

Insuffisance rénale aiguë d'origine glomérulaire

Alexandre Karras

CUEN IRA – 4 Février 2018



UNIVERSITÉ
PARIS
DESCARTES

HEGP-3



Les différents tableaux cliniques

1. Syndrome de Glomérulonéphrite Rapidement Progressive (GNRP)

- **INSUFFISANCE RENALE** d'aggravation rapide
- **HEMATURIE**, micro- ou (plus rarement) macroscopique
- **PROTEINURIE** de débit modéré (<1-2 g/24h)
- Pression artérielle normale ou peu élevée

Les signes extra-rénaux (généraux, ORL, pulmonaires, cutané-articulaires sont souvent au premier plan, mais peuvent parfois être absents +++)

Révèle essentiellement un vascularite rénale

Les différents tableaux cliniques

1. **Syndrome de Glomérulonéphrite Rapidement Progressive (GNRP)**

2. **Syndrome Néphritique Aigu**

- **INSUFFISANCE RENALE** d'installation rapide avec oligurie
- **HEMATURIE**, micro- ou macroscopique ("bouillon sale")
- **PROTEINURIE** de débit souvent néphrotique (>3g/24l)
- **HYPERTENSION ARTERIELLE** parfois maligne

Révèle les GNA post-inf, les cryo, les GNMP/GNC3

Les différents tableaux cliniques

1. **Syndrome de Glomérulonéphrite Rapidement Progressive (GNRP)**

2. **Syndrome Néphritique Aigu**

3. **Syndrome Néphrotique Sévère avec IRA**

- **PROTEINURIE** de rang néphrotique (>3g/24h), hypoalbuminémie
- **INSUFFISANCE RENALE** d'installation subaigue
- Hématurie microscopique inconstante
- Pression artérielle souvent normale, OMI parfois absents

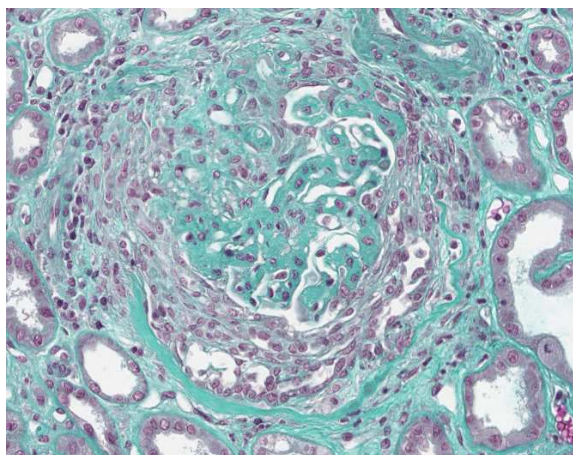
Révèle les HSF avec collapsus glomérulaire

Les différents tableaux cliniques

1. Syndrome de Glomérulonéphrite Rapidement Progressive (GNRP)
2. Syndrome Néphritique Aigu
3. Syndrome Néphrotique Sévère avec IRA
4. **Syndrome glomérulaire avec tubulopathie associée**
 - Hématurie macroscopique lors d'une NIgA (cylindres hématiques)
 - Nécrose tubulaire aigue au cours d'un SN avec hypovolémie

La Glomérulonéphrite rapidement progressive

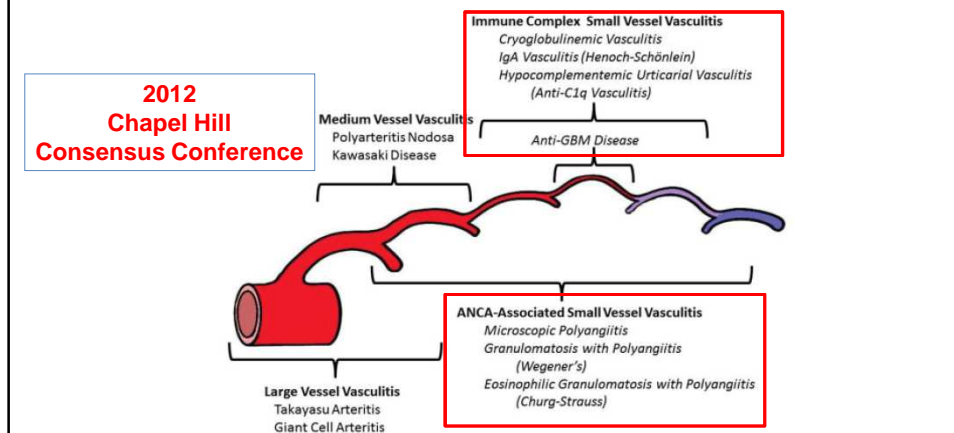
La lésion histologique : la prolifération extracapillaire
(croissant épithélial)



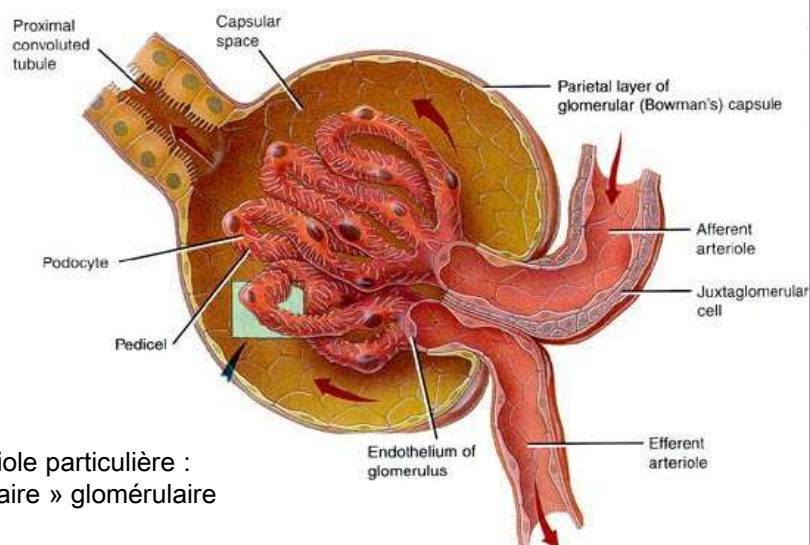
Il s'agit d'une réaction à la vascularite glomérulaire

Classification des vascularites

- La vascularite est définie par une inflammation touchant les parois vasculaires. Selon le calibre des vaisseaux touchés, on distingue plusieurs entités nosologiques.



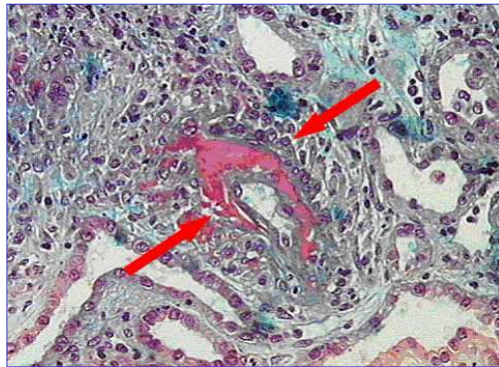
Vascularisation rénale



Une artériole particulière :
le « capillaire » glomérulaire

Vascularite rénale : l'atteinte des petits vaisseaux

1. L'atteinte des artérioles extraglomérulaires

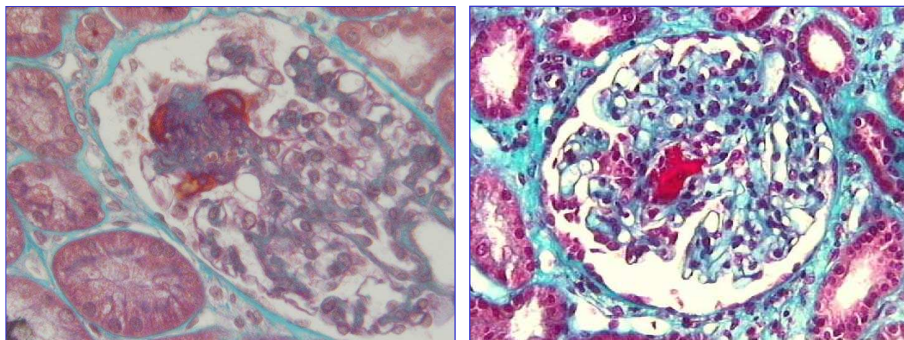


Nécrose fibrinoïde
Infiltrat à PNN/lymph
Oblitération lumière

Lésions d'angéite nécrosante « classique » sur les artères de petit calibre (interlobulaires) ou les artérioles

Vascularite rénale : l'atteinte des petits vaisseaux

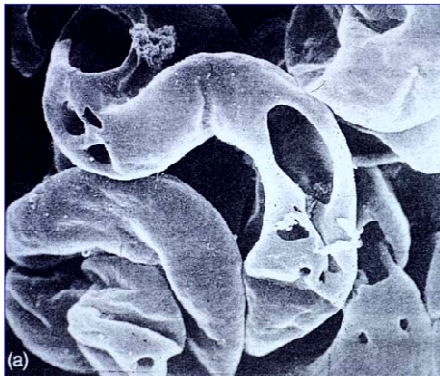
2. L'atteinte des artérioles glomérulaires



Nécrose fibrinoïde glomérulaire

Vascularite rénale : l'atteinte des petits vaisseaux

2. L'atteinte des artérioles glomérulaires



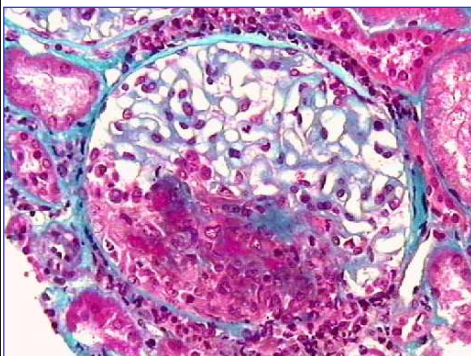
La rupture de la MBG, probablement par le biais de l'activation leucocytaire, conduit à la libération de médiateurs de l'inflammation qui vont agir sur les cellules épithéliales glomérulaires



Formation du croissant
(prolifération extracapillaire)

Vascularite rénale : l'atteinte des petits vaisseaux

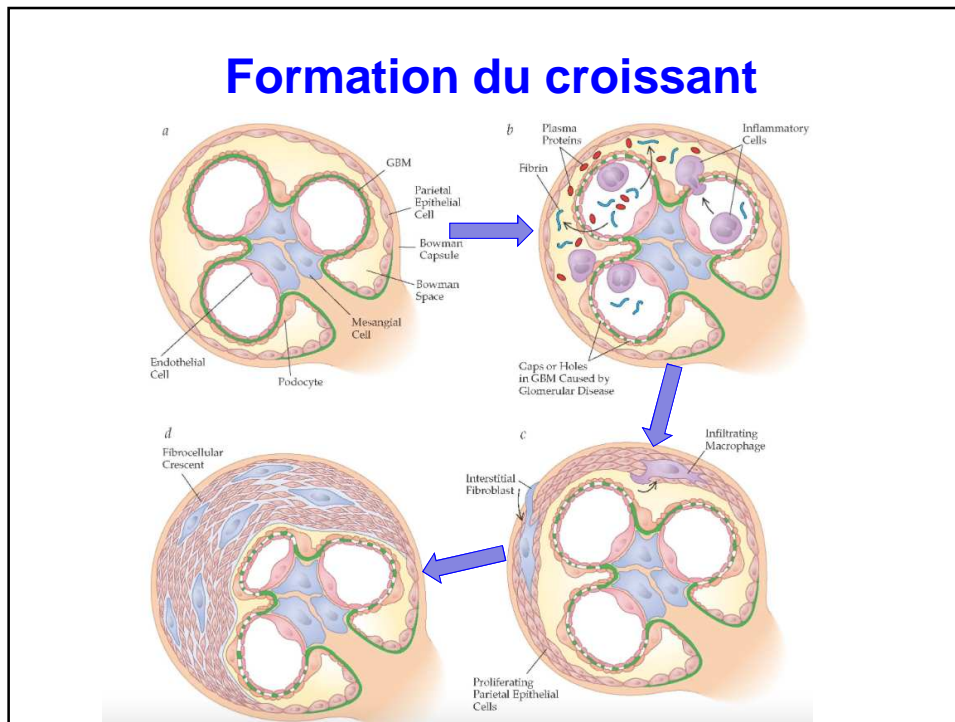
2. L'atteinte des artérioles glomérulaires



La rupture de la MBG, probablement par le biais de l'activation leucocytaire, conduit à la libération de médiateurs de l'inflammation qui vont agir sur les cellules épithéliales glomérulaires

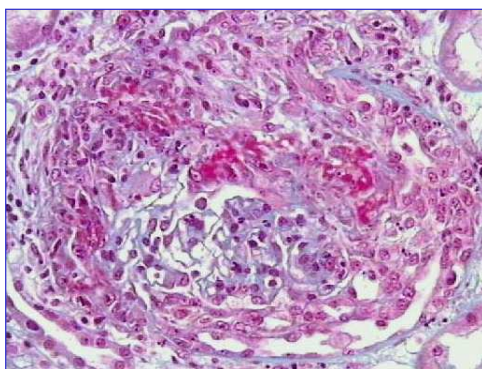


Formation du croissant
(prolifération extracapillaire)



Vascularite rénale : l'atteinte des petits vaisseaux

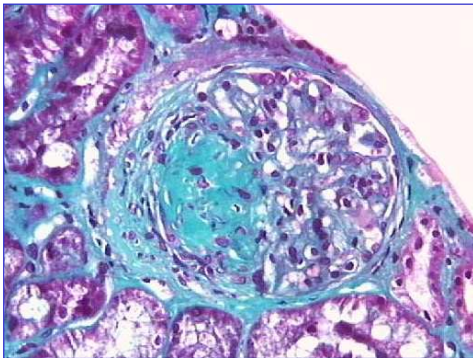
2. L'atteinte des artérioles glomérulaires



Le croissant peut
 -devenir circonférentiel,
 « étouffant » le foculus
 -conduire à la rupture
 de la capsule de Bowman

Vascularite rénale : l'atteinte des petits vaisseaux

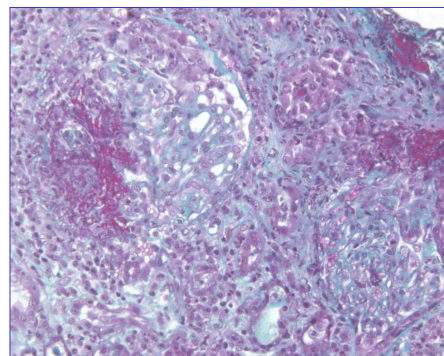
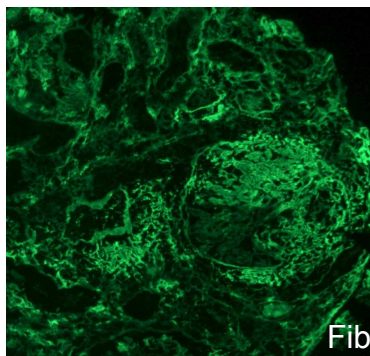
2. L'atteinte des artérols glomérulaires



- Le croissant peut
- devenir circonférentiel, « étouffant » le floculus
 - conduire à la rupture de la capsule de Bowman
 - rester localisé et aboutir à une cicatrice fibreuse (HSF ou croissant fibreux)

Vascularite rénale : l'atteinte des petits vaisseaux

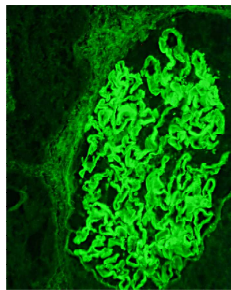
Le diagnostic étiologique devant une GN extracapillaire repose sur l'analyse des dépôts immuns en IF



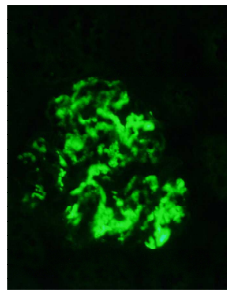
Vascularite rénale : l'atteinte des petits vaisseaux

Le diagnostic étiologique devant une GN extracapillaire repose sur l'analyse des dépôts immuns en IF

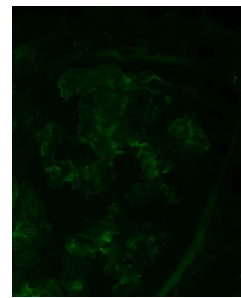
GN à Ac antiMGB
(Goodpasture)



GN à complexes immuns

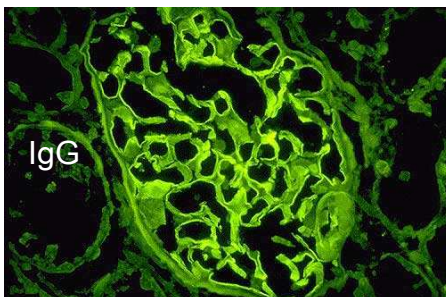


GN pauci-immune
(vascularites ANCA)



Maladie de Goodpasture = Vascularite à anticorps anti-Mb basale glomérulaire

Dépôts linéaires d'IgG

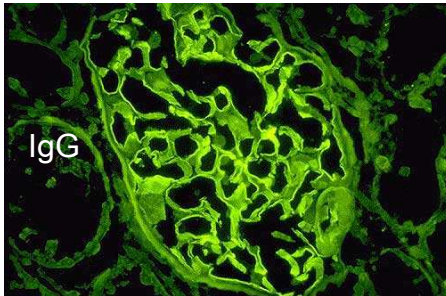


Clinique

GNRP « explosive »
Hémorragie intra-alvéolaire

Maladie de Goodpasture = Vascularite à anticorps anti-Mb basale glomérulaire

Dépôts linéaires d' IgG

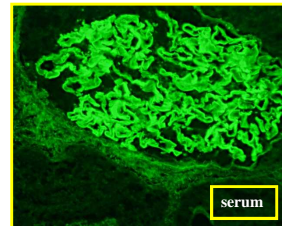


Clinique

GNRP « explosive »
Hémorragie intra-alvéolaire

Pronostic

Récupération rénale dans <10% des cas si creat >500

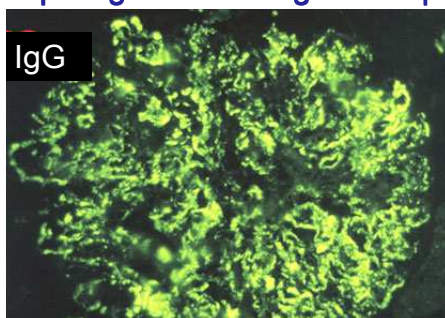


Biologie :

-Ac anti-MBG circulant
(chaîne $\alpha 3$ du collagène IV)
-Présence d'ANCA dans 30%

Vascularites à complexes immuns

Dépôts granuleux d'Ig et de Cp



Clinique

GNRP ou Sd néphritique aigu

Signes extrarénaux :
AEG, purpura, arthrite, hem digestive
neuropathie périphérique

Selon le type de dépôts

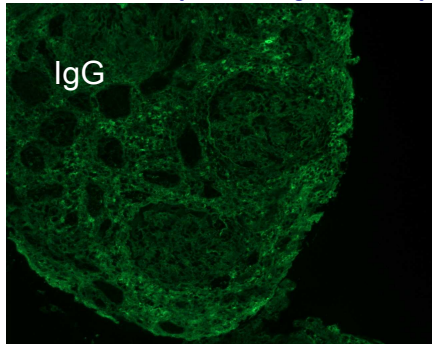
- GN post-infectieuse (C3++, humps)
- Cryoglobuline (IgM++)
- Purpura rhumatoïde (IgA+, C3)
- LED (C1q+, full-house GN)
- GNMP et GNC3

Biologie :

Complément (C3, C4, CH50)
FAN, antiDNA, cryoglobuline,
Facteur rhumatoïde, IEPP
C3Nef, antiCFH

Vascularites pauci-immunes = ANCA

Pas de dépôts d'Ig ni de Cp



Selon la clinique et le sous-type d'ANCA

- Wegener (GPA)
- Micro-polyangéite (MPA)
- Churg-Strauss (GPA)
- Formes rénales isolées

Biologie :

Ac anti-cytoplasme des PNN (ANCA)

- Type d'IF (c- ou p-)
- Cible Ag ELISA (PR3 ou MPO)

Clinique

GNRP

Signes extrarénaux :

AEG, purpura, arthrite, hem. intra-alvéolaire
neuropathie périphérique

Vascularites pauci-immunes = ANCA

Granulomatose avec polyangéite (GPA)
ex-Wegener

-cANCA anti-PR3

-granulomes histo

-atteintes prédominantes :
ORL +++, OPH
pulmonaire (nodules)
rénale ++

-Risque accru de rechutes

Polyangéite Microscopique (MPA)

-pANCA antiMPO (70%)
cANCA antiPR3

-atteintes prédominantes :
rénale +++
pulmonaire (fibrose++)
neuro

-Formes "rampantes"

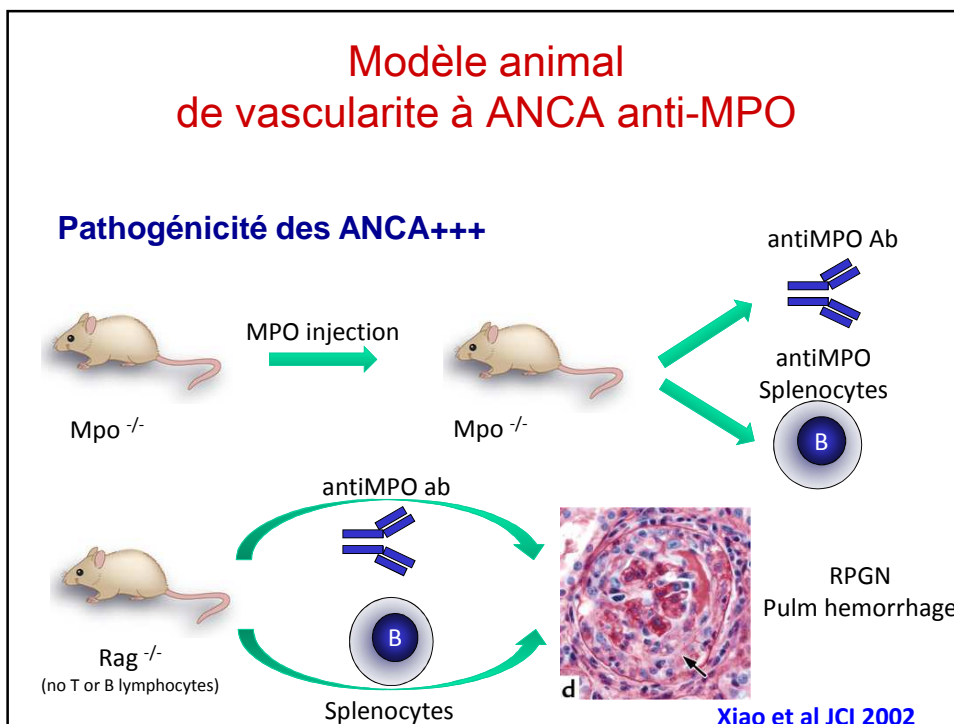
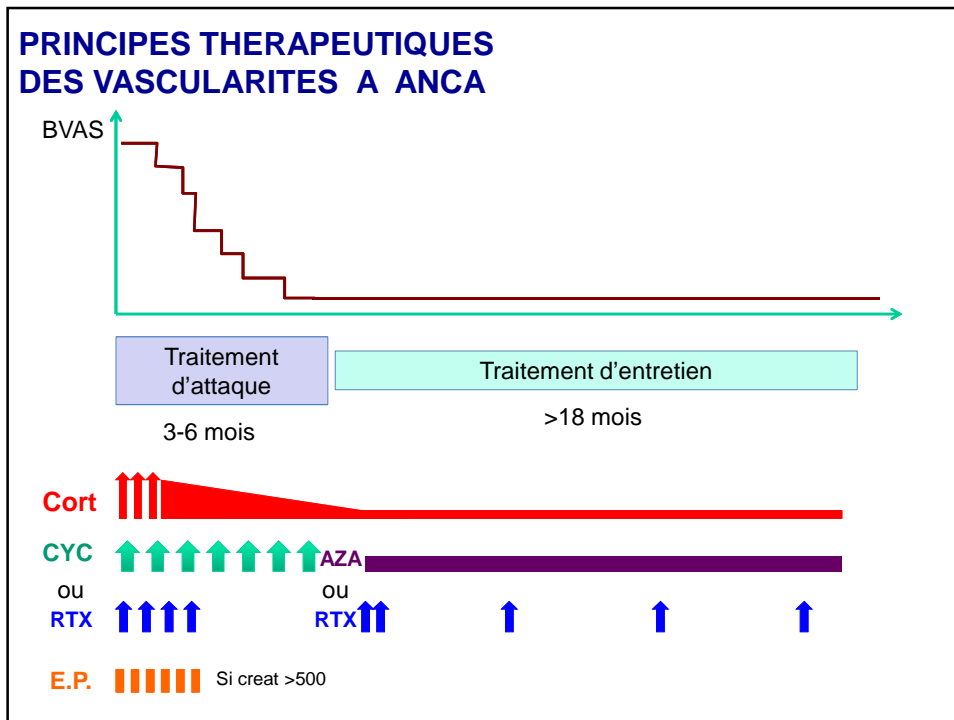
Granulomatose Eosinophilique avec polyangéite (EGPA)
ex-Churg&Strauss

-ANCA neg (50%)
ou pANCA antiMPO

-atteintes prédominantes :
pulmonaire (asthme)
ORL
cardiaques
neurologiques

-Cortico-dépendance +++

Prise en charge thérapeutique quasiment identique à ce jour



PRONOSTIC RENAL DES VASCULARITES A ANCA

Dépend de :
 -la précocité de la prise en charge
 -la sévérité initiale de l'IRA

Etude CYCAZAREM, Hauer, Kidney Int 2002

132 patients
 Inclus si creat initiale <500
 DFG moyen au diagnostic : 43 ml/min

Etude MEPEX, de Lind JASN 2007

69 patients
 Inclus si creat initiale >500

La creat initiale est le meilleur marqueur pronostique

PRONOSTIC RENAL DES VASCULARITES A ANCA

Dépend de :
 -la précocité de la prise en charge
 -la sévérité initiale de l'IRA
 -l'histologie rénale

```

graph TD
    A["≥50% globally sclerotic glomeruli"] -- YES --> B["Sclerotic class"]
    A -- NO --> C["≥50% normal glomeruli"]
    C -- YES --> D["Focal class"]
    C -- NO --> E["≥50% cellular crescents"]
    E -- YES --> F["Crescentic class"]
    E -- NO --> G["Mixed class"]
    
```

Groupe EUVAS
 Berden et al, J Am Soc Nephrol 2010

PRONOSTIC RENAL DES VASCULARITES A ANCA

Dépend de :

- la précocité de la prise en charge
- la sévérité initiale de l'IRA
- l'histologie rénale
- le sous-type d'ANCA

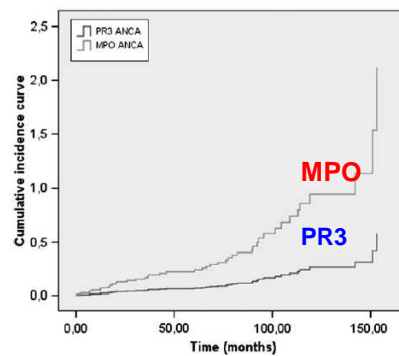
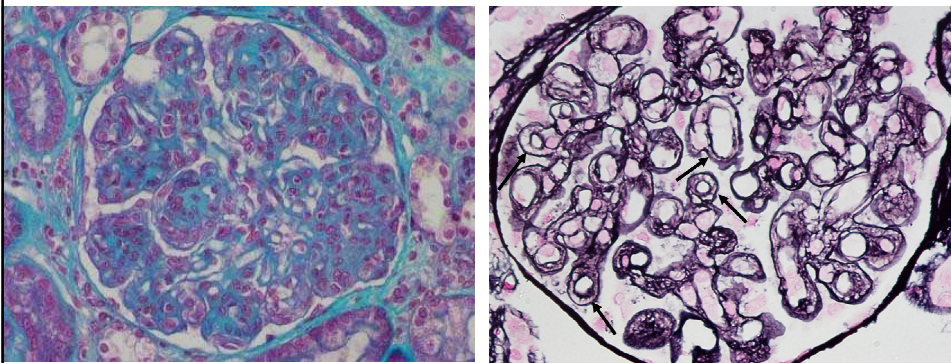


FIGURE 2: Cumulative incidence of Stage 4 K/DOQI-CKD, with death as a competing risk, according to ANCA serotype.

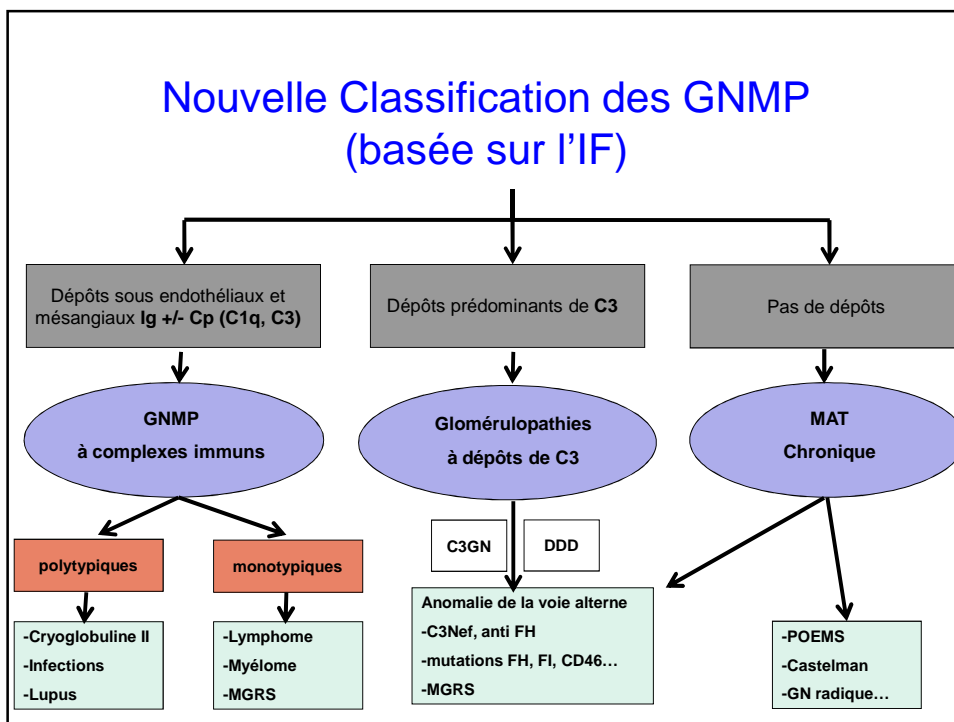
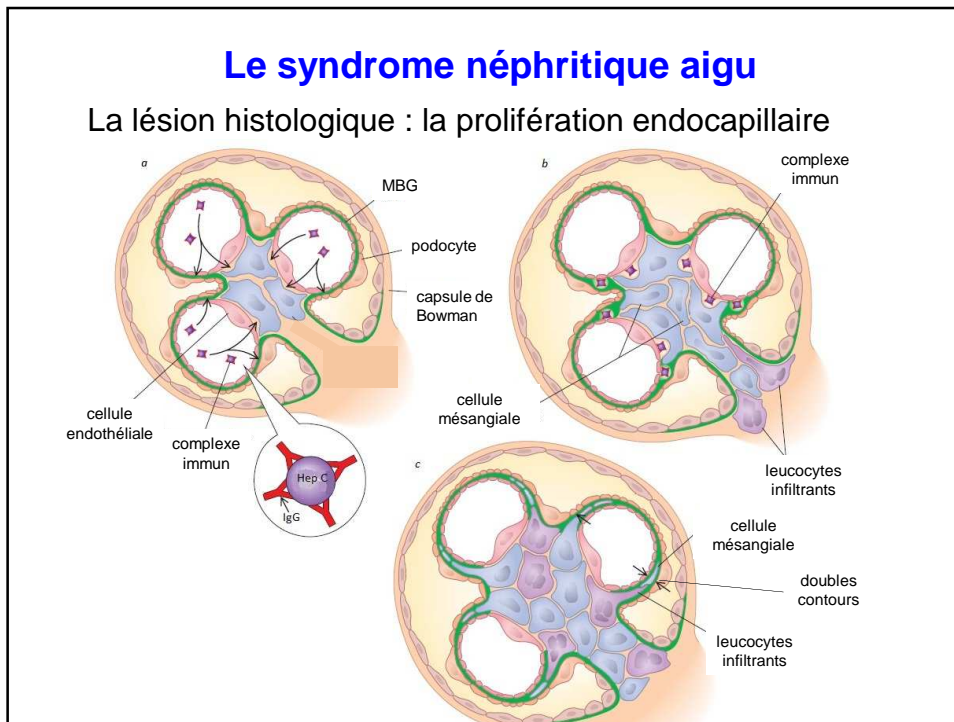
Quintana, NDT 2014

Le syndrome néphritique aigu

La lésion histologique : la prolifération endocapillaire
(secondaire à des dépôts immuns)



Avec parfois une prolifération extracapillaire associée

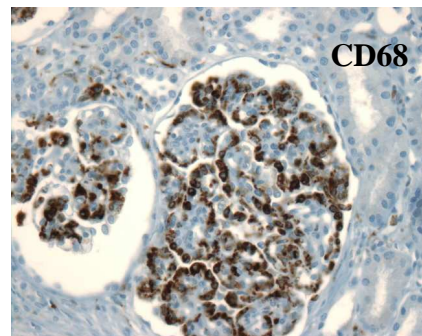
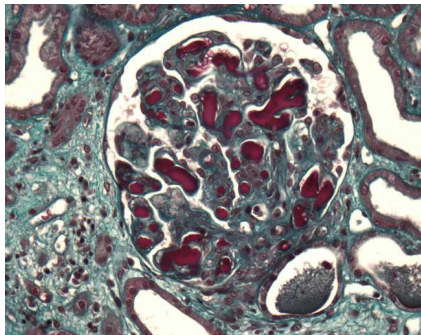


Cryoglobulinémies

Clinique

GNRP ou Sd néphritique aigu
HTA souvent sévère (voire avec MAT)
Signes extrarénaux :
AEG, purpura, arthrite, hem digestive
neuropathie périphérique

Histologie : GNMP avec
-thrombi capillaires
-infiltration macrophagique



Cryoglobulinémies

Clinique

GNRP ou Sd néphritique aigu
HTA souvent sévère (voire avec MAT)
Signes extrarénaux :
AEG, purpura, arthrite, hem digestive
neuropathie périphérique

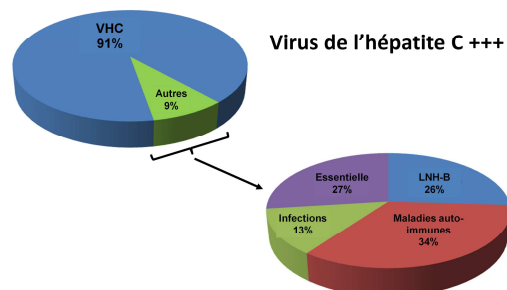
Histologie : GNMP avec
-thrombi capillaires
-infiltration macrophagique

Biologie :

↓ Complément (surtout C4, CH50)
Cryoglobuline (type 2 +++)
Facteur rhumatoïde

Etiologie :

Cryoglobulinémies mixtes

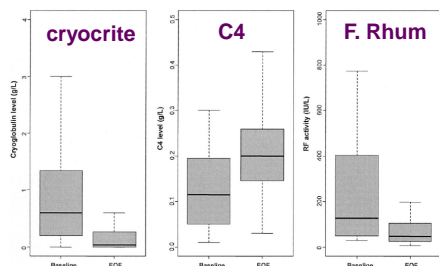


Saadoun, Arch Intern Med, 2006

Cryoglobulinémies

Traitement

1. Traitement de la cause : Infection, Hépatite C, lymphoprolifération



Effet de la bithérapie anti-VHC (IFN-Ribavirine) sur les cryo liées à l'hépatite C

Saadoun, Arthritis Rheum 2006

	Sustained virologic responders			
	Baseline	End of followup	%Δ	P
Cryoglobulin, gm/liter	1.1 ± 1.2	0.1 ± 0.2	-91	<0.001
Glomerular filtration rate, ml/minute	43.0 ± 25.5	66.2 ± 33.2	+54	0.07
Serum creatinine, μmoles/liter	133.3 ± 53.2	118.5 ± 45.3	-11	0.24
Proteinuria, gm/24 hours	4.4 ± 2.3	0.6 ± 0.9	-86	0.002
ALT, IU/liter	95.7 ± 62.5	46.3 ± 25.9	-52	<0.001

Cryoglobulinémies

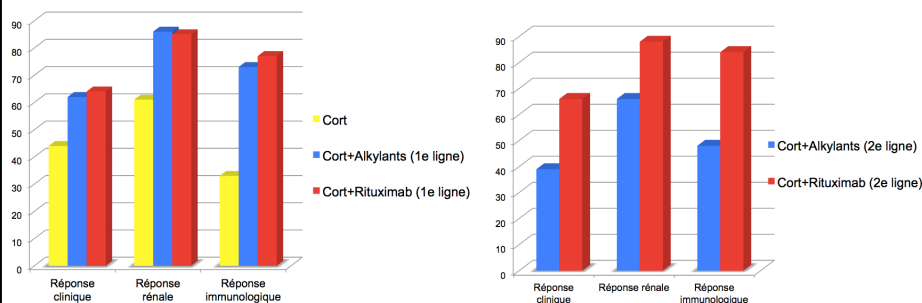
Traitement

1. Traitement de la cause : Infection, Hépatite C, lymphoprolifération

2. Immunosuppresseurs (Rituximab en première ligne +++)

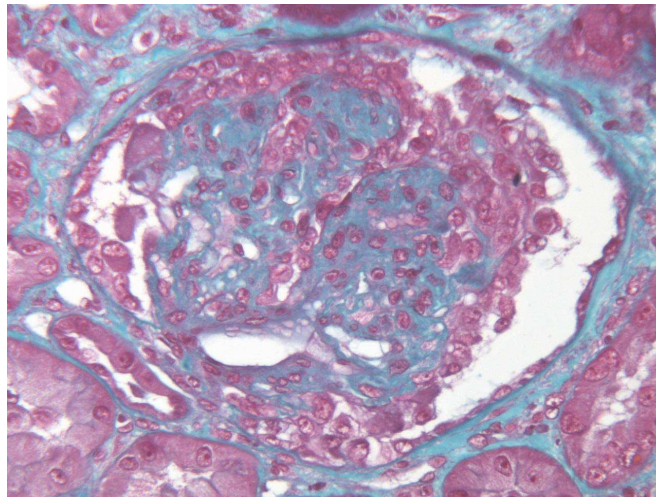
Effet des Immunosuppresseurs sur les cryo non liées à une infection

Terrier, Blood 2012



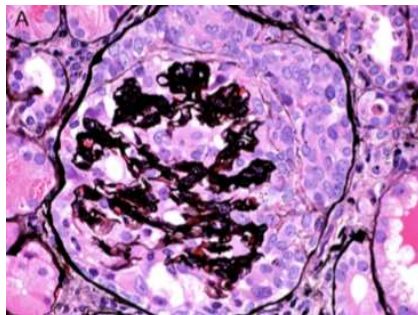
La HSF avec insuffisance rénale aigue

La lésion histologique : la “collapsing glomerulopathy”



La HSF avec insuffisance rénale aigue

La lésion histologique : la “collapsing glomerulopathy”



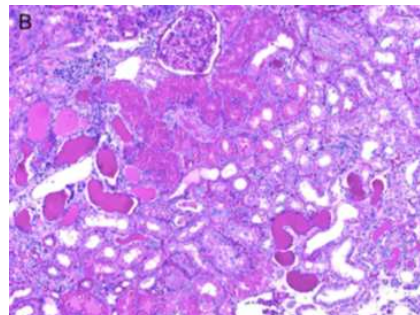
Clinique

Sd néphrotique et IRA subaigue

-Facteur déclenchant :

- Infection (HIV, parvo B19, paludisme)
- Médicaments (IFN, pamidronate...)
- Pathologies (LED, drépanocytose...)

-Facteur génétique (patients Noirs >95%)



Histologie :

- HSF avec collapsus glom.
- Pseudo-croissant podocytaire
- Microkystisation tubulaire

Pronostic :

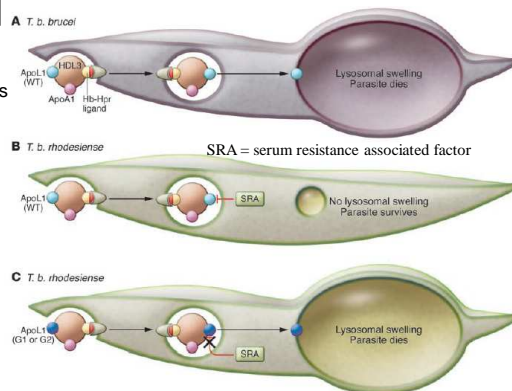
- pas de réponse aux stéroïdes
- évolution rapide vers l'IRCT

Association of Trypanolytic ApoL1 Variants with Kidney Disease in African Americans

Giulio Genovese,^{1,2*} David J. Friedman,^{1,3*} Michael D. Ross,⁴ Laurence Lecordier,⁵ Pierrick Uzureau,² Barry I. Freedman,⁶ Donald W. Bowden,^{7,8} Carl D. Langefeld,^{8,9} Taras K. Olskiy,¹⁰ Andrea L. Uscinski Knob,⁴ Andrea J. Bernhardt,⁷ Pamela J. Hicks,^{7,*} George W. Nelson,¹¹ Benoit Vanhollebeke,⁵ Cheryl A. Winkler,¹² Jeffrey B. Kopp,¹³ Etienne Pays,²† Martin R. Pollak^{13,†}

SCIENCE VOL 329 13 AUGUST 2010

Les sujets noirs à haut risque de HSF sont porteurs d'un polymorphisme du gène apoL1 (G1 ou G2), fréquent dans la population afro-américaine et en Afrique de l'Ouest, mais absent en Europe



La présence d'un haplotype muté (G1 ou G2) protège de la trypanosomiase et confère un avantage sélectif, mais les sujets homozygotes (10-15% des afro-américains) ont un risque accru de néphropathie

HIVAN et ApoL1

CLINICAL RESEARCH www.jasn.org

APOL1 Genetic Variants in Focal Segmental Glomerulosclerosis and HIV-Associated Nephropathy

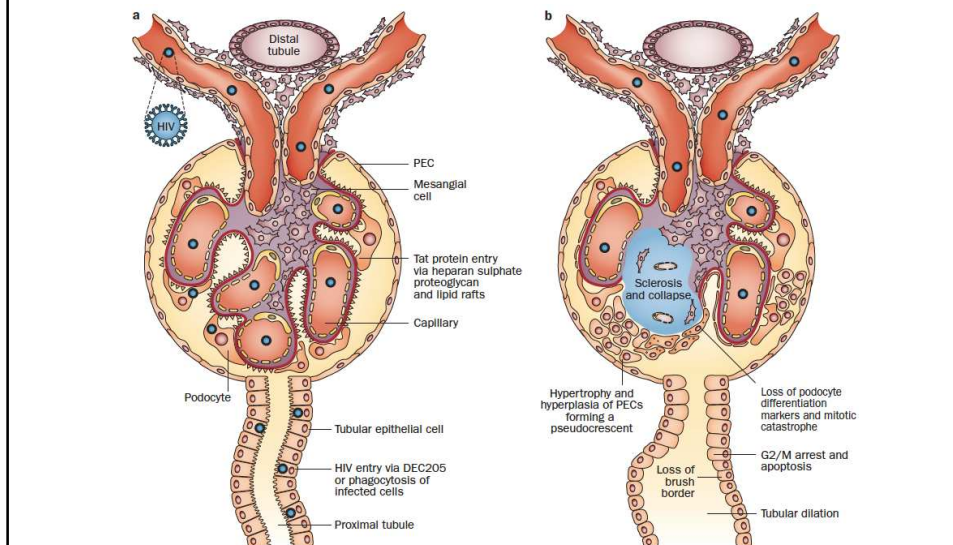
Jeffrey B. Kopp,^{*} George W. Nelson,[†] Karmini Sampath,^{*} Randall C. Johnson,^{††} Giulio Genovese,[§] Ping An,^{||} David Friedman,[§] William Briggs,[¶] Richard Dart,^{**} Stephen Korbet,^{††} Michele H. Mokrzycki,^{‡‡} Paul L. Kimmel,^{§§} Sophie Limou,^{||} Tejinder S. Ahuja,^{|||} Jeffrey S. Berns,^{¶¶} Justyna Fryc,^{***} Eric E. Simon,^{†††} Michael C. Smith,^{†††} Howard Trachtman,^{§§§} Donna M. Michel,^{||||} Jeffrey R. Schelling,^{¶¶¶} David Vlahov,^{****} Martin Pollak,[§] and Cheryl A. Winkler^{||}

- La présence de deux allèles mutés (G1/G1, G2/G2 ou G1/G2)
- Augmente le risque de développer une HIVAN si infection HIV (50% si absence de traitement antiviral)
- Est associé à un OR de 29 de développer une HIVAN
- Est retrouvé dans 36% des HIVAN

Kopp, JASN 2011

La HSF avec insuffisance rénale aiguë

Les mécanismes de la “collapsing glomerulopathy”



Points importants :

- Savoir **reconnaitre** la vascularite devant une IRA :
 - Protéinurie et hématurie+++ , parfois HTA
 - Signes extrarénaux (hémorragie intra-alvéolaire, ORL, neuropathie, purpura...)
- Connaître les diagnostic différentiels :
 - GNMP, GN post-inf, Collapsing GN, SN avec NTA
- Rechercher les **marqueurs immunologiques** :
 - ANCA, antiGBM à demander en urgence+++ (rendus en <12h ds certains labos)
 - Cryoglobuline, facteur rhumatoïde, complément, FAN, antiDNA
- Faire la **biopsie rénale+++**
 - Confirmer et préciser le diagnostic étiologique
 - Etablir un pronostic rénal et souvent décider du traitement
- Initier un **traitement immunosuppresseur +/-** des éch. plasmatiques
 - Parfois avant d'avoir tous les résultats (bio, histo) +++

MERCI