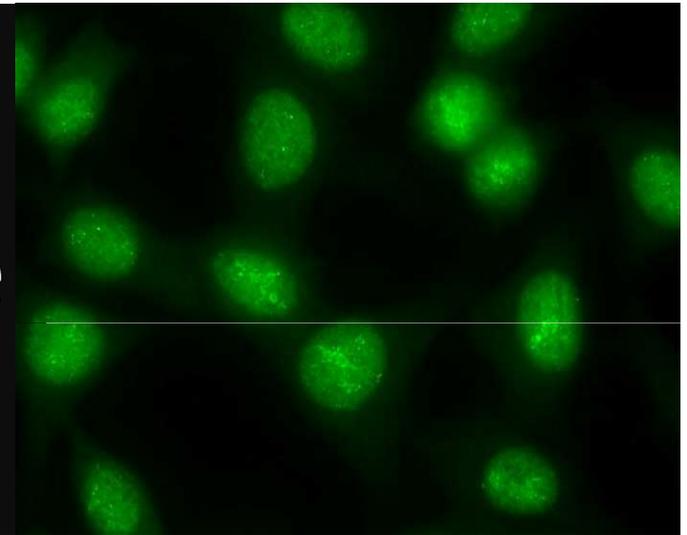




# Crise rénale sclérodermique

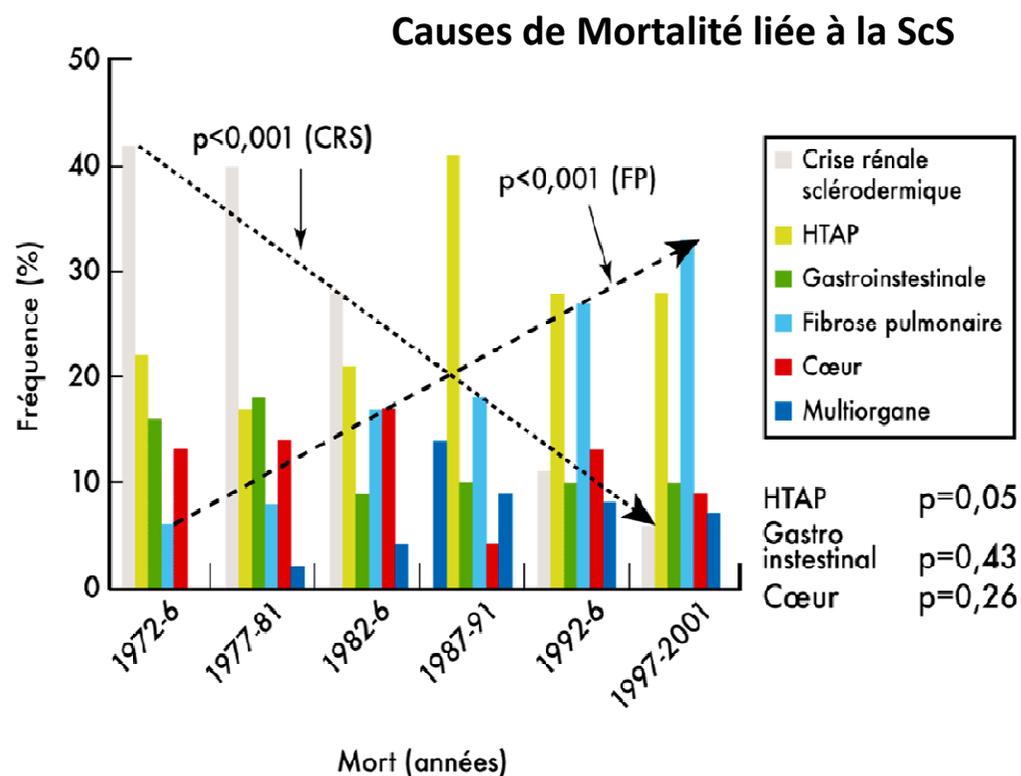


Dr Alice BEREZNE

SMHP  
20 mai 2016

# Epidémiologie

- Complication rare mais redoutée au cours de la ScS
- Elle a été associée à une forte morbi mortalité
- Deux périodes:
  - Avant les IEC: < 10% de survie à 1 an
  - Après les IEC: 65% de survie à 5 ans



# Prévalence de la CRS

- Prévalence de la CRS
  - Données européennes
    - 2 à 5% des sclérodermies toutes formes confondues
    - 10% des formes diffuses
  - Données récentes Meta analyse sur 21 908 patients
    - 4 % des sclérodermies toutes formes confondues
    - 7 à 9 % des formes diffuses
    - 0,5 à 0,6% des formes limitées
- Aucune données d'incidence
- Formes normotensives 10%
- Formes Inaugurales 20 %

Walker UA *et al*, Ann Rheum Dis, 2007

Turk M *et al*, J Rheumatol, 2016

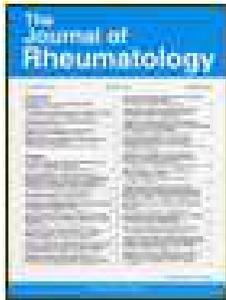
Denton C *et al*, QJMed 201

Cozzi *et al*, Nephrol Dial Transplant 2012

Steen VD *et al*, Ann Intern Me, 1990

Steen VD *et al*, Rheum Dis Clin North Am, 2003

Steen VD *et al*, Ann rheum Dis, 2007



# The Frequency of Scleroderma Renal Crisis over Time: A Metaanalysis

Matthew Turk and Janet E. Pope

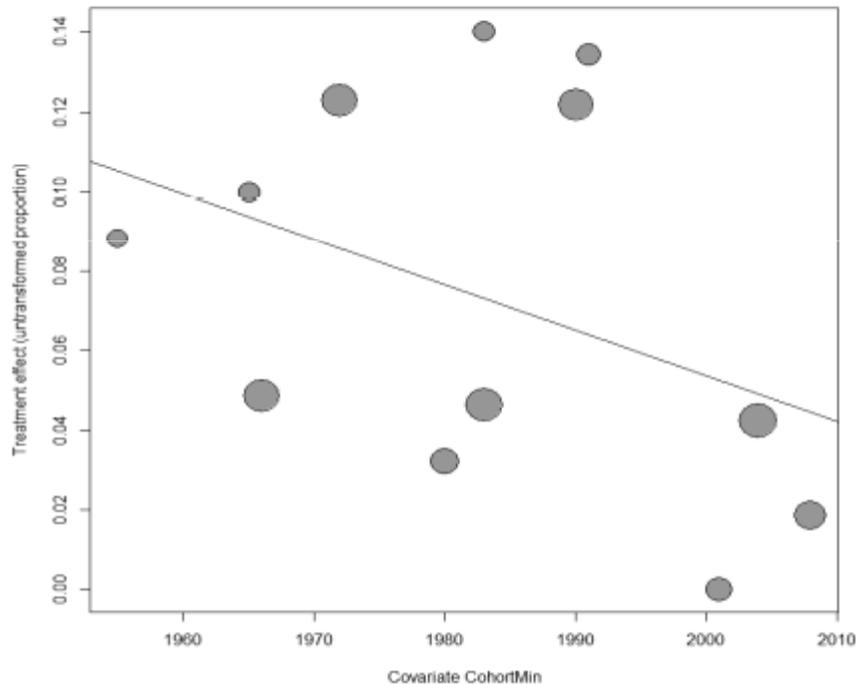


Figure 2. Meta-regression for associations between the rates of SRC in dcSSc and publication year. The frequency of SRC in dcSSc is decreasing over time, but not significantly ( $p = 0.16$ ). SRC: scleroderma renal crisis; dcSSc: diffuse cutaneous systemic sclerosis.

- Pas de différence de prévalence en fonction du temps et de l'année de publication

- Réduction non significative de la prévalence des CRS des forme diffuses de ScS ( $p=0,16$ )

-Zones de plus forte prévalence

USA

Australie

Grande Bretagne

# Définition de la CRS

**En présence d'une forme diffuse ou limitée de ScS  
1 et/ou 2**

1. HTA sévère d'emblée et/ou d'aggravation progressive > 150/85mmHg obtenue à deux reprises minimum en 24H, sans autre explication que la ScS

2. Une Insuffisance rénale rapidement progressive, parfois oligo-anurique, sans autre explication que la ScS

## **Facteurs associés pouvant corroborer le diagnostic si tableau atypique:**

1. Anémie hémolytique mécanique
2. Rétinopathie hypertensive
3. Surcharge hydrosodée voir œdème pulmonaire
4. Oligurie ou anurie
5. Anomalies évocatrices à la biopsie rénale

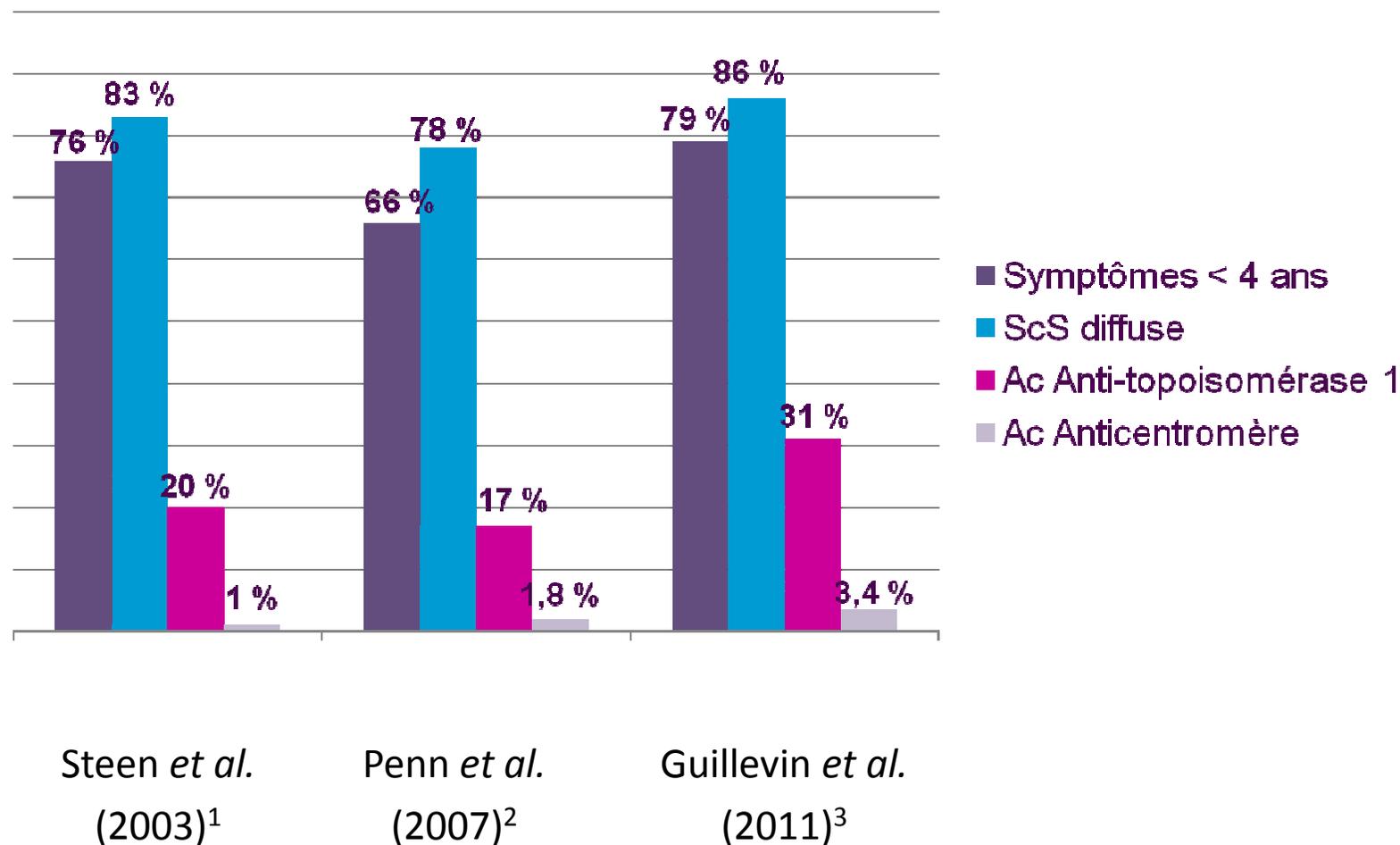
## **Facteurs pouvant corroborer le diagnostic si la CRS inaugurale (Sclérodémie non connue) :**

1. Signes cliniques systémiques pouvant faire évoquer une ScS devant une HTA maligne
  - Raynaud, doigts boudinés,...
  - Arthralgies, Frictions tendineuses, canal carpien,...

2. AAN positifs dont Anti-RNA Pol III

Steen VD, *et al. Ann Intern Med* 1990;113:352-7  
Steen VD, *et al Clin Exp Rheumatol* 2003;21:S29-31

# Principales manifestations cliniques et biologiques

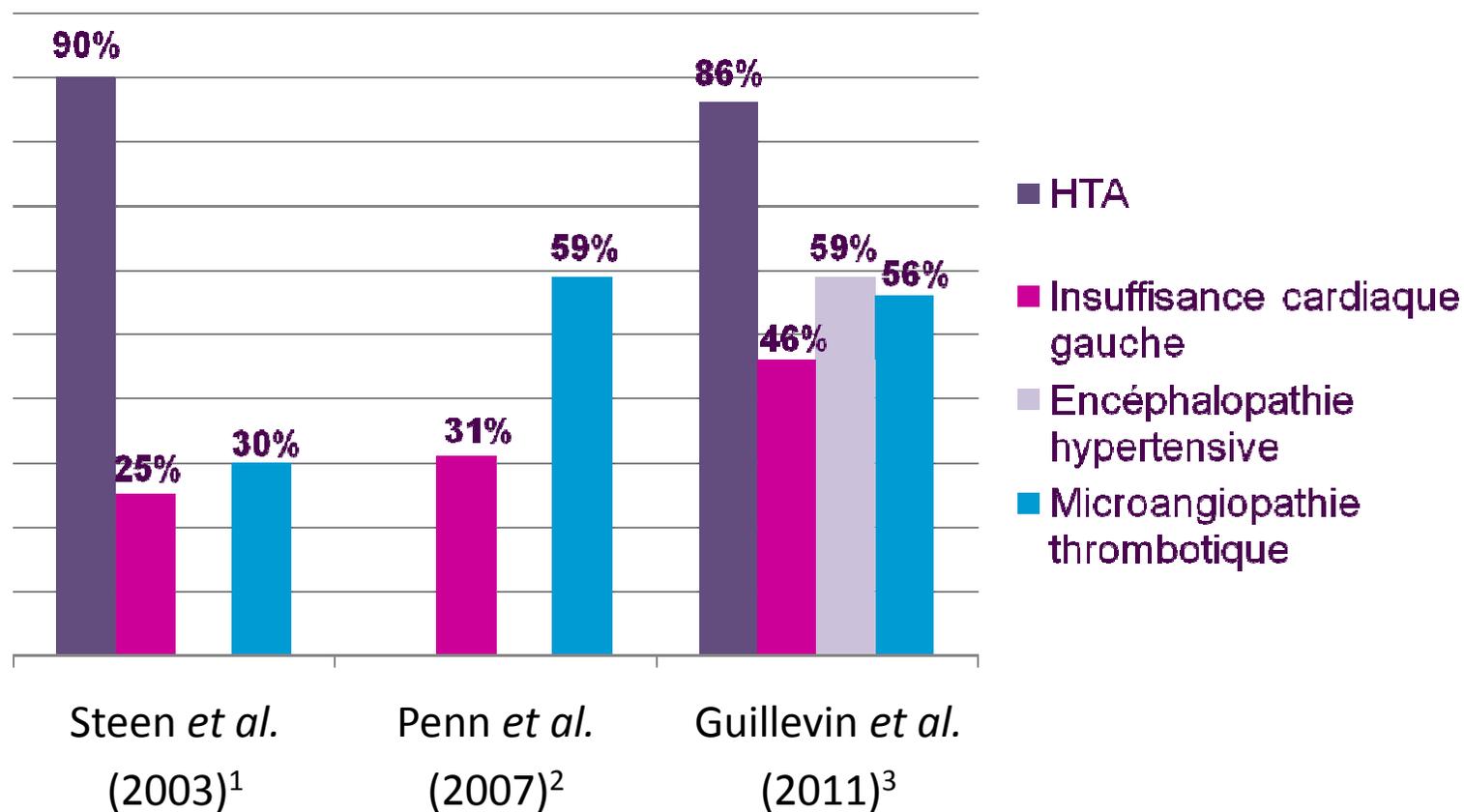


<sup>1</sup> Steen VD et al. *Rheum Dis Clin North Am* 2003

<sup>2</sup> Penn H et al. *QJM* 2007

<sup>3</sup> Guillevin L et al. *Rheumatology* 2012

# Principales manifestations cliniques et biologiques



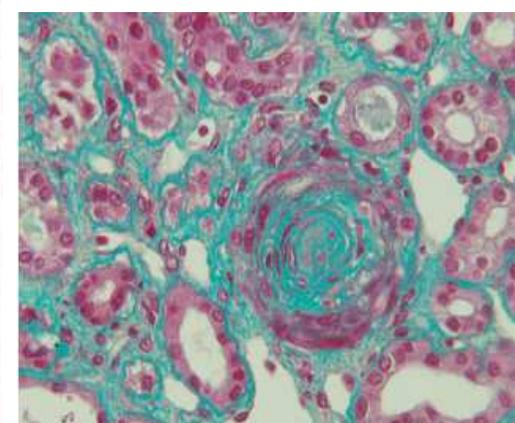
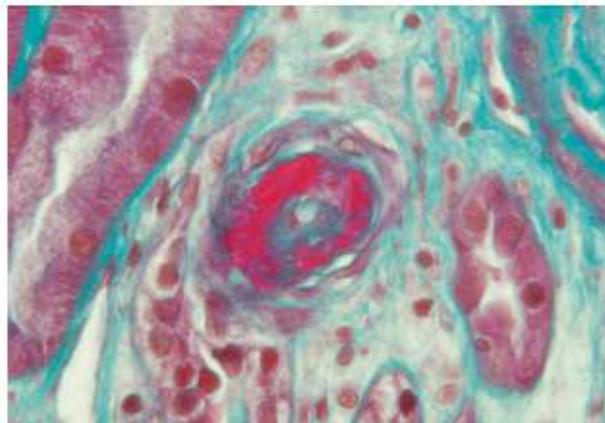
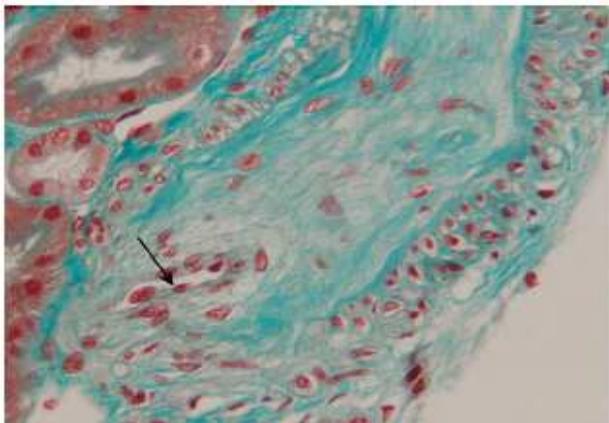
<sup>1</sup> Steen VD et al. *Rheum Dis Clin North Am* 2003

<sup>2</sup> Penn H et al. *QJM* 2007

<sup>3</sup> Guillevin L et al. *Rheumatology* 2012

# Biopsie rénale

- Lésions proches de celles de l'HTA maligne
- épaissement important de l'intima par un tissu conjonctif d'aspect mucoïde
- prolifération de cellules myoépithéliales donnant l'aspect en « bulbe d'oignon »
- La prolifération myointimale peut conduire à la thrombose
- Distinction avec les autres causes d'HTA maligne:
  - Fibrose adventitielle et périadventitielle
  - Atteinte prédominante des artères interlobulaires et des artères arquées





# Nouvelles approches génétiques

- Haplotype HLA-DRB1 \* 0407 (p= 0,013) et DRB1\* 1304 (p=0,018)<sup>1</sup>
- Implication de gène de la région du complément et d'autres gènes comme EphA5, GRIA3, HECW2 et CTNND2<sup>2</sup>

Similitude avec les aSHU?

- Polymorphisme dans le gène de l'ET-1 et des récepteurs A de l'ET-1 et risque accru de CRS

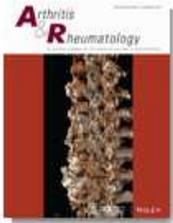
1 Nguyen B et al, Arthritis Rheum 2011

2 Guerra S et a, Rheumatol 2014

3 Fonseca C et al, Arthritis Rheum 2006

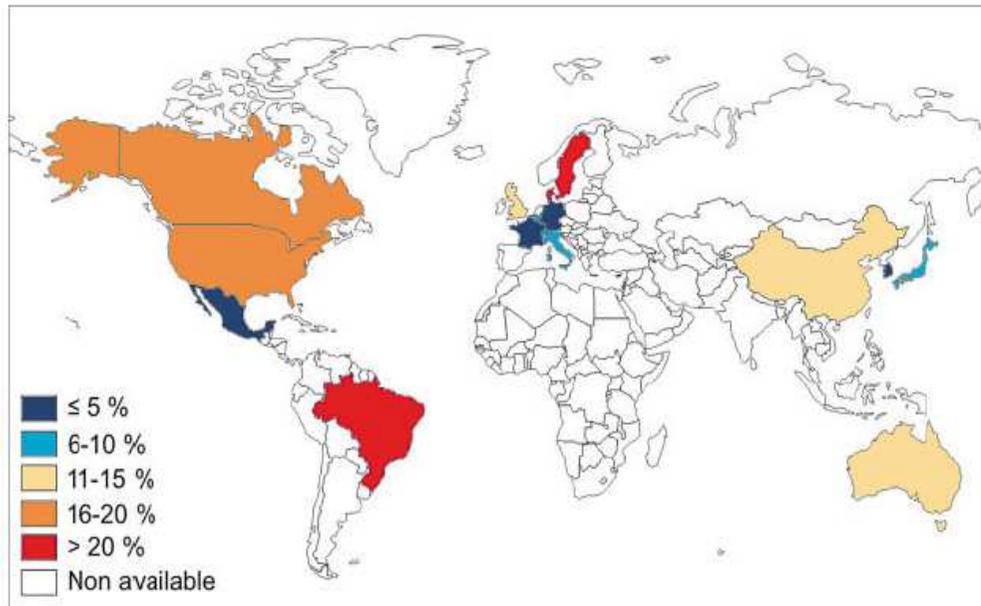
# Nouvelles approches immunologiques

- Ac anti récepteur 1 à l'Angiotensine II
- Ac anti-récepteur A de l'ET-1
  - Sont déjà impliqués dans certaines maladies rénales
  - Rôle pathogène potentiel dans les complications vasculaires de la ScS
- Anti-RNA polymérase III
  - Mécanisme spécifique d'action inconnue
  - Facteur de risque de développer une CRS



## Prevalence of Anti-RNA Polymerase III Antibodies in Systemic Sclerosis. New Data From a French Cohort and a Systematic Review and Meta-Analysis

- Prévalence globale de 11% (**95% CI 8-14%**)
- Grande hétérogénéité selon les études
  - background génétique (correlation des anti-RNA pol III et certains haplotypes HLA de classe I)
  - et/ou des facteurs environnementaux



<b>14 % North America</b>	<b>(95% CI 8–21)</b>
<b>7% Asia</b>	<b>(95% CI 5–9)</b>
<b>9% Europe</b>	<b>(95% CI 6–13)</b>
<b>15 % Oceania</b>	<b>(95% CI 12–1)</b>
<b>41% Afrique du sud</b>	<b>(95% CI 31–52)</b>

# RNA polymérase III sont associés à

- La crise rénale 24-33% développeront une CRS  
OR 6.4 (3.4–12.2) P < 0.001
- Un cancer concomitant à la ScS (+/- 2 ans)  
OR 5.08 (1.60,16.1)
- Atteinte cutanée diffuse
- Inversement corrélié au sexe féminin
- Atteinte cardiaque
- Atteinte articulaire

## Autres facteurs de risque identifiés pour la survenue de CRS

- Progression rapide de l'atteinte cutanée
- Durée d'évolution < 4 ans
- Évènement cardiaque récent :
  - péricardite
  - insuffisance ventriculaire gauche
- Anémie de survenue récente
- Traitement par prednisone > 15 mg/j dans les trois mois précédents

# Exposition aux corticoïdes

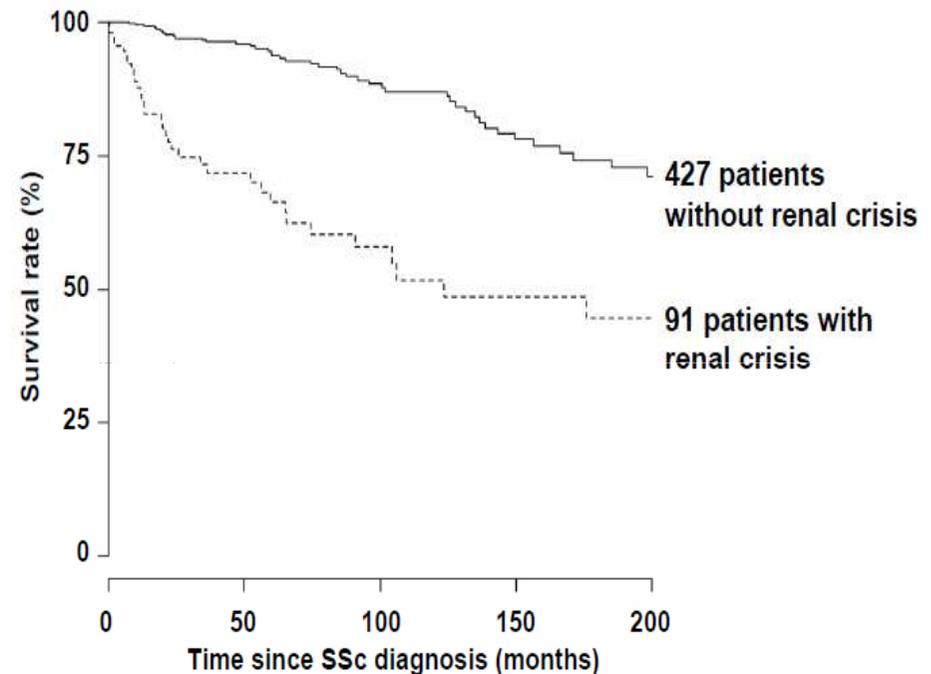
- Patients exposés aux corticoïdes cumulent le plus de facteurs de risques
- Mécanismes possibles
  - Altération de la fonction endothéliale
  - Inhibition de la production de prostacycline
  - augmenter l'activité du système renine angiotensine
- Deux études cas-contrôles retrouvent plus fréquemment une corticothérapie > 15 mg/j dans les 3 à 6 mois précédant une CRS:
  - Steen *et al* : 36 % des patients avec CRS vs 12 % sans CRS (OR 4,37)
  - Guillevin *et al* : 70 % des patients avec CRS vs 36,5 % sans CRS (OR 4,98)

# Corticoïdes et crise rénale

- Étude rétrospective Italienne (410 ScS)
  - Risque de CRS lié à la prise de cortisone OR 1,015 [1,004-1.026],  $p=0,006$
  - Augmentation du risque de CRS de 1,5 % par mg/j consommé dans le trimestre avant CRS
- International scleroderma renal crisis survey (75 CRS)
  - Pour chaque milligramme de prednisone, le risque de décès augmente de 4% [1,04, 1,02- 1,07,  $P <0,01$ ]

# Pronostic de la CRS

- Mortalité reste de 20-35% à 1 an et de 30-40% à 5 ans
- Dépendance à la dialyse dans 40-55% des cas
- Facteurs de mauvais pronostic
  - Formes normotensives
  - Insuffisance ventriculaire gauche



Steen VD et al. *Rheum Dis Clin North Am* 2003  
Penn H et al. *QJM* 2007  
Guillevin L et al. *Rheumatology* 2012  
Steen VD, et al *Clin Exp Rheumatol* 2003  
Batal I et al. *Hum Pathol.* 2009  
Lynch B, et al *Rheumatology* 2014

# Pronostic de la CRS

- Mortalité reste de 20-35% à 1 an et de 30-40% à 5 ans
- Dépendance à la dialyse dans 40-55% des cas
- Facteurs de mauvais pronostic
  - Formes normotensives
  - Insuffisance ventriculaire gauche
  
  - Sexe masculin
  - Age > 50 ans
  - Délai de plus de 3 jours pour contrôler la PA
  - Créat > 270  $\mu\text{mol/l}$  à l'introduction des IEC
  
  - Critères histologiques ?
  - Anti-RNAPloymérase III ?
    - Les patients anti-RNA pol III positifs
    - + souvent dialysés à la phase précoce
    - meilleur pronostic rénal ( $p=0,01$ ) et pronostic vital ( $p=0,003$ )

*Steen VD et al. Rheum Dis Clin North Am 2003*

*Penn H et al. QJM 2007*

*Guillevin L et al. Rheumatology 2012*

*Steen VD, et al Clin Exp Rheumatol 2003*

*Batal I et al. Hum Pathol. 2009*

*Lynch B, et al Rheumatology 2014*

# Traitement

Diagnostic de crise rénale sclérodermique



Débuter le captopril entre 6,25 et 12,5 mg x 3/j, puis augmenter jusqu'à 50 mg x 3/j



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



Résultats insuffisants : continuer l'IEC et l'inhibiteur calcique  
et ajouter un central ou  $\alpha$ - $\beta$ -bloquant



Insuffisance rénale : dialyse précoce



Continuer l'IEC, maintenir la pression artérielle normale (120-140/70-90 mmHg)

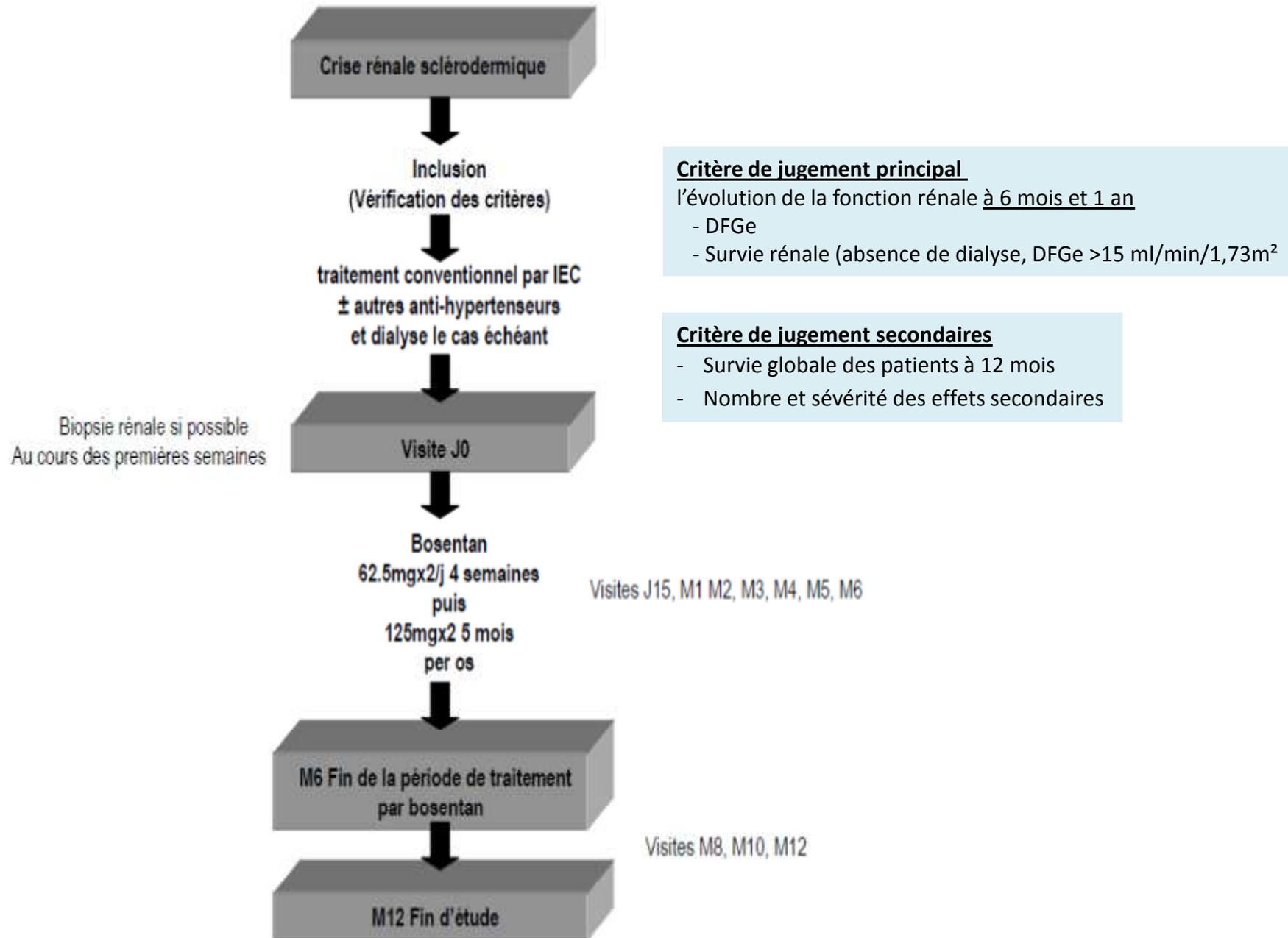


Si amélioration de la fonction rénale : sevrage de la dialyse  
Sinon, après 2 ans : envisager une transplantation rénale

# Perspective thérapeutiques

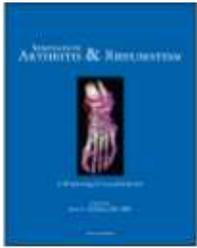
- BIRD-1 clinical trial ouvert, prospectif
  - 6 patients traités 6 mois par Bosentan
  - 1 décès
  - Bonne tolérance du traitement
  - Comparaison groupe contrôle
    - Survie globale et rénale identique
    - Tendence à une amélioration des chiffres de créatinine supérieure sous Bosentan

# PHRC ScS REINBO étude en ouvert, prospective, multicentrique



# Traitement préventif par IEC

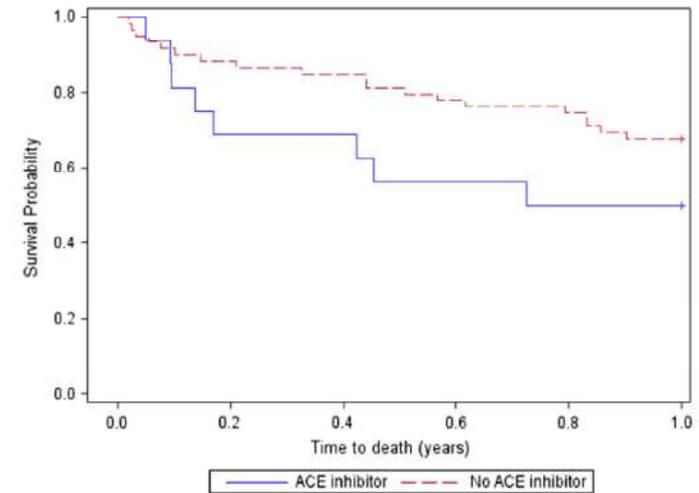
- Études rétrospectives de CRS
  - Patients exposés aux IEC moins bon pronostic
  - Plus de dialyse chronique
  - Plus de formes normotensives
- Etude prospective internationale
  - Pronostic des CRS avec exposition antérieure aux IEC
  - Comparaison aux CRS sans exposition antérieure aux IEC



## Exposure to ACE inhibitors prior to the onset of scleroderma renal crisis Results from the International Scleroderma Renal Crisis Survey

Marie Hudson et al , *Semin Arthritis and Rheum* 2014;**43**:666-672

- 75 cas incidents de CRS
- 70 hypertensives et 5 normotensives
- 21% ont été antérieurement exposés aux IEC
  - Raynaud, HTA, néphropathie chronique
  - moins de corticoïdes 9,2mg Vs 18 mg/j
  - Plus âgés
  - Plus de formes normotensives 13% vs 5%
- 36% de décès à 1 an et 25% de dialysés à 1 an
- Exposition antérieure à un IEC expose à un sur risque de mortalité  
HR 2.42, [1.02,5.75],  $p < 0.05$  en analyse primaire  
HR 2.17, [0.88,5.33],  $p = 0.09$  (NS) après ajustement HTA/cortisone



# Conclusion

- Complication rare mais redoutée au cours de la ScS
- Forte morbi mortalité
- Meilleure caractérisation des facteurs de risques
- Nouvelles pistes physiopathologiques
  - Identification gènes d'intérêt, d'auto-anticorps potentiellement pathogènes
- Besoin d'études longitudinales multicentriques et internationales