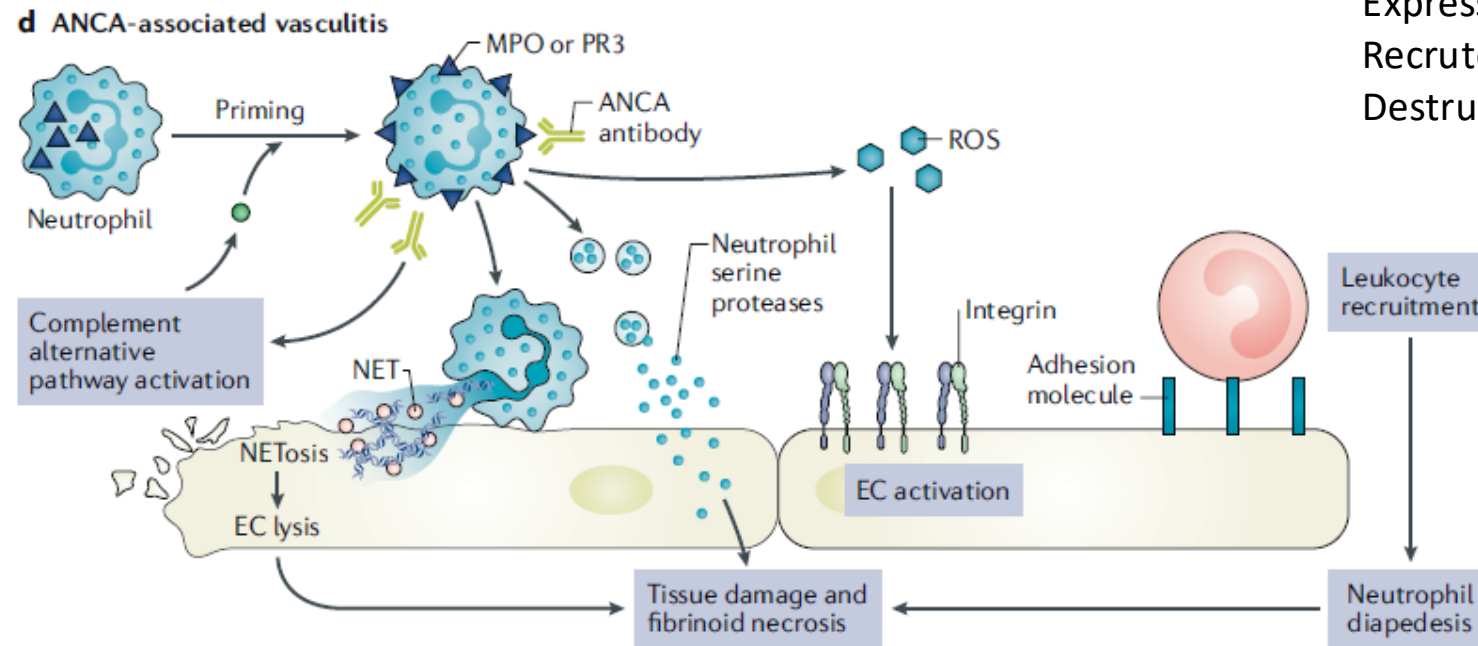
Endothélium glomérulaire physiologique

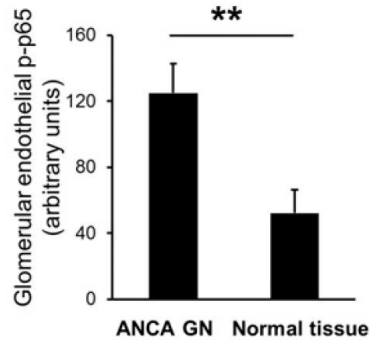
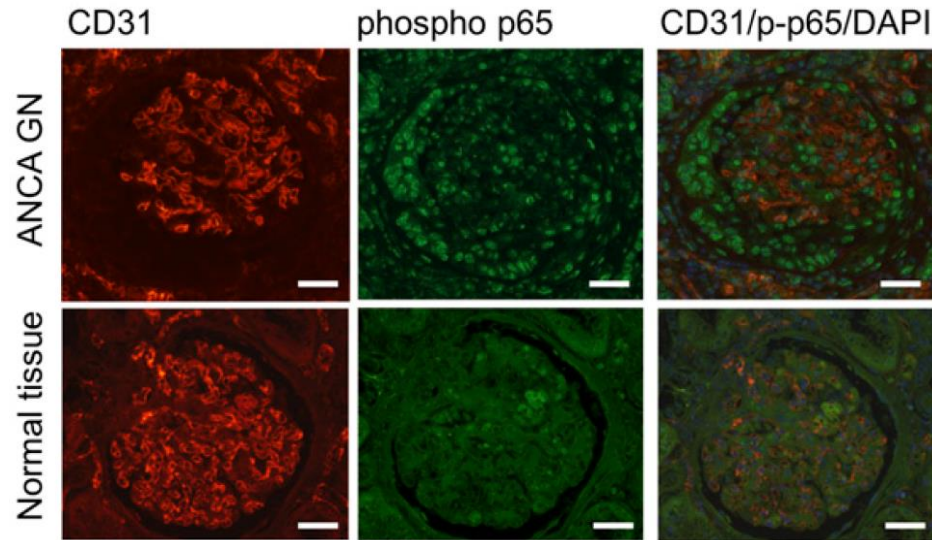
Interface sang-glomérule
Endothélium fenestré
Bordé d'un épais glycocalyx



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)





Biopsies de patients VAA
Expression endothéliale
de NF-kB (**phospho-p65**)

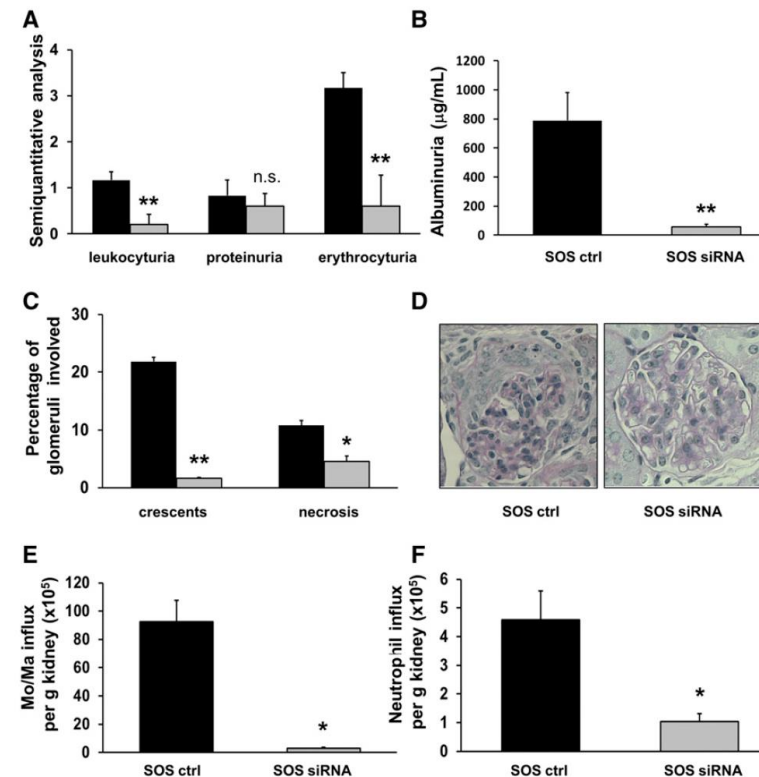
Co-culture Neutrophiles (ANCA-primés) et HUVEC

Induction d'une synthèse endothéliale de NF-kB

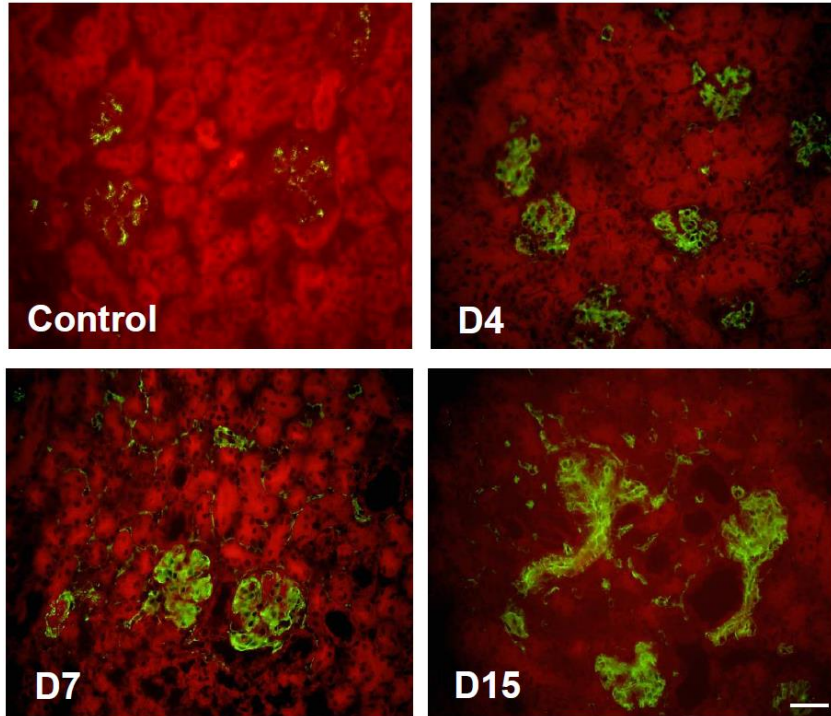
Liée à la synthèse de TNF α par les neutrophiles

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 endothéliales glomérulaires

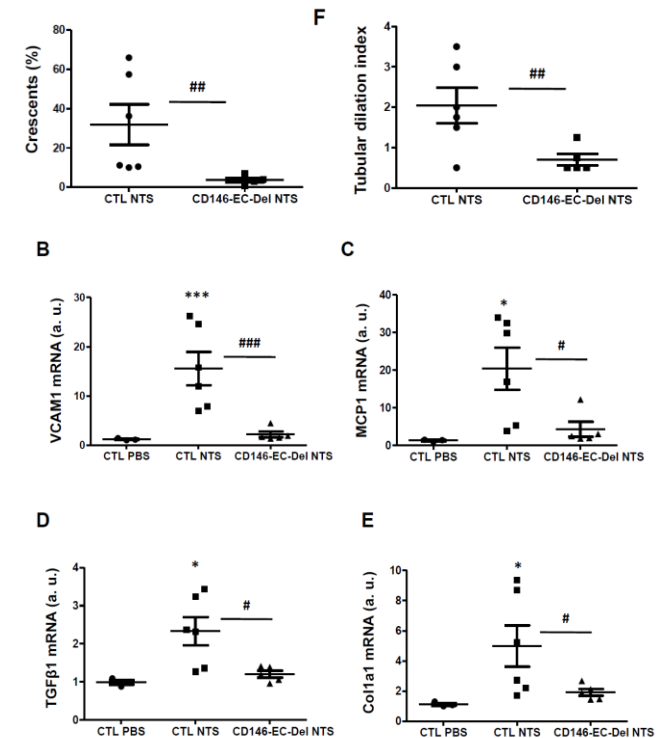
Le KO CD146, ou la délétion CD146 dans les cellules endothéliales entraîne une réduction :

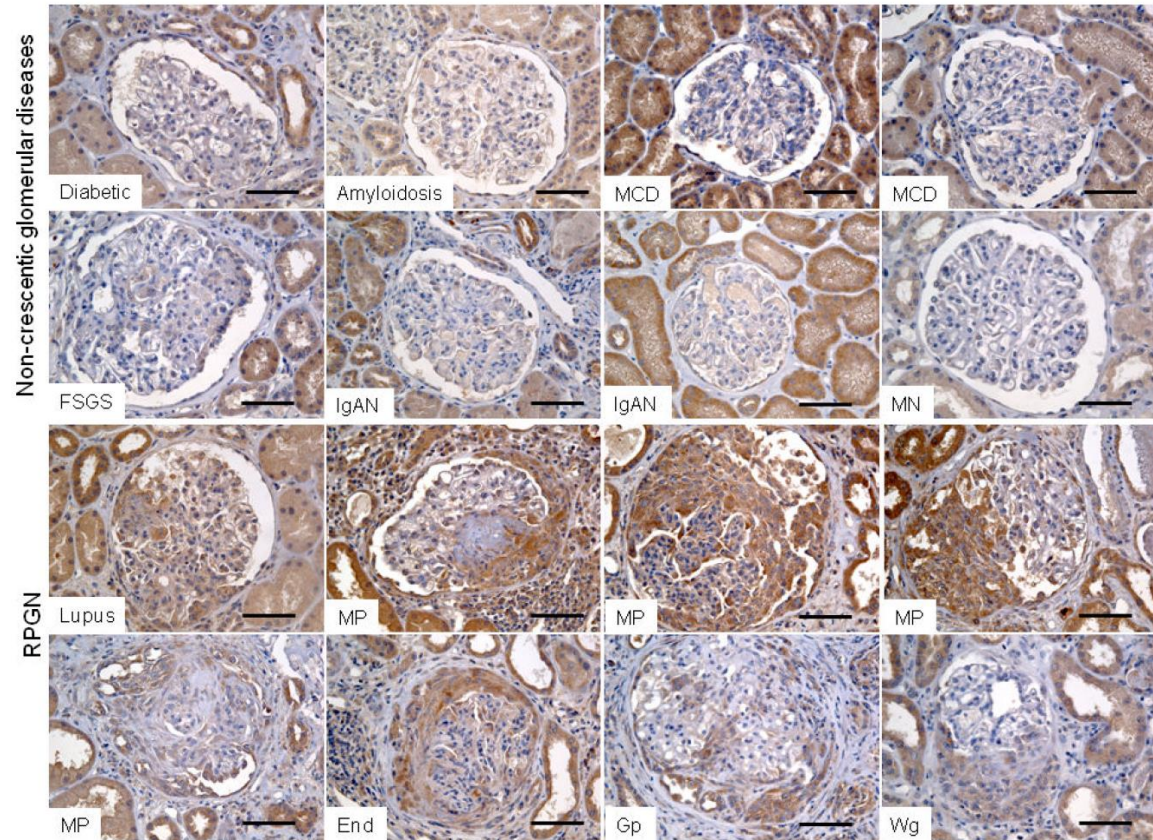
- Des croissants et de la tubulopathie
- De l'expression endothéliale de VCAM-1
- De l'expression de TGFβ1 et de COL1A1

CD146 (MCAM):

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

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.





Biopsies de patients GN à croissants:

Expression d'HB-EGF dans les croissants

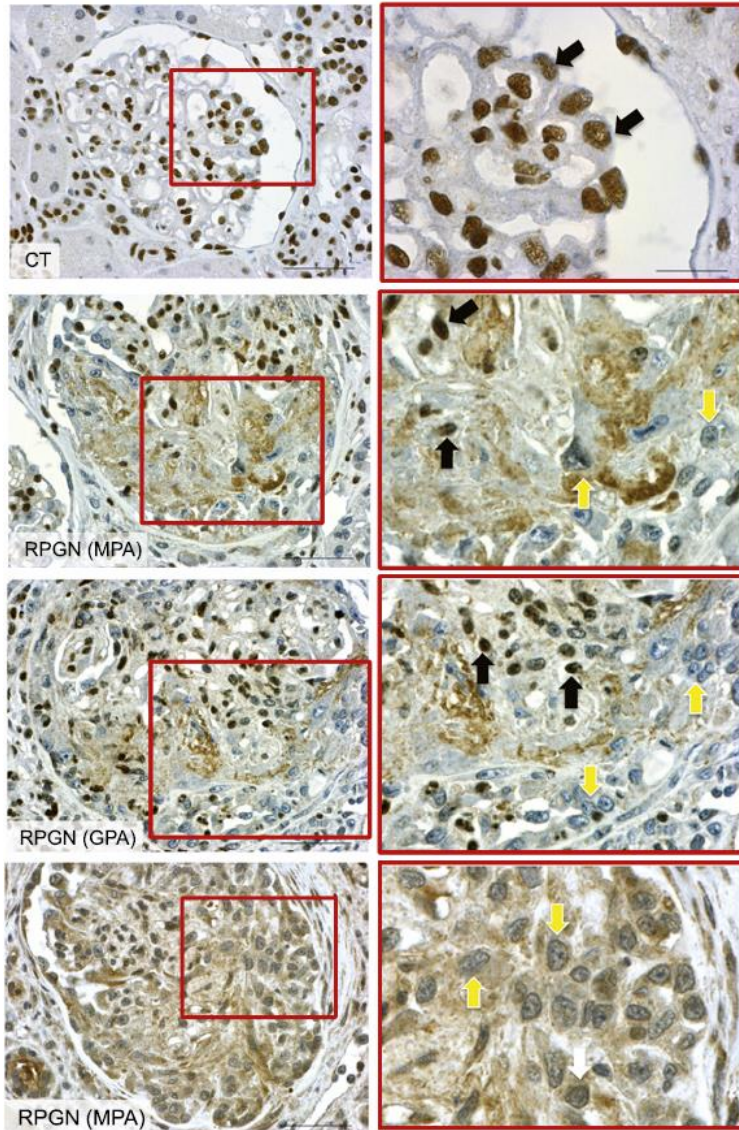
Modèle murin de sérum néphrotoxique

KO Hbegf : protégé de l'atteinte rénale fatale

Délétion podocytaire d'Egfr : protège de la GNRP

Erlotinib (iTK) même a posteriori : arrête la GNRP

Rôle des Podocytes : Protection par PPAR- γ

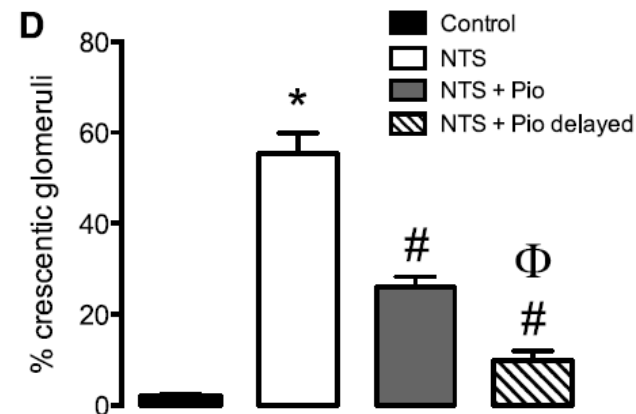


Biopsies de patients GN à croissants:

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

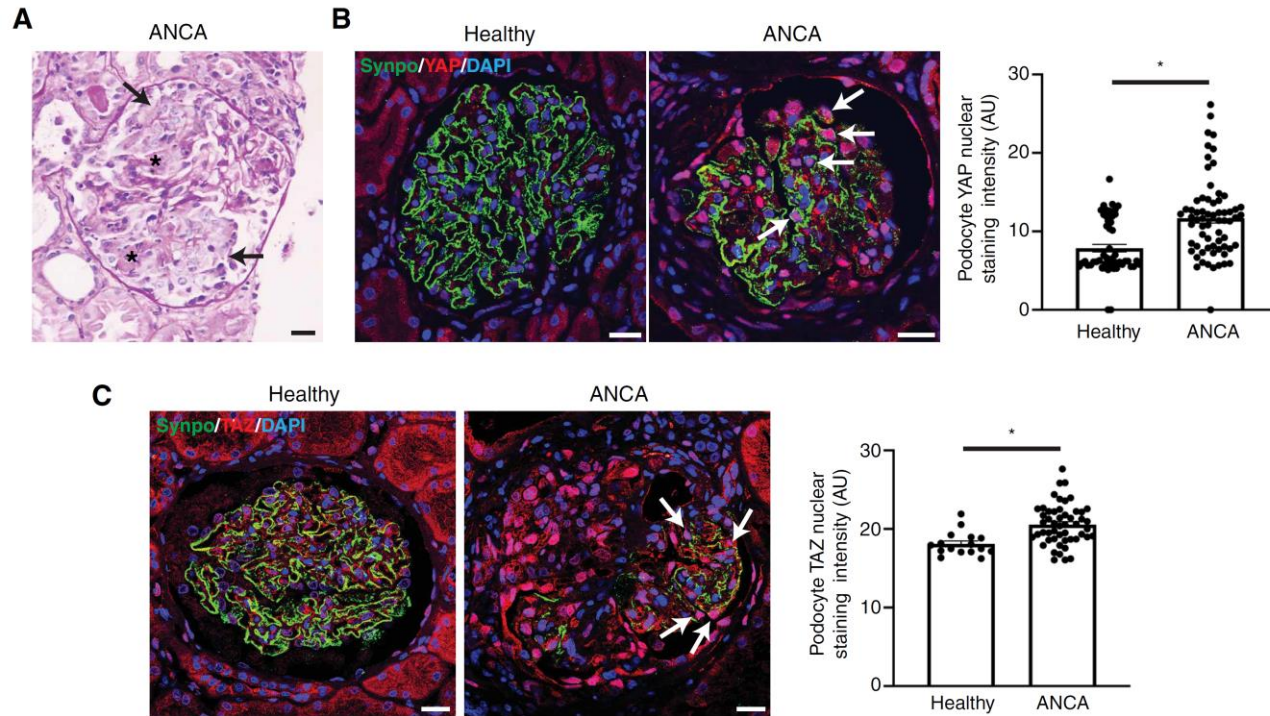
Modèle murin de sérum néphrotoxique

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

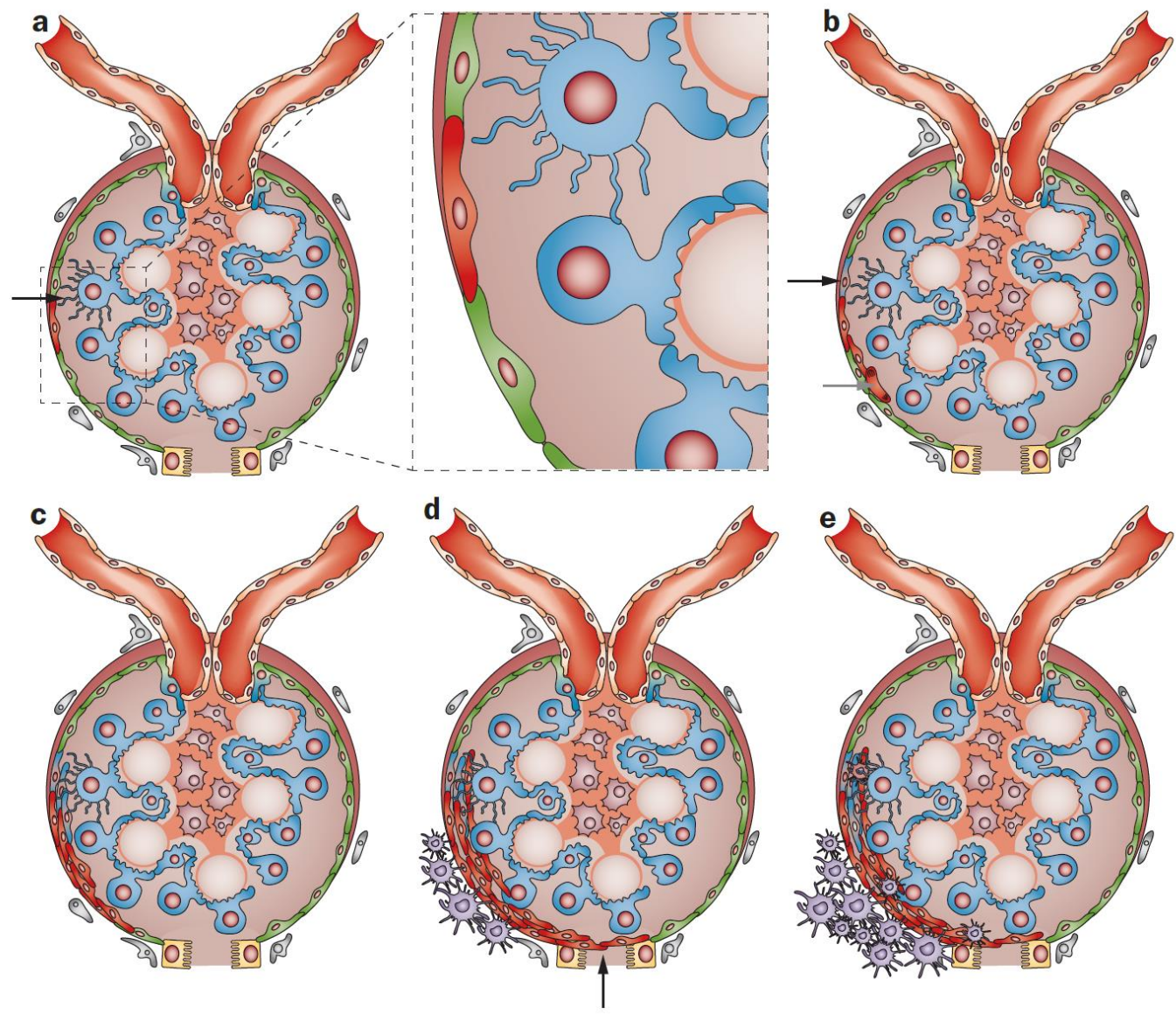
He, Science Transl Med 2025

Souris transgéniques YAP podocytaire

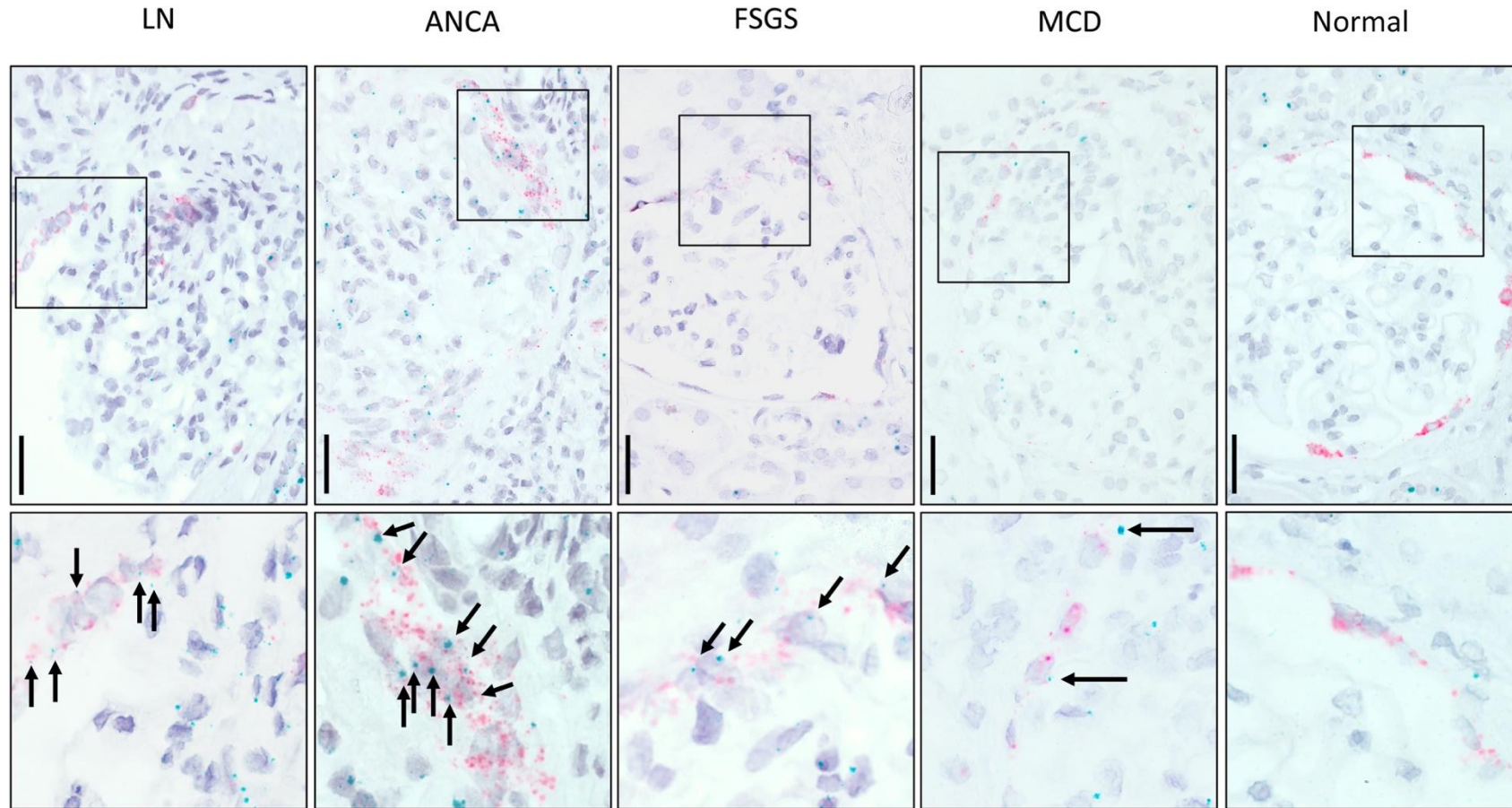
Hyperexpression podocytaire d'un variant actif de YAP
Constitutif (P-YAP^{5SA}) ou inducible (Pi-YAP^{5SA})

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

Turinsky, Science Transl Med 2025

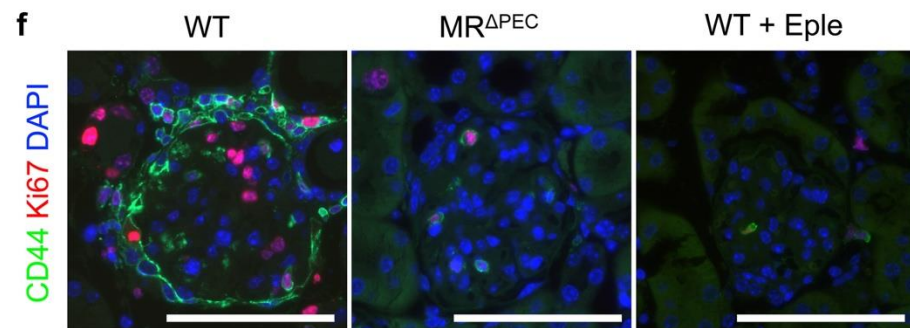
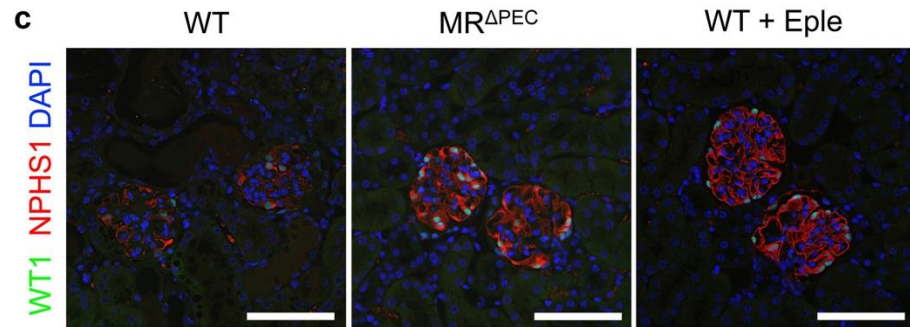
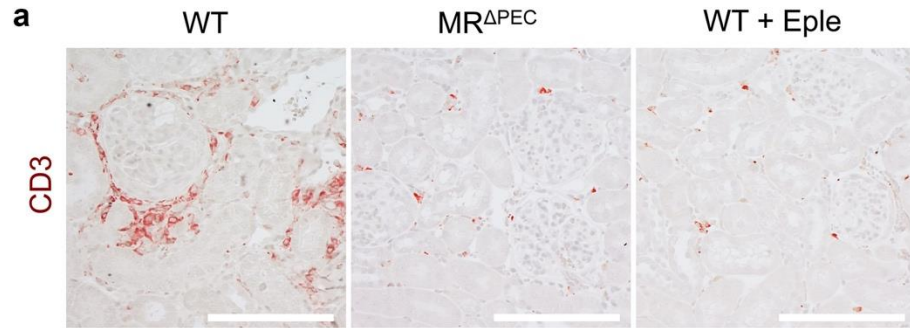


Nouvelle piste de Néphroprotection : blocage du MR ?



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

Nouvelle piste de Néphroprotection : blocage du MR ?

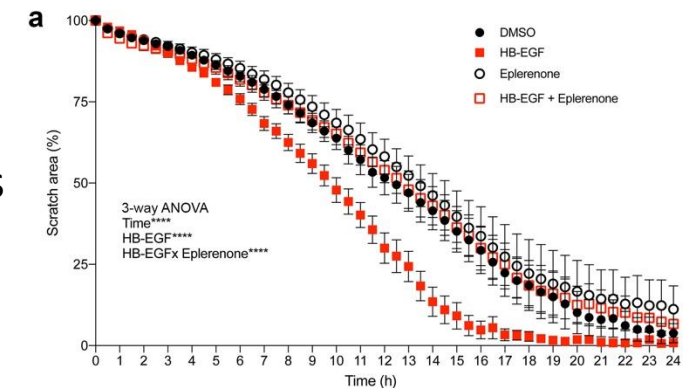


Modèle de sérum néphrotoxique chez la souris

Délétion dans les PECs du récepteur aux minéralocorticoïdes (MR^ΔPEC) ou inhibition par Eplérenone

- Réduit l'infiltration inflammatoire T (CD3)
- Préserve les podocytes (NPHS1 membranaire et WT1 nucléaire)
- Réduit l'activation (CD44) et la prolifération (Ki67) des PECs

L'Eplérenone 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 :

