



**Société Algérienne
de Médecine Interne (SAMI)**



**Group Francophone
de recherche sur la sclérodermie**

**2^{ème} Atelier sur la sclérodermie
Alger, le 18 janvier 2014**

La crise rénale sclérodermique

D. Si Ahmed-Bouali, F. Bouali, F. Haddoum, M. Arrada
Service de Médecine Interne, CHU Mustapha

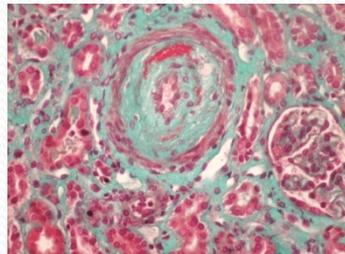
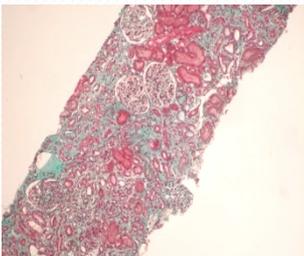


Pronostic vital

Handicap
fonctionnel

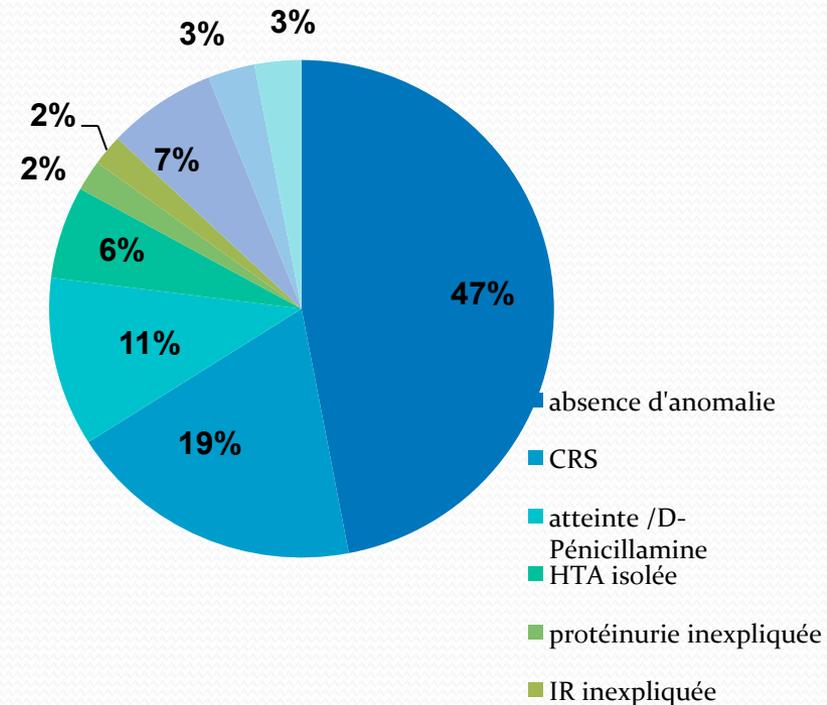
Complications
(Cardiaque, Pulmonaires,
vasculaires pulmonaires
et **rénales**).

Atteintes cutanées
(déformations, microstomie),
vasculaires périphériques
(UD, amputations).



Introduction

- L'atteinte rénale au cours de la SS est, comme rapportée dans la littérature :
 - aiguë, menaçant le pronostic vital
 - insidieuse, de pronostic variable.
- **La crise rénale sclérodermique représente l'atteinte rénale la mieux individualisée**

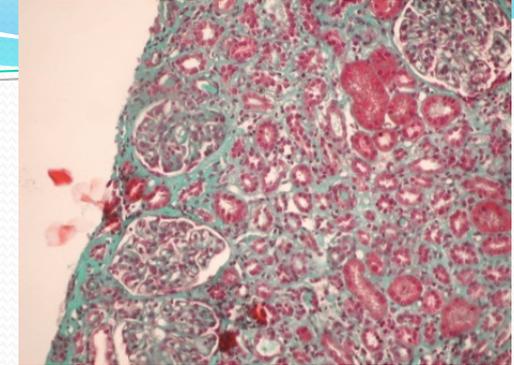


O'Callaghan CA. Best Practice & Research Clinical Rheumatology. 2007;18 (3): 411-427.
Steen VD, Medsger T, Arthritis Rheum 2000; 43 : 2437-44.
Boffa JJ, Rossert J.. La revue du praticien, 2002 ; 52 :1910-14.

Généralités

- La crise rénale sclérodermique (CRS) est la **principale manifestation néphrologique** de la SSc.
- Complication rénale majeure
- **Complication vasculaire majeure**

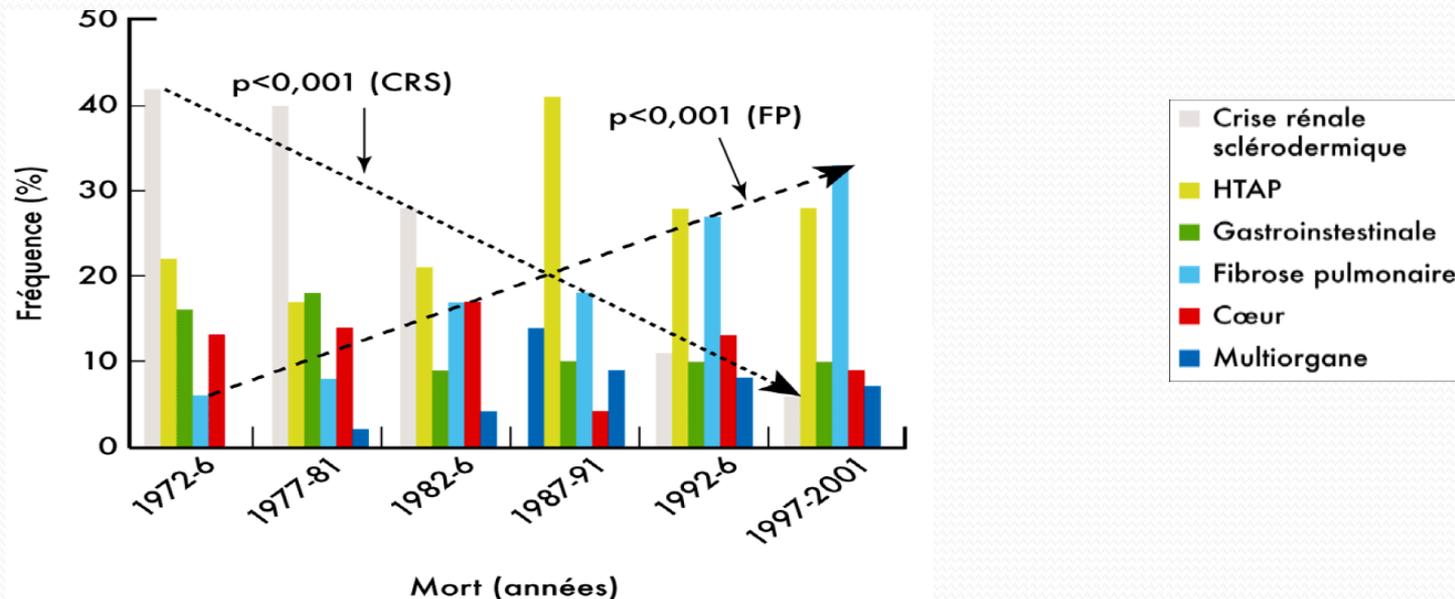
Historique



- Première observation: 1863
- Première description histologique spécifique : 1952
 - 3 patients sclérodermiques décédés d'IRA.
- Cause majeure de décès
- Endothéline-1 et CRS
 - Anti-endothéline et CRS ???(2010)

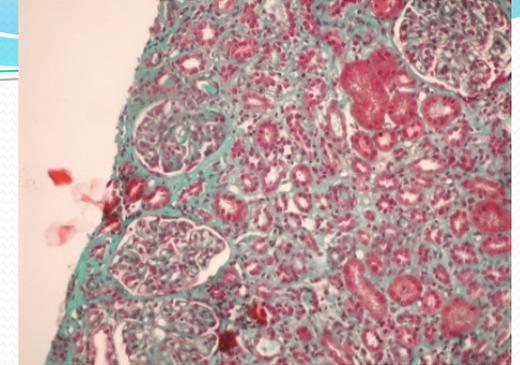
Historique

- Introduction des IEC:
 - Amélioration du pronostic.
 - La mortalité à un an est passée de 76% à 15% .



Steen VD. Ann Intern Med. 1990; 113(5): 352-7.
Steen VD, Medsger TA. Ann Rheum Dis 2007, 66:940-944.

Historique



- Première observation: 1863
- Première description histologique spécifique : 1952
 - 3 patients sclérodermiques décédés d'IRA.
- **Endothéline-1 et CRS**
 - **Anti-endothéline et CRS ???(2010)**

Définition

- Survenue chez un patient sclérodermique:
 - Hypertension artérielle (HTA) sévère d'emblée
- et/ou
- Insuffisance rénale rapidement progressive associée à une diminution de la diurèse sans autre cause que la sclérodermie systémique.



Clinique

Crise rénale aiguë sclérodermique hypertensive

- Apparition d'une hypertension artérielle définie selon les critères suivants :
 - a) Pression systolique ≥ 140 mmHg
 - b) Pression diastolique ≥ 90 mmHg
 - c) Augmentation de la pression artérielle systolique ≥ 30 mmHg
 - d) Augmentation de la pression artérielle diastolique ≥ 20 mmHg

ET

- Un au moins des cinq critères suivants :
 - a) Augmentation du taux de créatinine d'au moins 50 % par rapport au niveau de base ou taux de créatinine ≥ 120 % de la valeur supérieure de la normale du laboratoire de référence
 - b) Protéinurie $\geq 2+$ par bandelette
 - c) Hématurie $\geq 2+$ par bandelette ou ≥ 10 globules rouges par champ
 - d) Thrombopénie $< 100\ 000$ éléments/mm³
 - e) Hémolyse définie par une anémie non liée à une autre cause avec :
 - (1) Schizocytes ou autres fragments de globules rouges retrouvés sur le frottis sanguin
 - (2) Augmentation du taux de réticulocytes



Formes particulières

Crise rénale sclérodermique normotensive

- Environ 10% des cas de crise rénale sclérodermique.
- MAT
 - 90 % *versus* 38 % dans les formes avec HTA
- Une thrombopénie plus fréquente et plus profonde.
 - 83 % *versus* 21 % dans les formes avec HTA
- Survenue dans les suites d'un traitement par corticoïdes à fortes doses (prédnisone > 30 mg/j)
- Plus mauvais pronostic que les formes avec HTA .

Crise rénale sclérodermique normotensive

- Augmentation du taux de créatinine $> 50\%$ de la valeur de base ou taux de créatinine $\geq 120\%$ de la valeur normale supérieure du laboratoire de référence.

Et

- Un au moins des cinq critères suivants :
 - Protéinurie $\geq 2+$ par bandelette
 - Hématurie $\geq 2+$ par bandelette ou ≥ 10 globules rouges par champ
 - Thrombopénie $< 100\ 000$ éléments/mm³
 - Hémolyse définie par une anémie non liée à une autre cause avec :
 - (1) Schizocytes ou autres fragments de globules rouges retrouvés sur le frottis sanguin
 - (2) Augmentation du taux de réticulocytes
 - e) Biopsie rénale montrant un aspect typique de crise rénale sclérodermique (microangiopathie).

Formes cliniques particulières: Sine sclérodéma??

- Le diagnostic de crise rénale sclérodermique chez des patients qui n'ont pas d'atteinte cutanée est difficile.
- Le plus souvent, il s'agit de formes précoces de la maladie, l'atteinte cutanée s'installant secondairement à la crise rénale sclérodermique, éventuellement associée à d'autres atteintes viscérales .
- Certains signes cliniques peuvent aider à faire le diagnostic de sclérodermie malgré l'absence de signes cutanés, comme un phénomène de Raynaud récent, un syndrome du canal carpien, ou des frictions tendineuses.
- C'est dans ce cas de figure que la détection d'anticorps anti-ARN polymérase III est particulièrement utile.

Formes cliniques particulières

HTAP et CRS

- Il est exceptionnel qu'une crise rénale sclérodermique et une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) surviennent chez un même patient.
- Ainsi, dans la série de 2500 patients de Pittsburg:
 - environ 10 % des malades sclérodermiques développent une HTAP
 - environ 10% ont une crise rénale sclerodermique
- seuls 11 patients ont les 2 manifestations vasculaires associées
 - Pas de profil particulier
 - La CRS est la première des 2 manifestations.

CRS / facteurs favorisants

- Automne ou hiver : 2/3 des cas, suggérant un rôle favorisant de l'exposition au froid.
- La grossesse et le postpartum
- Une hypoperfusion rénale.

Traub and al.. *Hypertension and renal failure (scleroderma renal crisis) in progressive systemic sclerosis. Review of a 25-year experience with 68 cases.* *Medicine (Baltimore)* 1983; 62(6): 335-52.

Principales manifestations cliniques et biologiques survenant au cours de la crise rénale sclérodermique

	Steen et col. (Steen, 2003)	Walker et col. (Walker, 2003)	DeMarco et col. (DeMarco, 2002)	Penn et col. (Penn, 2007)	Teixeira et col. (Teixeira, 2007)
Nombre de patients	195	16	18	110	50
Age	50	54	45	51	53
Sexe, % Hommes	25	31	17	21	26
Symptômes < 4 ans, %	76	69	100	66 (<1an)	86
ScS diffuse, %	83	100	100	78	86
Ac antitopoisomerase 1, %	20	6	NR	17,2	32
Ac anticentromère, %	1	NR	NR	1.8	0
HTA, %	90	94	NR	NR	88
PA syst/diast (moyenne)	184/108	203/113	130/76	193/114	189/111
Péricardite, %	53	NR	NR	NR	6
Insuffisance cardiaque gauche, %	25	56	39	31	46
Arythmie, %	NR	NR	NR	NR	18
Convulsions, %	8	12	NR	NR	10
Encéphalopathie hypertensive, %	NR	NR	NR	NR	34
Hémorragie intracérébrale, %	NR	NR	NR	NR	10
Microangiopathie thrombotique, %	30	81	NR	59	46
Plaquettes < 150.000/mm ³ , %	39	NR	NR	50	NR
Hématurie, %	38	NR	NR	NR	42*
Protéinurie, %	63(>0,25g/j)	NR	NR	NR	53(>0,5 g/j)

	ATCD d'HTA	Age de la SSc (années)	Tableau clinico-biologique	Facteur déclenchant	Période de survenue	Classification
F, 26ans	non	3	HTA de novo, IR rapidement progressive OAP	Aucun	Février	Diffuse
F, 44ans	non	inaugurale	HTA de novo, avec IR rapidement progressive, Épanchement péricardique OAP	Méthylprédnisolone, 120mg/j Quelques jours avant la survenue de CRS	Janvier	Diffuse
F, 44ans	oui	4	Aggravation d'une HTA et IR rapidement progressive	Méthylprédnisolone, 20mg/j Un mois avant	Mars	Diffuse
H, 59ans	oui	inaugurale	Aggravation d'une HTA et IR rapidement progressive OAP	Aucun	Novembre	Sine scleroderma
H, 60ans	non	5	HTA de novo, avec élévation de la créatininémie de 50%	Prédnisone 20mg/j Un mois avant	Janvier	Diffuse

Caractéristiques des patients atteints de CRS (Si Ahmed, thèse 2012)

Critères prédictifs de survenue

- Atteinte cutanée diffuse
- Progression rapide de l'atteinte cutanée
- Durée d'évolution < 4 ans
- Événement cardiaque récent (Péricardite, IVG)
- Anémie de survenue récente
- Anticorps anti-ARN polymérase III
- **Prédnisone > 15 mg/j dans les 3 mois précédents**
- Traitement par ciclosporine dans les 3 mois précédents

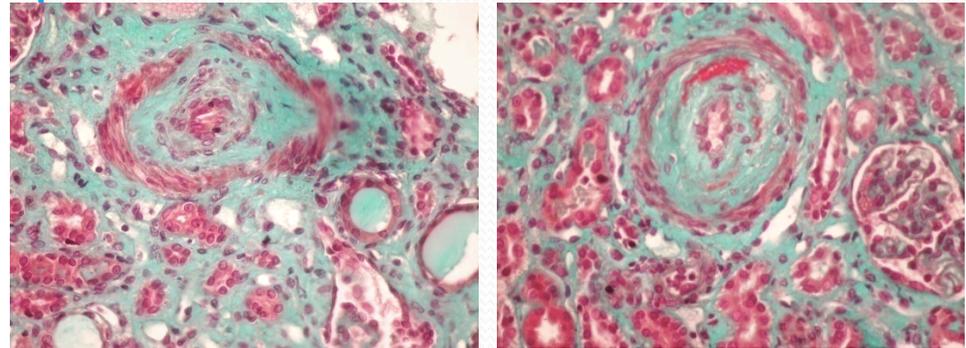
Diagnostics différentiels

- Insuffisance rénale d'origine iatrogène (D-pénicillamine) (Steen, 2005).
- Insuffisance rénale fonctionnelle (insuffisance cardiaque, déshydratation, HTAP, traitement diurétique)
- Sténose des artères rénales (insuffisance rénale aigüe et/ou une HTA, IEC).
- Glomérulonéphrite proliférative ANCA-positives, le plus souvent de type anti-MPO (GNRP, hématurie et/ou protéinurie abondante sans HTA).
- MAT authentique.
- Fibrose néphrogénique systémique (insuffisance rénale chronique préalable, rôle du gadolinium) (George, 2006).

Crise rénale sclérodermique

Anatomopathologie/ Physiopathologie

- L'anatomopathologie:
 - riche en enseignement
 - **témoin majeur**
 - apporte les données nécessaires à une **bonne approche physiopathologique**.



- Une atteinte des **artères de petit et moyen** calibre du parenchyme rénal / épaissement intimal,
- Une **prolifération des cellules endothéliales**
- **Nécrose des parois vasculaires**.

Prolifération cellulaire myointimale donnant un aspect en « bulbe d'oignon »



Qu'en est-il du rôle de
l'endothéline?

Endotéline-1 et crise rénale sclérodermique

- Kobayashi et al. ont pu mettre en évidence la surexpression d'ET-1 et du récepteur ET B au niveau de la média des vaisseaux de petits calibres de deux reins issus de nécropsies de patients ayant développé une CRS.
- Mouthon et al ont et mis en évidence une surexpression d'ET-1 au niveau des lésions glomérulaires et artériolaires au cours de la CRS .

Kobayashi H and al. Clin Rheumatol 1999;18:425-7.
B. Terrier et al. La rev med interne 28 (2007) \$238--\$243
Luc Mouthon MD and al. Human Pathology, 2011.

Endothéline-1 et crise rénale sclérodermique

Expression de l'endothéline-1 au cours de la crise rénale sclérodermique

	Nombre de patients	Glomérule		Artériole		Artères interlobulaires	
		ET-1	vWF	ET-1	vWF	ET-1	vWF
Carcinome rénal	5	-	+/(3)	+/(1)	+/(2)	+/(3)	+/(5)
CRS	14	6+/8-	++(12)	++(12)	++(14)	++(10)	++(13)
SHU	5	+(4)	+++ (5)	-	++(5)	-	++(5)
SAPL	6	-	++(4)	+/(3)	++(6)	+/(2)	++(5)
Toxicité à la Cyclosporine A	5	-	+/(1)	+(1)	++(4)	-	++(4)
Néphroangiosclérose	5	-	+(4)	+/(1)	++(3)	+/(3)	++(5)
Néphropathie diabétique	5	-	++(3)	+(2)	++(4)	+(3)	++(4)

Endothéline-1 et crise rénale sclérodermique

- Endothéline-1 :
 - est impliquée dans la pathogénie de la CRS en favorisant la prolifération intimale
 - pourrait constituer une cible potentielle dans le traitement des CRS par les antagonistes des récepteurs de l'ET-1.
 - effets délétères des corticoïdes: médiés par le système de l'ET-1.
 - les corticoïdes pourraient réguler l'expression du gène humain du récepteur A de l'endothéline



Traitement

Traitement

- Le traitement curatif repose actuellement sur le contrôle rapide de la pression artérielle
 - inhibiteurs de l'enzyme de conversion à dose maximale

- Captopril

- La dose maximale doit être atteinte en 2-3 jours .

- Enalapril (efficacité démontrée en cas de CRS, si intolérance au captopril

- ARA II : efficacité moindre, non recommandée en première intention .

- Association IEC et ARAII discutée, mais efficacité non démontrée

Traitement

La dialyse doit être instaurée assez rapidement dès que la PA n'est pas contrôlée avec les traitements anti hypertenseurs et /ou dégradation de la fonction rénale

- Epuration extra-rénale doit être large et précoce:
 - temporaire, d'une durée de 6 à 18 mois.
 - définitive,
 - Transplantation rénale, envisagée après 2 ans d'EER.

Proposition de traitement de la crise rénale sclérodermique

Sclérodémie systémique diffuse précoce
Hypertension artérielle (pression artérielle diastolique >100mmHg)

Anti-
endothéline

Rebouter le Captopril à 6.25mg puis 12.5mg/8h, puis augmenter jusqu'à 50mgX3/j

Résultats insuffisants à 72h : continuer l'IEC et ajouter un inhibiteur calcique

Résultats insuffisants: continuer l'IEC et inhibiteur calcique et ajouter α - β -bloquant et /ou minoxidil par voie parentérale

Insuffisance rénale : dialyse précoce

Si amélioration de la fonction rénale, sevrage de la dialyse ; sinon, après 2ans, envisager une transplantation rénale

Essais ouverts
prospectifs
Association
Bosentan - IEC

Pronostic

- MAIS malgré l'amélioration des traitements (IEC, techniques Epuration Extra Rénale):
 - La survie à 5 ans n'est que de 65%.
- Antagonistes de l'Et-1
 - Études en cours

Pronostic des crises rénales sclérodermiques

	Steen 2003	Walker 2003	Penn 2007	Teixeira 2008	Guillevin 2011
Patients dialysés, %	43	31	64	56	53.8
Temporairement, %	23	6	23	16	16
Permanente, %	19	25	42	22	39.6
Décès en dialyse, %	NR	NR	18	18	22
Décès, %	19*	31	41 (à 5 ans)	34	40.7

Crise rénale sclérodermique

Pronostic

- Des facteurs de mauvais pronostic ont été identifiés,
 - sexe masculin,
 - âge supérieur à 50 ans,
 - Insuffisance cardiaque congestive
 - mauvais contrôle de la pression artérielle dans les trois premiers jours
 - et une créatininémie supérieure à 270 $\mu\text{mol/L}$ à l'introduction des inhibiteurs de l'enzyme de conversion.



Prévention??

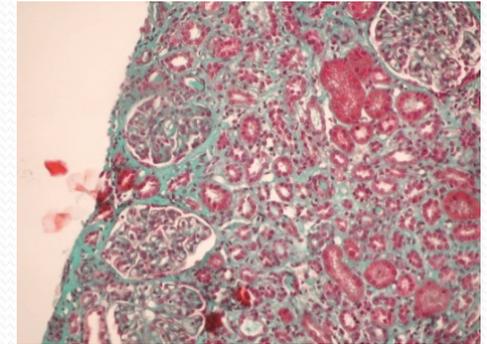
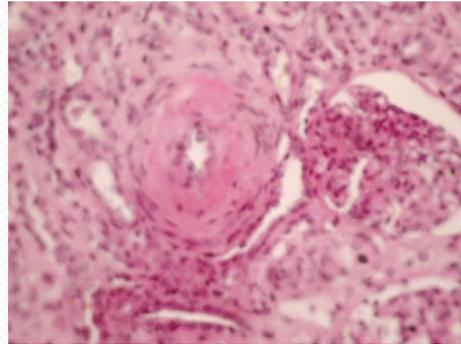
Prévention

- Sclérodermie systémique diffuse:
 - **mesure régulière de la pression artérielle** chez tout patient ayant une sclérodermie cutanée diffuse dans les premières années d'évolution (4 premières années).
- **Surveillance régulière au cours de certaines situations à risque**
 - Hypovolémie,
 - Grossesse,
 - Utilisation des médicaments néphrotoxiques ou de forte doses de corticoïdes (atteintes musculaires).
 - Ig IV /CTC

Prévention

- Les IEC sont parfois prescrits en prévention chez des patients ayant des facteurs de risque de survenue d'une CRS ou chez des patients exposés à une corticothérapie.
- Cependant, aucune étude n'a montré d'efficacité d'un traitement préventif par IEC ou par ARAII.
 - Au contraire, IEC, prescrits avec une corticothérapie en "prévention" sont à l'origine d'une CRS dans sa forme normotensive.
 - Dans la série de Teixeira (2008), 10% des patients était sous IEC .

Conclusion



- CRS complication rare mais grave.
- Savoir la diagnostiquer, la traiter et peut être la prévenir.

