

Le patient sclérodermique en néphrologie

Société de Néphrologie de l'Ouest
-08 octobre 2015-

Christian Agard

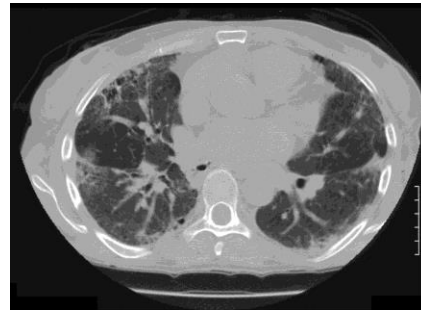
Service de Médecine Interne, PHU3, CHU Nantes.



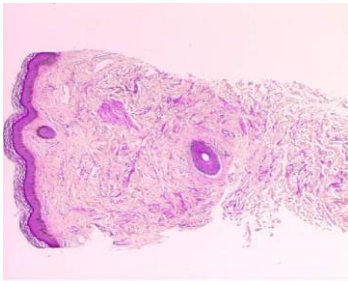
La sclérodermie systémique (ScS)

- Maladie fibrosante, microcirculatoire, auto-immune
- 8000-10000 patients en France (70% de femmes)
- Expression clinique :

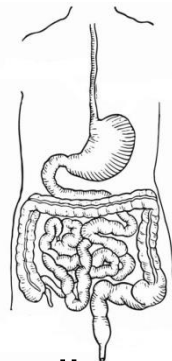
FIBROSE



Poumon



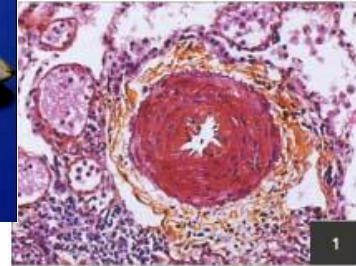
Derme



Tube digestif

VASCULOPATHIE

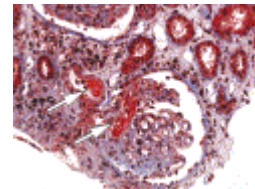
Raynaud



HTAP



Ulcération digitale



Rein

Auto-anticorps de la sclérodermie systémique

AutoAC	Fluorescence	Prévalence	Ag cible	Association
Anti-centromère	Mouchetée Plaques équatoriales	70-80%	CENP-B	ScS limitée, CREST Nécrose digitale HTAP <u>Absence de CRS</u>
Anti-topoisomérase 1	Mouchetée dense Homogène	20-30%	ADN topoisomérase 1	ScS diffuse PID
Anti-ARN Pol I/III	Mouchetée dense Homogène	10%	ARN polymérase I/III	ScS diffuse <u>CRS</u>
Anti-U1 RNP	Mouchetée	5%	U RNP A, C	Chevauchement ScS limitée
Anti-Pm/Scl	Nucléolaire	<5%	Complexe nucléolaire	Myosite
Anti-Th/To	Nucléolaire	5%	MRP RNase	ScS limitée HTAP

Sclérodermie systémique : formes cliniques



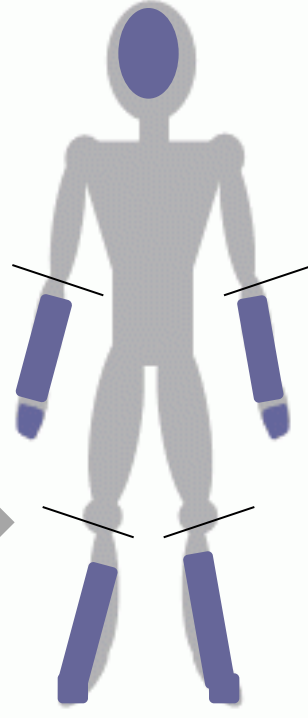
ScS

« sine scleroderma »



ScS

limitée



ScS

cutanée limitée



ScS

diffuse

AC anti-Sc170
(topoisomérase 1)
<1% des SSc

AC anti-centromères
75% des SSc
Ex : CREST

AC anti-Sc170
(topoisomérase1)
25% des SSc







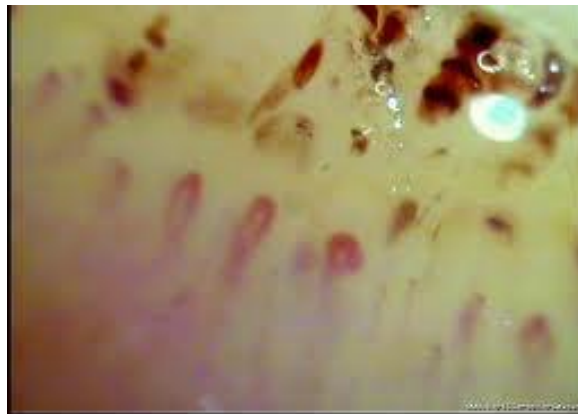




Méga-capillaires

Micro-hémorragies

Raréfaction

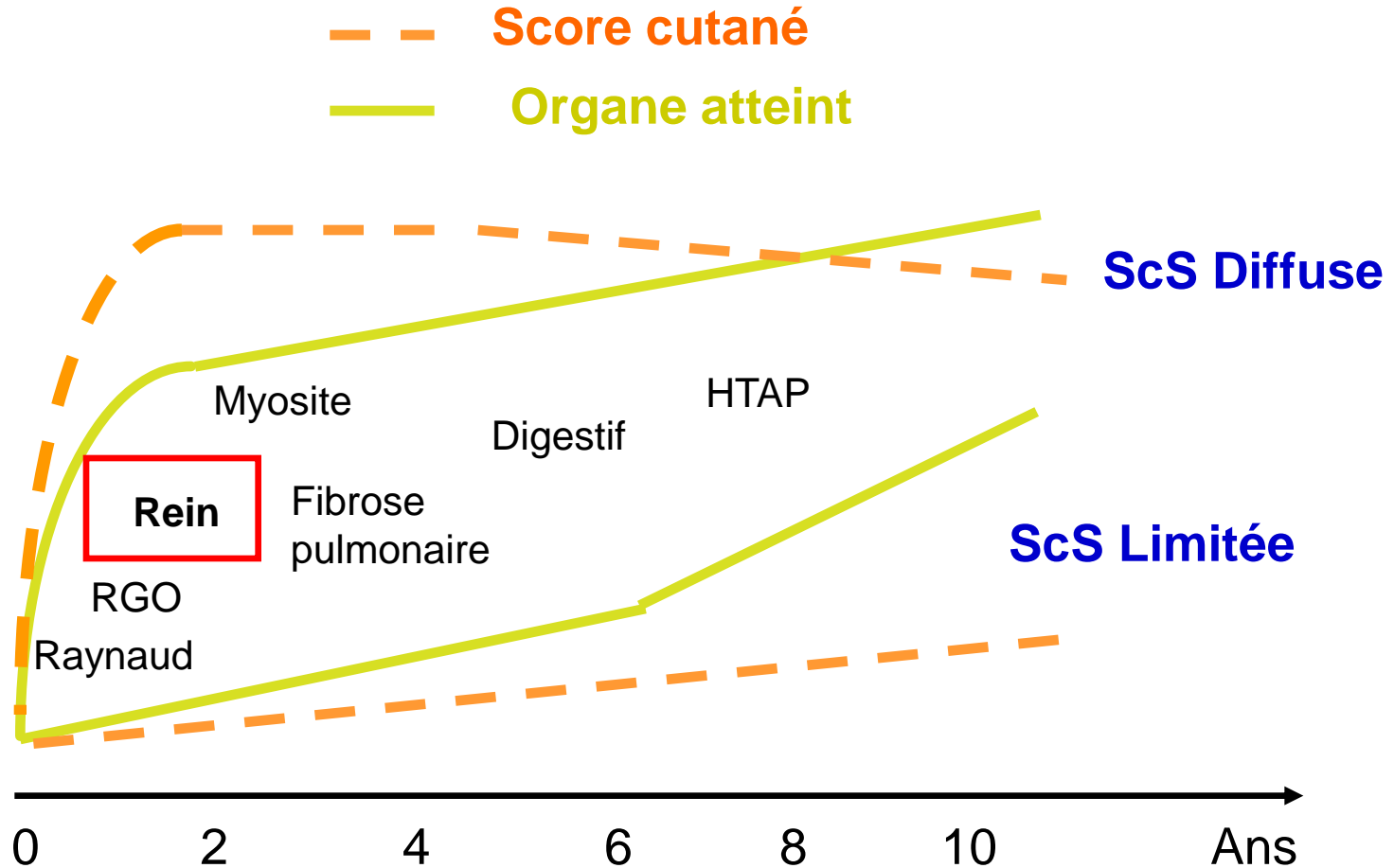


Critères ACR/EULAR 2013

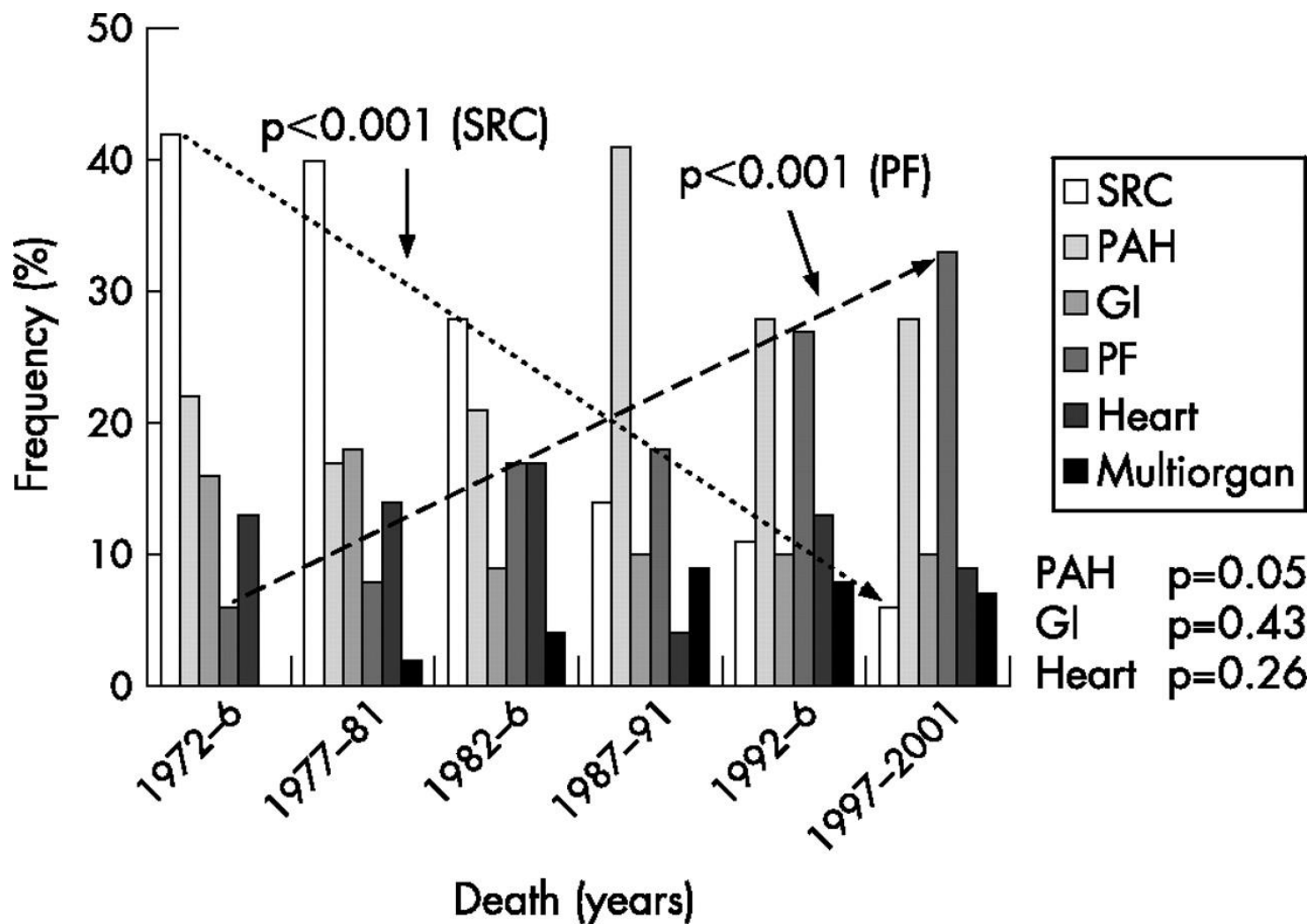
Item	Sous-item	Score
Epaissement cutané des doigts des 2 mains s'étendant en amont des MCP (critère suffisant)	-	9
Epaissement cutané des doigts (score le plus élevé seulement)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Doigts boudinés ▪ Sclérodactylie 	2 4
Lésions des bouts des doigts (score le plus élevé seulement)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ulcères digitaux ▪ Cicatrices déprimées 	2 3
Télangiectasie	-	2
Anomalies capillaroscopiques	-	2
HTAP et/ou PID (maximum 2 pts)	-	2
Phénomène de Raynaud	-	3
Auto-AC associé à la ScS (maximum 3 pts)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anti-centromère ▪ Anti-topoisomérase I ▪ Anti-ARN polymérase III 	3

≥9 pts = Sclérodermie systémique

Sclérodermie systémique : « histoire naturelle »



ScS : évolution de la mortalité 1972-2002



Atteinte rénale de la Sclérodermie Systemique

❑ Crise rénale sclérodermique : <10% des ScS

❑ Autres atteintes rénales :

- Médicament : D-pénicillamine, AINS, etc...
- Glomérulonéphrite ANCA+, cryoglobulinémie,...
- Protéinurie, microalbuminurie, baisse du DFG
- Néphroangiosclérose, diabète, sténose de l'artère rénale

Crise rénale sclérodermique : définition

Survenue, chez un patient sclérodermique :

- d'une HTA sévère d'emblée
- et/ou d'une insuffisance rénale rapidement progressive associée à une diminution de la diurèse sans autre étiologie que la sclérodermie systémique.

CRS : proposition de critères diagnostiques

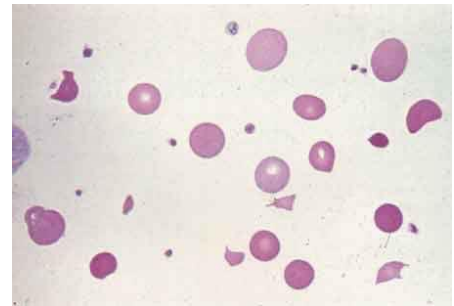
1. HTA sévère d'emblée et/ou d'aggravation progressive >150/85 mmHg obtenue à au moins 2 reprises en 24h, sans autre explication que la ScS.
2. Insuffisance rénale rapidement progressive, parfois oligo-anurique, sans autre explication que la ScS.

Facteurs associés pouvant corroborer le diagnostic :

- Anémie hémolytique mécanique
- Rétinopathie hypertensive
- Surcharge hydrosodée
- Oligurie ou anurie
- Anomalies évocatrices à la PBR

Crise rénale sclérodermique : présentation clinique

- ❑ HTA :
Céphalées, malaise, rétinopathie
HTA maligne, encéphalopathie, convulsion, fièvre
Absente dans 10% des cas +++
- ❑ Protéinurie 0,5 g/24h, hématurie rare
Insuffisance rénale (dialyse=25-50%)
- ❑ Oedème pulmonaire
- ❑ MAT (formes normotensives) : 40% des cas
Hémolyse mécanique (schizocytes)
Thrombopénie



Diagnostic difficile si la sclérodermie systémique n'est pas (re)connue (20% des cas)

CRS : tableau clinico-biologique (n=91)

Caractéristique	
Age CRS (moy)	53 ans
Délai ScS-CRS (moy)	3,3 ans
HTA	78 (85%)
Encéphalopathie HTA	53 (58%)
Insuffisance rénale	91 (100%)
Créatininémie (moy)	452 μ Mol/L
Oligo-anurie	26 (28%)
Dialyse	49 (54%)
MAT	51 (56%)
Protéinurie	50/73 (68%)
Hématurie	27/65 (41%)
Hb moy	9,6 g/dL

Formes diffuses, anti-ARN polymérase III +

	SRC N=91	No SRC N=427	p	OR (95% CI)
ScS diffuse	86%	34%	0.001	14.6 (4.1-52.1)
Insuffisance cardiaque	46%	3%	0.0039	6.7 (1.8-24.4)
Péricardite	38%	9%	0.02	4 (1.2-13.5)
Arthralgies	72%	55%	0.0186	4.2 (1.2-13.8)
AC anti-RNA pol. III	28%	6%	0.028	-
AC anti-centromères	3%	28%	0.001	-
AC anti-topo 1	31%	31%	0.97	-

Facteurs prédictifs d'une crise rénale

- Atteinte cutanée diffuse
- Fibrose cutanée d'évolution rapide
- Sclérodermie évoluant depuis moins de 4 ans
- AC anti-ARN polymérase III +
- Corticothérapie récente à dose élevée

- Anémie récente
- Atteinte cardiaque récente, épanchement péricardique, insuffisance cardiaque

- Traitement par ciclosporine dans les 3 mois précédents

- HLA-DRB1*0407 et *1304

CRS et corticoïdes (n=50)

- Pendant les six mois précédant la crise rénale, 30 (61%) des malades avaient reçu des corticoïdes (dose moyenne maximale de corticoïdes de 48 ± 25 mg/j).

- Odds-ratios associés à la survenue d'une crise rénale en cas de prescription de corticoïdes :
 - dans les 3 mois précédents = 24,1 (95% IC: 3,0-193,8)
 - dans le mois précédent = 17,4 (95% IC: 2,1-144.0)

CRS et corticoïdes

	SRC N=91	No SRC N=427	p	OR (95% CI)
Corticothérapie (antécédent)	70%	36%	0,0079	4,9 (1,5-16,3)
Corticothérapie orale (au diagnostic de CRS)	56%	36%	0,001	-
Dose maximale (moy)	29 mg/j	4 mg/j	<0.001	-
Corticothérapie IV	15%	1,5%	<0.001	-

PBR

- Non indispensable...
- Indispensable si présentation «atypique»

CRS : atteinte des artères de petit et moyen calibre

- Atteinte des artères interlobulaires et arquées.
- Prolifération myo-intimale, aspect en « bulbe d'oignon ».
- Thromboses des artérioles.
- Ischémie, thrombose, nécrose glomérulaire (parois plissées, chambre urinaire large)

CRS : atteinte des artères de petit et moyen calibre

- ❑ Hyperplasie de l'intima
- ❑ Prolifération endothéliale
- ❑ Prolifération CMLV
- ❑ Occlusion vasculaire

→ Ischémie glomérulaire → hyperréninémie +++



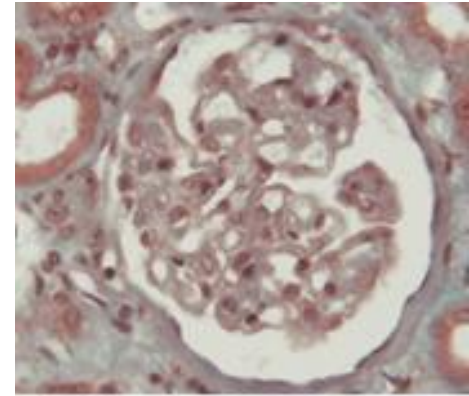
HTA

Insuffisance rénale oligo-anurique

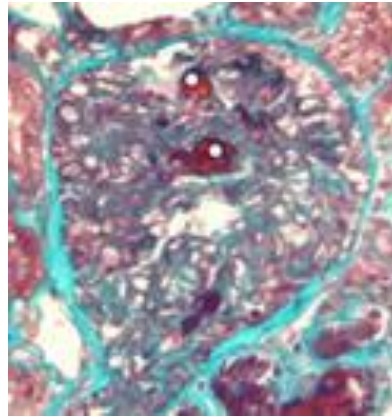
Microangiopathie thrombotique (MAT)

CRS : lésions glomérulaires

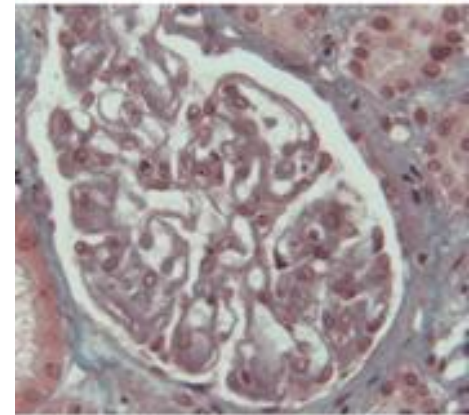
Epaissement pariétal capillaire glomérulaire 6/14



Mésangiolyse 3/14



Thrombi fibrineux 3/14



Hypertrophie appareil juxta-glomérulaire 5/14

Ischémie glomérulaire 12/14

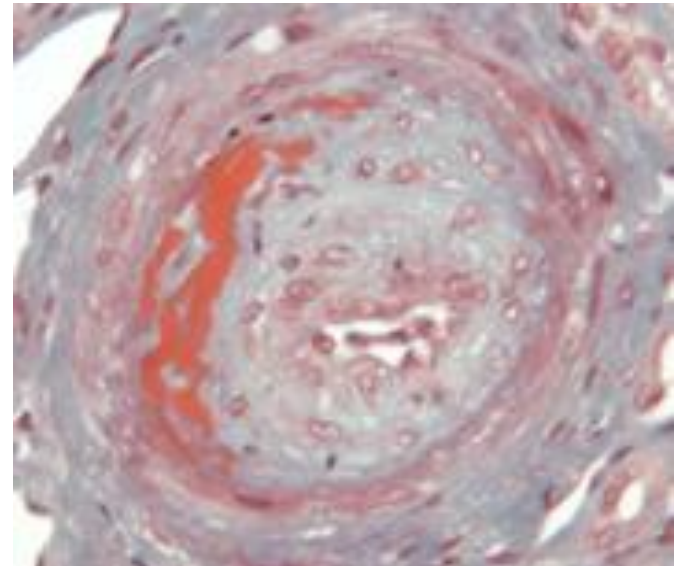
CRS : lésions vasculaires

Petits vaisseaux

- ❑ Intima épaissie, occlusion mucoïde de la lumière 13/14
- ❑ Prolifération intimale en bulbe d'oignon 13/14
- ❑ Nécrose fibrinoïde 3/14
- ❑ Thrombi fibrineux 4/14

Moyens vaisseaux

- ❑ Epaissement intimal fibreux

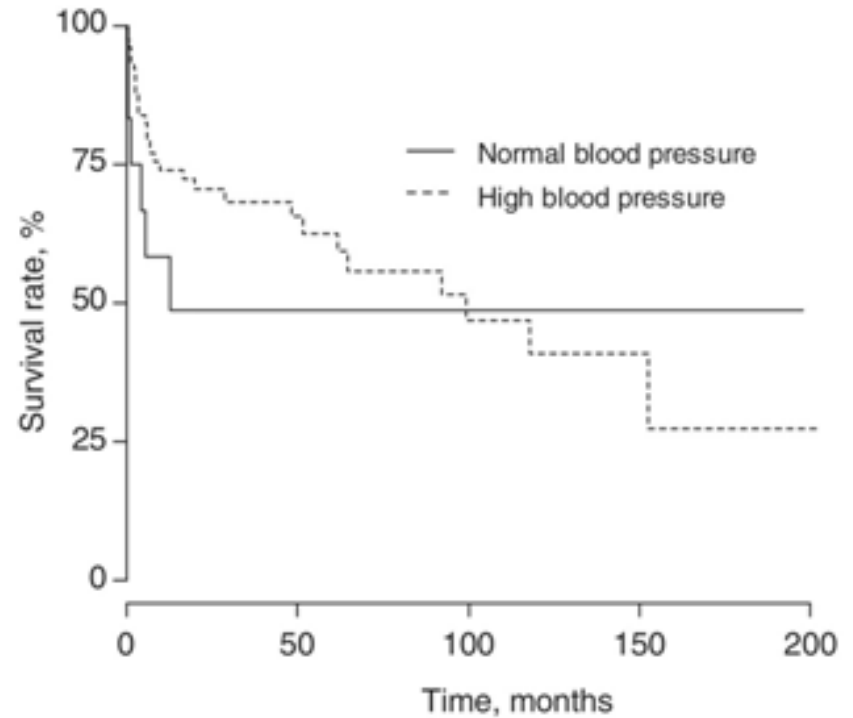
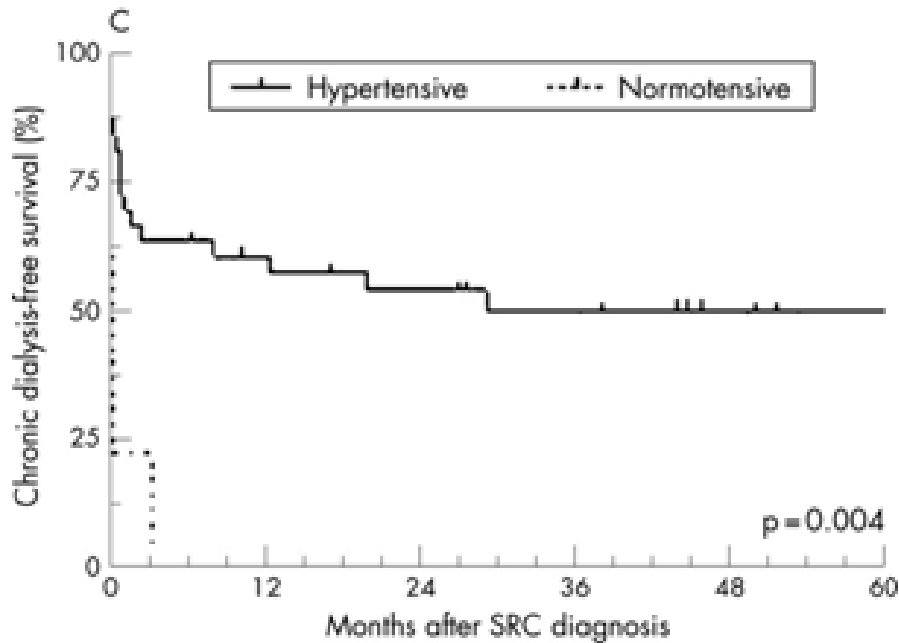


CRS : facteurs de mauvais pronostic

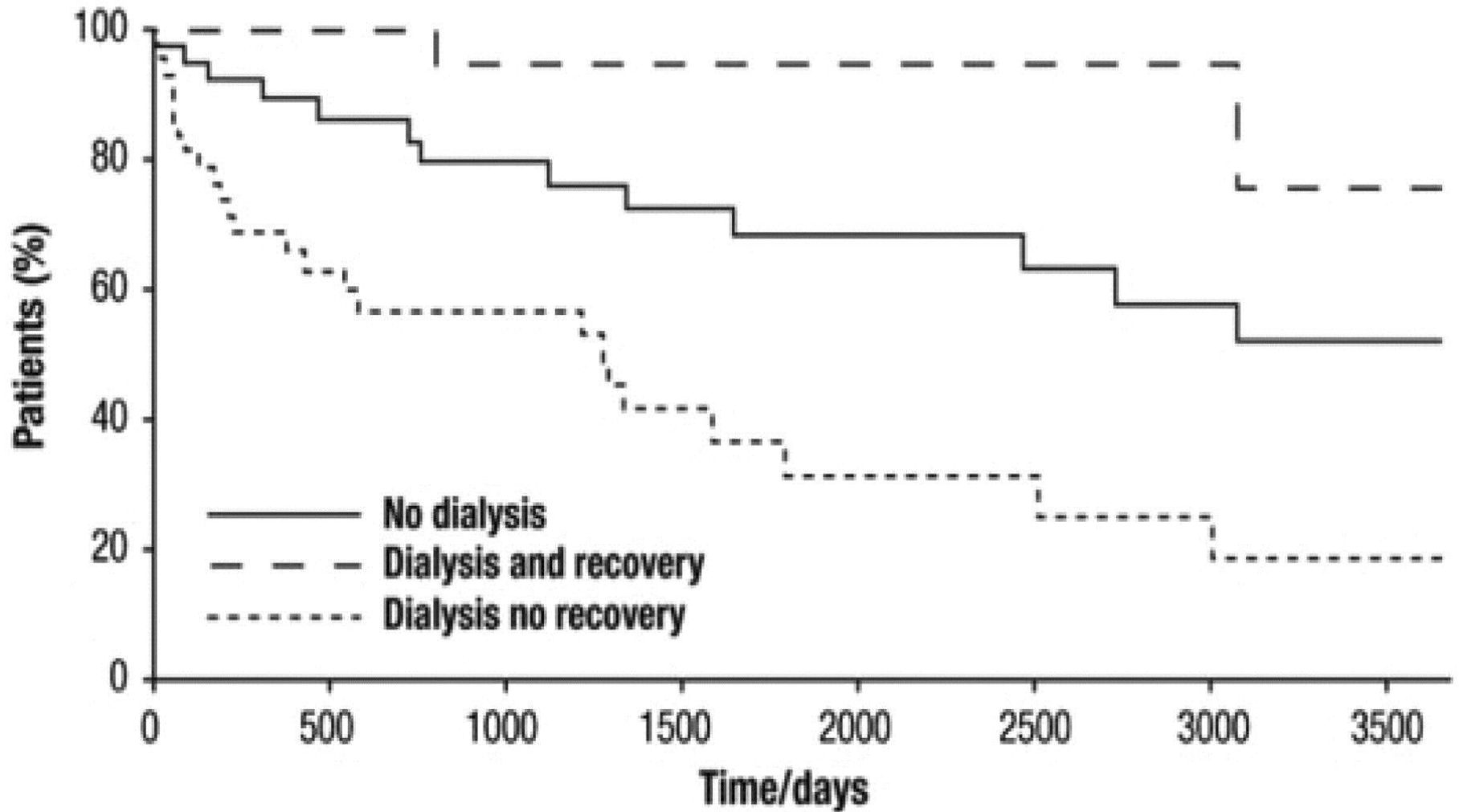
- Sexe masculin
- Age > 50 ans
- HTA non contrôlée les 3 premiers jours ou absence d'HTA
- Score de Rodnan ≥ 20
- Atteinte cardiaque
- Créatininémie > 270 $\mu\text{Mol/L}$ à la mise sous IEC

Survie des CRS

50-70% à 5 ans



Survie après CRS



Expérience F vs GB

Teixeira L, Ann Rheum Dis 2008

Penn H, Q J Med 2007

Etude	Multicentrique	Monocentrique
Période	1979-2003	1990-2005
n SSc	50	110
Age moyen (ans)	53	53
% SSc diffuses	86%	78%
% Survie à 5 ans	69%	59%
% IEC curatif	94%	98%
% IEC préventif	20%	16%
Corticoïdes=FDR	Oui	Non
% Sevrage dialyse	16% (9 mois en moy)	23% (jusqu'à 3 ans)

Comment prévenir la CRS ?

❑ **Auto-surveillance TA**

❑ **Epargne des corticoïdes**

Faible dose, < 15 mg/j :

PID, ScS oedemateuse

Polyarthrite, Péricardite

Forte dose, > 30 mg/j :

Péricardite avec tamponnade

Myosite

❑ **IEC ?**

CRS : Principes du traitement

HTA

Sclérodémie systémique diffuse précoce



Captopril 6,25 à 12,5 mg/8h, jusqu'à 50 mg x 3/j



Résultats insuffisants à 72h : continuer IEC + inhibiteur calcique



**Résultats insuffisants : continuer IEC et inhibiteur calcique
+ α - β bloquant (et/ou minoxidil) par voie parentérale**



Insuffisance rénale : dialyse précoce



**Continuer IEC
maintenir TA normale (120-140/70-90 mmHg)**



**Si amélioration de la fonction rénale, sevrage de la dialyse.
Si non, après 2 ans, envisager une transplantation rénale.**

Autres traitements proposés

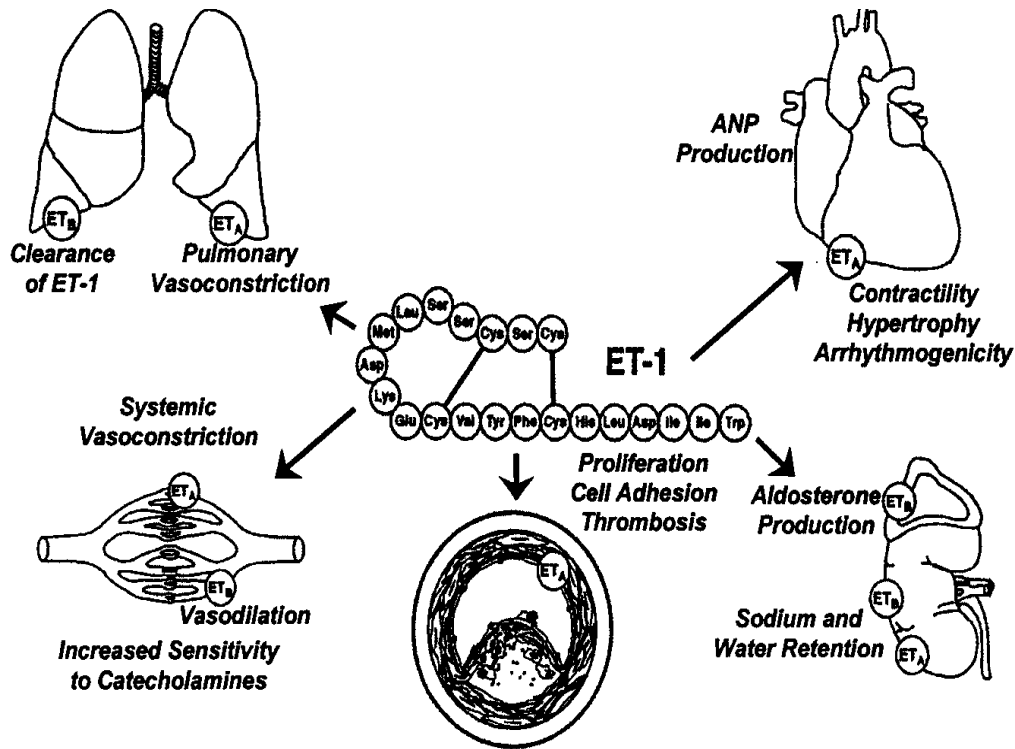
ARA II ?

Iloprost ?

Plasmaphèreses ?

Inhibiteur des récepteurs de l'ET-1 (bosentan) ?

CRS : rôle de l'endothéline-1 ?



❑ Puissant vasoconstricteur

❑ Action sur :

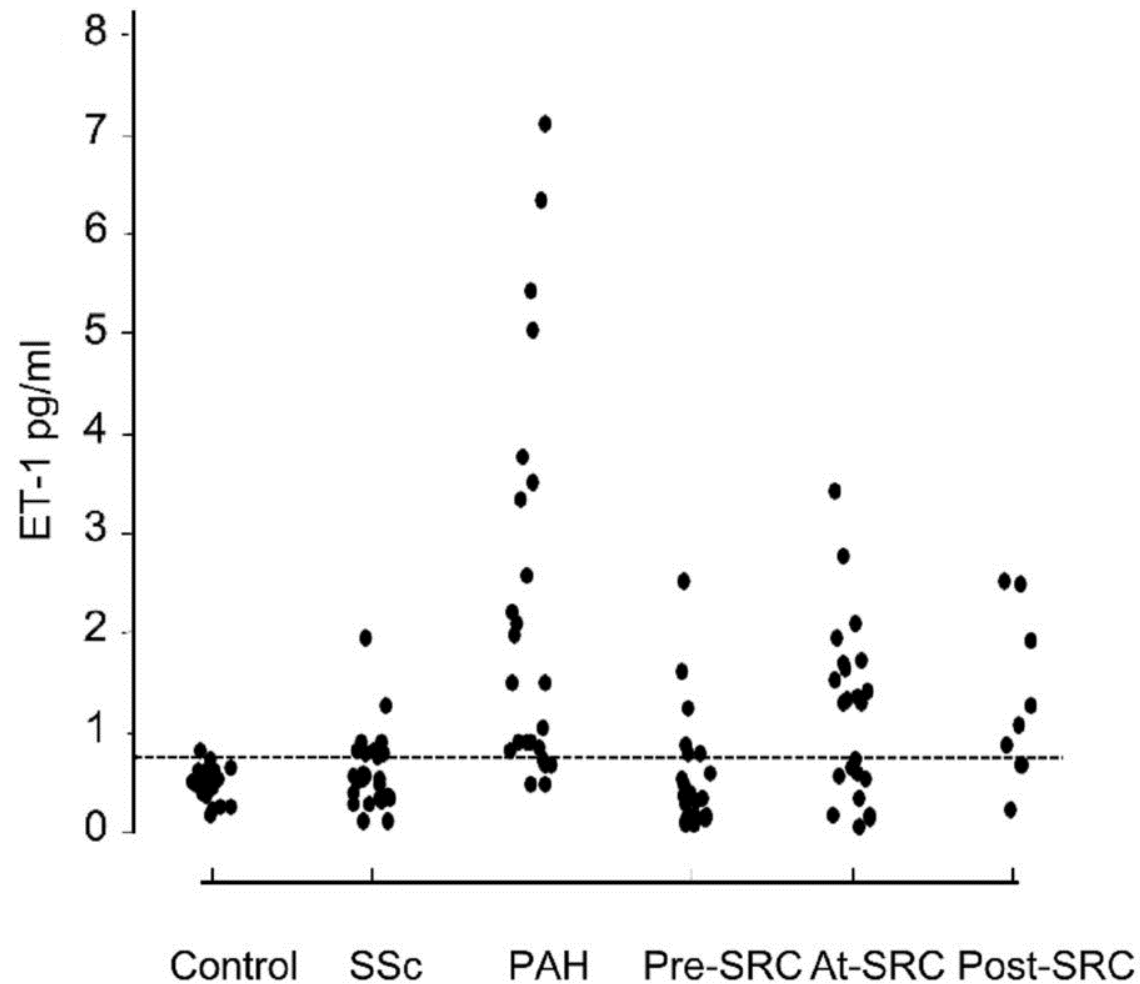
Prolifération cellulaire

Fibrose

Inflammation

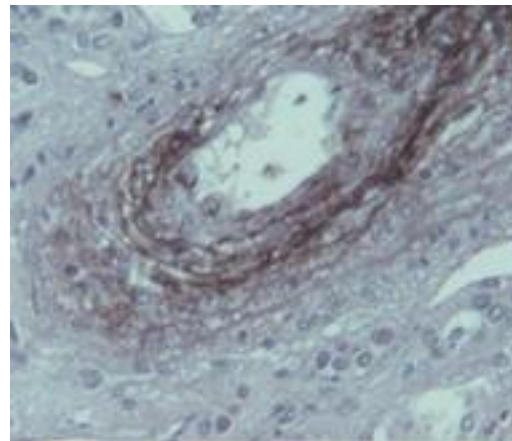
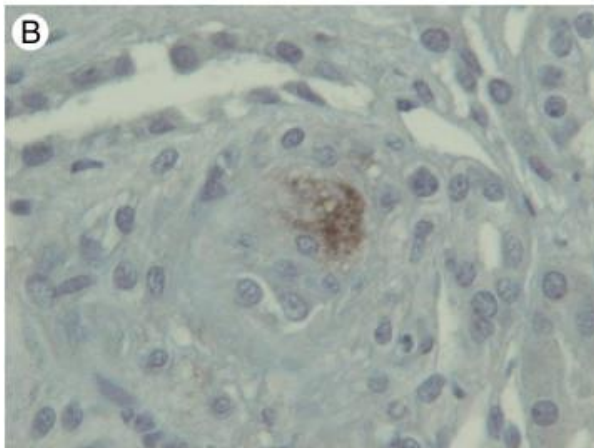
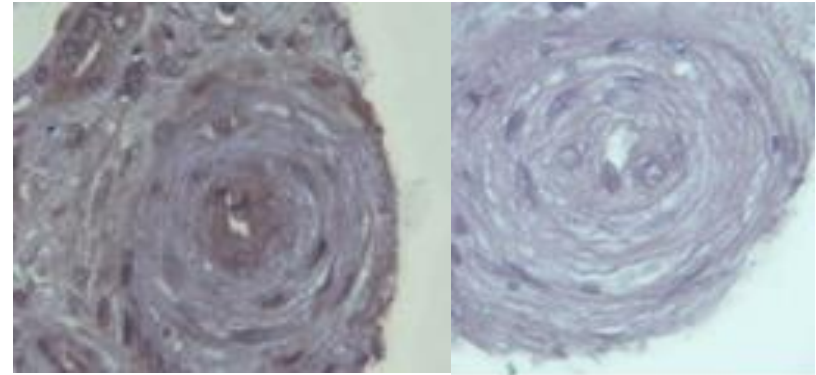
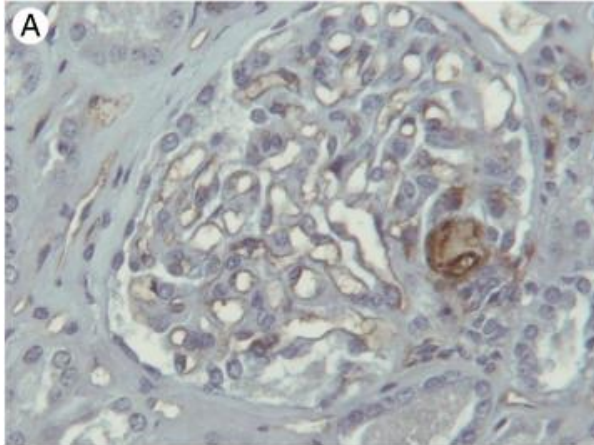
Activation neurohormonale

CRS : faut-il cibler la voie de l'ET-1 ?



Immuno-marquage anti-ET-1

Contôle, AC anti-ET1 -



- ET-1+
- ETR-A +
- ETR-B ++

Protocole ScS ReinBo

Critères d'inclusion :

Age \geq 18 ans

ScS selon critères ACR/Leroy-Medsger

CRS

Consentement éclairé

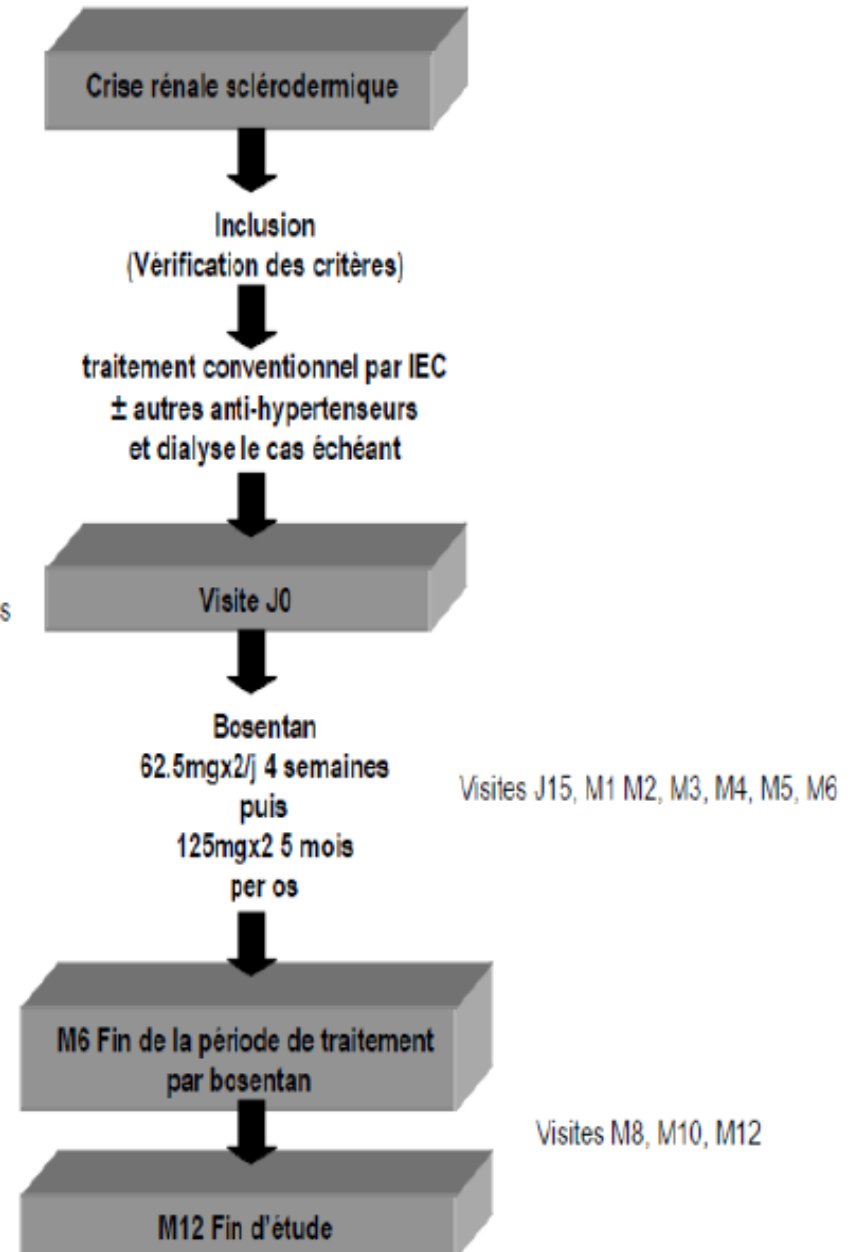
Biopsie rénale si possible
Au cours des premières semaines

Critère de jugement principal :

DFG M6 M12

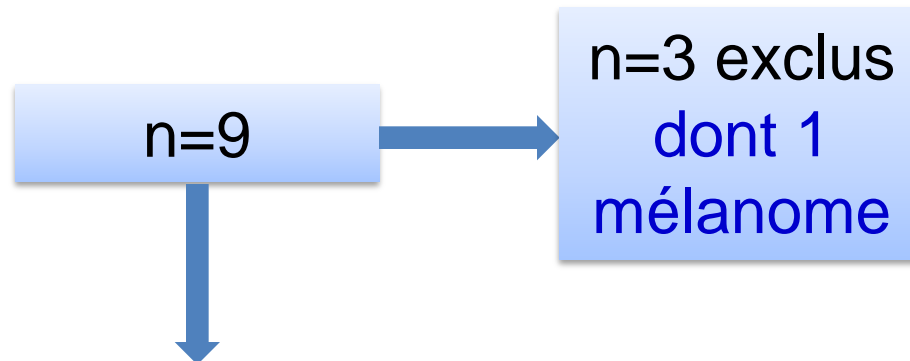
Survie globale M6 M12

Survie sans dialyse M6 M12



Etude BIRD-1

Bosentan In Renal Disease-1



IEC

Bosentan dans les 6 semaines du diagnostic de CRS

Arrêt du bosentan à J20 n=1, à J35 (n=1)

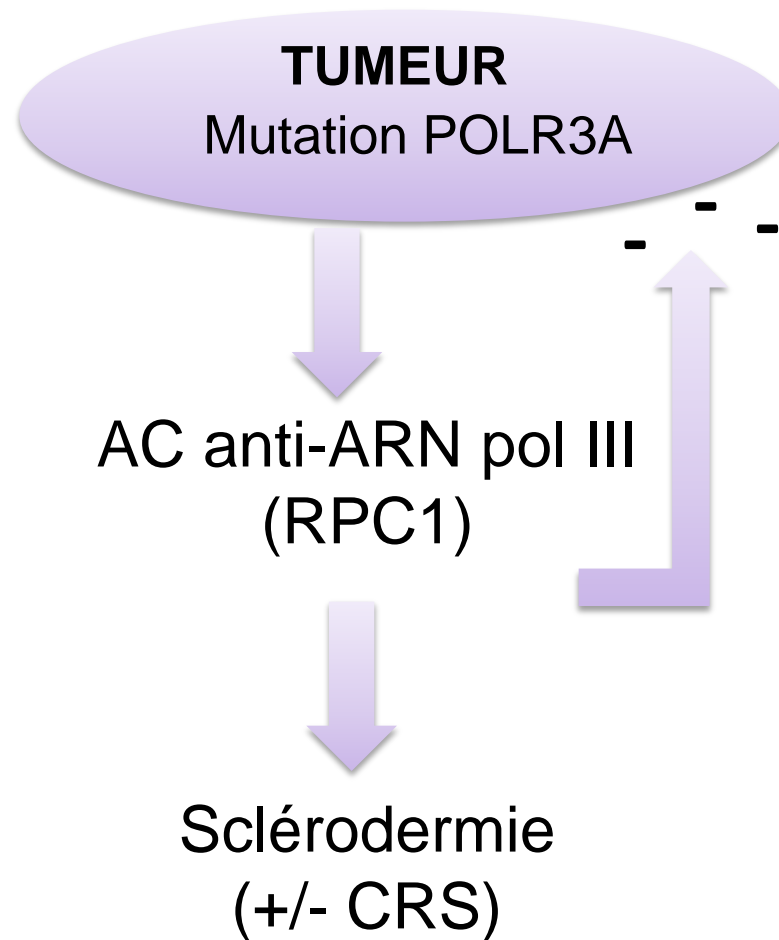
Dialysé à 1 an : 2/5 (40%)

DFG médian à 1 an : 72 ml/min

Mortalité à 1 an : 1/6 (16%)

25/49 (51%)
41 ml/min
6/49 (12%)
**Cohorte
historique**

ScS anti-ARN pol III et cancer



Conclusion

- ❑ La CRS est rare, mais reste grave, avec une mortalité non négligeable.
- ❑ Elle survient surtout en cas de forme diffuse, récente, à AC anti ARN polymérase III, et peut révéler un cancer.
- ❑ Le dogme reste d'éviter la prednisone > 15 mg/j.
- ❑ Les IEC sont indispensables en curatif.