

Le rein, cible privilégiée des vascularites

... Par M. A. Boubchir *

Le terme de vascularite définit une lésion artérielle, artériolaire, veineuse, ou capillaire, avec nécrose fibrinoïde de la paroi du vaisseau et réaction inflammatoire. Le stade aigu de la lésion comporte la nécrose et l'accumulation de polynucléaires, avec leuco-cytoplasie, alors que le stade cicatriciel se caractérise par une organisation fibreuse, avec mutilation de la paroi vasculaire.

INTRODUCTION

Le rein est une des cibles privilégiées de nombreuses formes de vascularites systémiques et plus particulièrement, de celles qui touchent les petits vaisseaux. L'atteinte rénale peut être inaugurale de la maladie et la précocité de sa détection est capitale, pour la survie rénale.

Les vascularites sont définies par la présence d'un infiltrat inflammatoire de la paroi vasculaire conduisant à une ischémie, puis à une nécrose tissulaire. Elles peuvent être idiopathiques, ou primitives, secondaires à des infections, ou à des pathologies auto-immunes, secondaires à l'utilisation de médicaments, de toxiques (cocaïne, etc...), ou encore, paranéoplasiques et toucher les vaisseaux de petit, moyen, ou gros calibre.

La taille du vaisseau touché et la distribution des organes atteints suggèrent un type particulier de vasculite, mais les chevauchements sont significatifs. Pour poser un diagnostic précis, il est nécessaire d'avoir en main à la fois les éléments cliniques, biologiques et histologiques. Les vascularites sont des pathologies, le plus souvent sévères et parfois, létales; elles nécessitent une reconnaissance et un traitement précoces.

Il est utile de pouvoir disposer de marqueurs diagnostiques et éventuellement, susceptibles de prédire l'activité de la maladie. La clinique dépend, en partie, de la localisation des lésions dans les vaisseaux avec ischémie et lésions d'organe, en aval. En somme, le terme vascularite identifie, donc, un ensemble hétérogène de tableaux cliniques impliquant plusieurs disciplines médicales, dont la néphrologie.

Elles sont rares (leur prévalence, estimée par le site Orphanet, en 2013, est de **6,3/100.000** habitants, en France). Leur identification nosologique et leur classification ont, toujours, soulevé des débats animés.

Les vascularites des gros vaisseaux touchent l'aorte et ses branches, les vascularites des vaisseaux de moyen calibre touchent les artères de type musculaire et les vascularites des petits vaisseaux atteignent les petites artères et les capillaires.

HISTORIQUE

Ce sont des entités cliniques relativement jeunes.

- **1866:** Définition par Küssmaul et Maier de la PAN;
- **1931:** Reconnaissance du patron propre à la granulomatose de Wegener (Klinger);
- **1939:** Wegener fait une description plus détaillée de la maladie;
- **1948:** Davson décrit une forme de PAN avec atteinte des petits vaisseaux, distincte de la PAN classique;
- **1951:** Churg et Strauss définissent le syndrome portant leur nom;
- **1982:** Identification des ANCA;
- **1994:** La classification de Chapel Hill définit la polyangéite microscopique (anciennement polyartérite microscopique) en tant qu'entité bien distincte.

LES NOUVELLES DÉNOMINATIONS

CHCC 1994	CHCC 2012
Maladie de Horton	Artérite géantocellulaire
Maladie de Churg et Strauss	Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (EGPA)
Maladie de Wegener	Granulomatose avec polyangéite (GPA)
Vasculite d'Henoch Schönlein	Vasculite à IgA

Tableau 1: Nouvelles dénominations des vascularites

IV NOUVELLE CLASSIFICATION

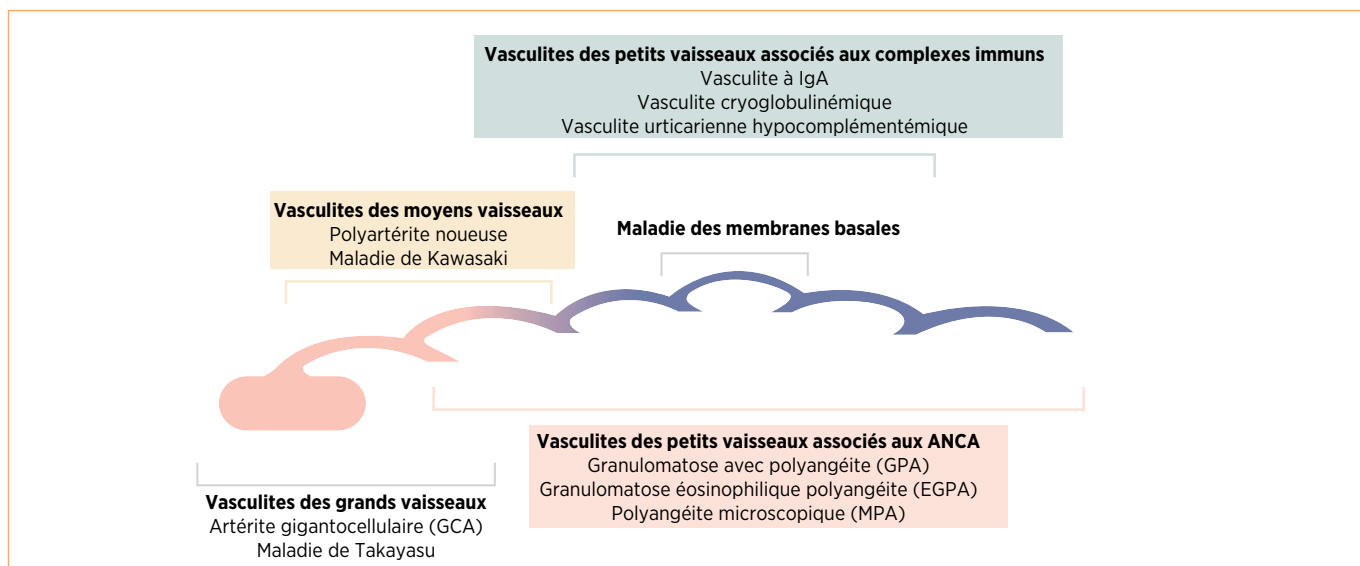
En 2012, des experts de différentes disciplines se sont réunis, pour la deuxième fois, à Chapel Hill (Conférence de consensus) et se sont accordés sur une nouvelle nomenclature, dont le but est de mieux identifier les différences existant, au niveau physiopathologique, entre les différentes formes.

	Dénominations CHCC 2012	Aspects	Âges de début
Grands vaisseaux	Artérite de Takayasu	Souvent granulomateuse, touchant l'aorte et ses branches principales	Souvent, avant 50 ans
	Artérite gigantocellulaire (GCA)	Souvent granulomateuse, touchant l'aorte et ses branches principales. Cellules géantes souvent observées sur les biopsies de GCA actives	Souvent, après 50 ans
Moyens vaisseaux	Polyartérite noueuse	Artérite nécrosante des vaisseaux de moyen et petit calibres sans glomérulonéphrite, sans vasculite dans les artérioles capillaires, ou veinules et pas associée aux ANCA	
	Maladie de Kawasaki	Artérite touchant les vaisseaux de moyen et petit calibre	Principalement, chez les enfants
Petits vaisseaux	Lié aux ANCA (AAV)	Vasculite nécrosante, avec peu ou pas de dépôt de complexes immuns, associée aux ANCA (MPO ou PR3). Il existe des vasculites à ANCA séronégatives, si les patients remplissent les critères de vasculite à ANCA, sans retrouver d'ANCA (par exemple: pas détectés par les techniques actuelles)	50-60 ans
	a. Polyangéite microscopique (PAM)		40-50 ans
	b. Granulomatose avec polyangéite (GPA) (Wegener)		40-60 ans
	c. Granulomatose avec éosinophile et polyangéite (EGPA) (Churg et Strauss)		
Lié aux dépôts de complexes immuns:	Dépôts d'immunoglobulines et/ou du complément dans la paroi des vaisseaux, touchant, principalement, les vaisseaux de petit calibre. Les glomérulonéphrites sont fréquentes. L'implication artérielle est moins fréquente que dans les vasculites à ANCA		
b. maladie des anticorps anti-membrane basale glomérulaire (MBG)			
c. Vasculite cryoglobulinémique			
d. Vasculite à IgA (maladie d'Henoch Schönlein)			
e. Vasculite urticarienne hypocomplémentémique (vasculite anti-C1q)			
Vaisseaux de tailles variables	Maladie de Behçet	Aphose orale et génitale récurrente, avec lésions inflammatoires cutanées, neurologiques, articulaires, du tube digestif et/ou oculaires.	
	Syndrome de Cogan	Lésions inflammatoires oculaires (kératite interstitielle, épisclérite, uvéite) et de l'oreille interne	
Vasculite d'un organe	L'implication du système doit être mentionnée dans le nom (par exemple: vasculite primitive du système nerveux central...)	Certains patients vont développer une atteinte vasculitique dans un autre organe, ce qui en fait une vasculite systémique	
Vasculite associée à une maladie systémique	Par exemple: vasculite lupique, vasculite rhumatoïde		
Vasculite liée à une étiologie probable	Lié à l'hydralazine, panartérite noueuse associée à l'hépatite B, aortite syphilitique...		

MPO: myélopéroxydase; ANCA: anticorps anti-neutrophiles cytoplasmiques; PR3: antiprotéinase-3.

Tableau 2: Nomenclature des vasculites proposée par la Conférence de consensus de Chapel Hill, 2012 (CHCC 2012) [1]

La nomenclature de Chapel Hill, révisée en 2012, s'est imposée comme le système de classification de référence. Les vasculites sont classées en fonction de la taille des vaisseaux atteints.



ÉPIDÉMIOLOGIE

Les vascularites sont des maladies rares. Il existe peu d'études épidémiologiques sur les vascularites.

Maladies	Année	Prévalence (par million)		
		Total	Européens	Non- Europ.
Vascularites	2000	90,3	104,7	52,5
Périartérite noueuse		30,7		
Polyangéite microscopique (PAM)		25,1		
Granulomatose avec polyangéite (Wegener)		23,7		
Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg-Strauss)		10,7		
Maladie de Behçet	2004	71	24	51-346
(Sclérodémie systémique)	2001	158,3	140,2	210,8
(Sd. de Gougerot-Sjögren primitif)	2007	102-152	71- 110	164 -231

Tableau 3: Épidémiologie des principales vascularites.

LES ANTI-CYTOPLASME DES POLYNUCLEAIRES NEUTROPHILES (ANCA)

Sont des auto-anticorps dirigés contre des antigènes présents dans les granules azurophiles des polynucléaires neutrophiles et des monocytes. Ce sont des marqueurs diagnostiques des vascularites, dont ils ont changé le diagnostic et la classification. Ils sont également utiles au diagnostic de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) et parfois, d'hépatopathies auto-immunes. On distingue 3 types d'anticorps, en fonction de la localisation de la fluorescence: c-ANCA (fluorescence cytoplasmique), p-ANCA (fluorescence périmoléculaire) et x-ANCA (ANCA atypique).

Intérêt diagnostique: Les ANCA ne sont qu'un des éléments contribuant à l'agression de l'endothélium vasculaire.

Les c-ANCA de titre élevé sont, principalement, retrouvés au cours de la GPA (Wegener); ils ont, le plus souvent, une spécificité anti-PR3. Ce sont des marqueurs très spécifiques (97%) et sensibles (81%) de cette maladie. Attention, ils peuvent être négatifs au début de la maladie, lorsque celle-ci est localisée et/ou peu active. Les c-ANCA, détectés dans 30% des PAM, 10% des syndromes de Churg et Strauss et moins de 10% des périartérites noueuses. Ils ne sont pas retrouvés dans l'artérite de Takayasu.

Les p-ANCA sont retrouvés au cours de diverses pathologies, associés, ou non, à des signes de vascularites: PAM, syndrome de Churg et Strauss, périartérite noueuse, maladie de Wegener, LED, polyarthrite rhumatoïde...⁽¹⁾

Les x-ANCA sont principalement retrouvés au cours des MICI (dans 50 à 70% des cas de rectocolite hémorragique et 2 à 20% des cas de maladie de Crohn) et dans 40 à 70% des cas de cholangite sclérosante primitive.

(1): Le syndrome pneumo-rénal (SPR) est une urgence diagnostique et thérapeutique et tout retard est grevé d'un préjudice vital et fonctionnel, de séquelles pulmonaires et rénales. Les étiologies sont dominées par les vascularites systémiques nécrosantes associées aux ANCA et le syndrome de Goodpasture. Plus rarement, le SPR peut être attribué à un lupus systémique, une cryoglobulinémie, un purpura rhumatoïde, ou une endocardite infectieuse subaiguë.

ATTEINTES RÉNALES

Le syndrome de GNRP est l'expression clinique de la micro-angéite nécrosante glomérulaire. L'atteinte rénale, au cours des vascularites à ANCA, peut être inaugurale, ou précédée par des manifestations extra-rénales. D'où, la nécessité de rechercher systématiquement une atteinte rénale, au cours des vascularites [2, 3].

1- Les manifestations clinico-biologiques:

La triade: protéinurie, hématurie et insuffisance rénale rapidement progressive (IRRP) est quasi-constante [4]:

- L'hématurie est, souvent, microscopique. Elle a une signification sémiologique capitale,
- La protéinurie varie de 0,5 à 2 g/j (rarement néphrotique),
- RRP: elle peut évoluer, en l'absence de traitement précoce, vers une IR chronique terminale (IRCT). Au moment du diagnostic, l'atteinte rénale est, souvent, sévère nécessitant, parfois, la mise en dialyse. Cela ne signifie pas, obligatoirement, une dégradation irréversible de la fonction rénale.

L'HTA peut manquer.

Dans certains cas, l'atteinte rénale peut se manifester par un tableau moins sévère, qu'il soit un syndrome néphritique, ou l'association d'une protéinurie à une hématurie. Ces formes peuvent conduire, à long terme, à une IRC irréversible. Les ANCA sont décelés chez 90% des patients ayant une vascularite nécrosante des petits vaisseaux rénaux, systémique ou non, de fréquence et de spécificité différentes. Les taux des fractions du complément sont habituellement normaux.

2- Histologie: La biopsie rénale est un examen indispensable, pour préciser le degré de l'atteinte rénale et pour s'orienter vers le type de la vascularite. En optique, les lésions sont:

- **Une atteinte glomérulaire:** Deux types de lésions glomérulaires peuvent s'observer: l'ischémie du flocculus et la prolifération extra-capillaire. La nécrose focale de la MBG est la lésion initiale. La nécrose rompt la continuité de la paroi capillaire glomérulaire, entraînant la formation de dépôts de fibrine. L'irruption des facteurs circulants, des cellules inflammatoires et de fibrine, dans l'espace urinaire, déclenche une réaction cellulaire, avec la prolifération des cellules épithéliales pariétales dans la chambre urinaire, formant, ainsi, des croissants cellulaires. L'image dominante est celle d'une GN nécrosante segmentaire et focale. Dans les formes actives évoluées, les lésions peuvent devenir diffuses, affectant, alors, tous les glomérules.
- **On distingue les atteintes focales** (plus de 50% de glomérules normaux); à croissants (plus de 50% de glomérules avec croissants); mixtes; scléreuses (plus de 50% de glomérules avec des lésions cicatricielles). Cette classification est corrélée au pronostic, avec une survie rénale à un an de 93, 84, 69 et 50% respectivement.
- **Une atteinte vasculaire:** surtout les artères inter-lobulaires, qui sont le siège d'une nécrose fibrinoïde, généralement segmentaire, associée à une infiltration pariétale, par des cellules inflammatoires de tout type. Les lésions nécrotiques évoluent vers la sclérose et des thromboses peuvent être observées. Des granulomes péri-vasculaires sont parfois présents, constitués de nombreux macrophages organisés en palissade.
- **Une atteinte tubulaire et interstitielle:** l'infiltration leucocytaire et la fibrose sont plus prononcées chez les patients MPO ANCA, que chez ceux PR3 ANCA [3,5].

Diagnostic probable, si 2 critères ou + (sensibilité = 87%, spécificité = 88%)

1. Purpura vasculaire,
2. Age < 20 ans au début des symptômes,
3. Douleurs abdominales diffuses, ou saignements digestifs,
4. Atteinte artériolaire, ou veinulaire, avec granulocytes dans la paroi des vaisseaux.

Tableau 4: Critères diagnostiques de purpura rhumatoïde (ACR 1990) [6]

- Inflammation nasale, ou buccale: ulcérations buccales douloureuses ou non, ou écoulement nasal purulent, ou sanglant,
- Anomalies radiographiques pulmonaires à type de nodules fixes, d'infiltrats, ou d'images excavées,
- Anomalies du sédiment urinaire: micro hématurie (> 5 hématies/champ), ou cylindres hématiques,
- Inflammation granulomateuse histologique dans la paroi d'une artère, ou péri, voire extravasculaire (artère de moyen calibre, ou artériole).

Diagnostic probable, si 2 critères ou + (sensibilité = 88,2%, spécificité = 92%)**Tableau 5: Critères diagnostiques de la granulomatose de Wegener (ACR 1990) [8]****TRAITEMENT DES VASCULARITES AVEC ATTEINTE RÉNALE**

Les vascularites sont des urgences thérapeutiques pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Les objectifs du traitement sont:

- obtenir la rémission et la guérison;
- diminuer le risque de rechute;
- limiter et réduire les séquelles en rapport avec la maladie;
- limiter les effets indésirables liés aux médicaments utilisés;
- améliorer la qualité de vie et maintenir l'insertion socioprofessionnelle.

La prise en charge des AAV nécessite un traitement d'induction, dont le but est d'induire la rémission, suivi d'une phase d'entretien, pour prévenir la récurrence.

Le traitement d'induction habituel est conforme au schéma des formes graves de vascularites systémiques nécrosantes, il comprend [9,4]:

- **La corticothérapie orale**, précédée de 3 bolus IV de méthylprednisolone à raison de 7,5 à 10 mg/kg/j. La prédnisonne est prescrite à dose pleine pendant 4 semaines, puis la décroissance se fait d'une façon progressive, pour atteindre 15 mg/j à la fin du 3^{ème} mois.
- **Le cyclophosphamide**, en perfusion IV toutes les 2 semaines pendant le 1^{er} mois, puis toutes les 3 semaines. La dose est adaptée à l'âge, au degré d'insuffisance rénale et à la tolérance hématologique. Afin de diminuer les effets secondaires liés au cyclophosphamide, plusieurs groupes ont étudié son administration IV au lieu de per os. L'étude CYCLOPS a confirmé que cette approche réduisait de moitié la dose cumulée de cyclophosphamide, avec moins de leucopénies et des taux de rémission similaires, à neuf mois.

Le suivi à 4 ans montre un taux de rechutes un peu plus élevé dans le groupe IV, sans différence sur la fonction rénale et la survie.

Ces approches ont considérablement modifié le pronostic de la maladie. Une revue systématique retrouvait des taux de rémission très variables en fonction des définitions, de 30 à 93% pour la GPA, de 75 à 89% pour la MPA et de 81 à 91% pour l'EGPA.

La survie à 5 ans était de l'ordre 74-91%, 45-76% et 60-97% respectivement.

Ce traitement reste d'actualité dans les 6 premiers mois suivant la poussée de la maladie.

Les échanges plasmatiques: 7 séances en 14 jours, avec un volume d'échange plasmatique de 60 ml/kg.

Les échanges plasmatiques sont indiqués en cas d'insuffisance rénale sévère (créatinine > 500 µmol/l), ou rapidement progressive avec des lésions histologiques actives et peut-être, en cas d'hémorragie alvéolaire.

Dans la péri-artérite noueuse liée au VHB, l'association d'une brève corticothérapie, d'échanges plasmatiques et d'un traitement antiviral donne d'excellents résultats thérapeutiques.

Anti-TNF:**Rituximab (anti-CD20):**

Le rituximab est un anticorps chimérique dirigé contre l'antigène CD20 des lymphocytes B, dont il induit la lyse et une déplétion prolongée, avec baisse de la production d'anticorps, en l'occurrence des ANCA. Au cours des vascularites associées aux ANCA, le rituximab est validé comme traitement d'induction, où il représente une alternative au cyclophosphamide, sans dispenser d'un traitement d'entretien. L'intérêt du rituximab, en traitement d'entretien, vient, aussi, d'être établi.

Le rituximab peut, également, être proposé dans les vascularites cryoglobulinémiques associées au VHC, en cas d'échec du traitement antiviral, ou de forme sévère.

Tocilizumab (anticorps anti-récepteur à l'IL-6):**Immunoglobulines intraveineuses:**

Les immunoglobulines peuvent être utiles comme traitement adjuvant, notamment en cas d'immunodépression sévère. Les immunoglobulines intraveineuses (IV) sont indiquées dans la maladie de Kawasaki, où elles diminuent l'incidence des anévrysmes coronariens.

- **Traitement d'entretien:** Une fois la rémission obtenue, le traitement d'entretien repose sur l'association de la corticothérapie et azathioprine.

L'évolution naturelle, caractérisée par des rechutes fréquentes, nécessite un traitement de maintenance. Dans cette indication, l'azathioprine a démontré son équivalence, par rapport au cyclophosphamide, avec des effets secondaires moins fréquents.

Elle s'est révélée supérieure au mycophénolate mofétil pour la prévention des récurrences, et reste l'agent thérapeutique de choix. Elle est prescrite à une dose de 2 à 2,5 mg/kg après la rémission et maintenue pour une durée de 24 mois, au minimum.

Le traitement d'une première rechute est semblable au traitement de la poussée initiale. En cas de vascularite rénale réfractaire, les autres modalités thérapeutiques peuvent être utilisées, à savoir: les immunoglobulines IV, le MMF, les anti-TNF α [10].

- **Autres mesures:** Le contrôle tensionnel (< 130/80) et la réduction de la protéinurie (< 0,5 g/j) sont 2 objectifs importants pour ralentir la progression de l'IR. Les diurétiques sont utilisés à forte dose, en cas de surcharge hydrosodée.

La dialyse peut être indiquée, en cas d'urgence métabolique, d'anurie, ou d'OAP.

L'atteinte rénale est un facteur pronostique péjoratif au cours des vascularites systémiques nécrosantes. Le pronostic rénal dépend, à la fois, de l'intensité des lésions glomérulaires actives (nécrose et croissants) et des lésions de fibrose interstielle (irréversibles) [4].

À long terme, le taux de rechute rénale, ou systémique, est 2,5 fois plus élevé chez les patients ayant une granulomatose de Wegener, ou des ANCA anti-PR3 (50% de rechute), par rapport à ceux qui ont une PAM, ou des ANCA anti-MPO (20% de rechute).

La mortalité demeure élevée, 50% des décès surviennent dans le premier mois, 11% au cours de la 1ère année du traitement.

Les infections sont responsables de près de 50% des décès [4].

CONCLUSION

Les vascularites systémiques constituent un groupe hétérogène de maladies, au cours desquelles des manifestations graves peuvent survenir, inaugurales, ou plus tardives, en rapport avec une poussée de la maladie, ou un effet indésirable des traitements.

Les atteintes cardiaques représentent la première cause de mortalité au cours de la maladie de Kawasaki et du syndrome de Churg et Strauss, et les atteintes digestives sévères (péritonite, perforations surtout) au cours de la péri-artérite noueuse. Les atteintes neurologiques centrales, principalement à type d'encéphalopathie diffuse, ou multifocale, ou d'accidents vasculaires, sont rares; mais, de mauvais pronostic.

La GNRP, est l'atteinte rénale la plus typique et représente l'une des premières causes d'admission, en néphrologie, de ces patients. Les hémorragies intra-alvéolaires sont la manifestation pulmonaire la plus caractéristique, au cours de la polyangéite microscopique et de la granulomatose de Wegener.

Les choix thérapeutiques reposent sur des critères validés, tel le five factor score (FFS), et doivent être pris de façon collégiale, afin de ne pas retarder, par crainte des effets secondaires, un traitement immunosuppresseur indispensable, ou, à l'inverse, de ne pas méconnaître une autre cause à la décompensation, notamment infectieuse ■

* **Mohamed-Akli boubchir,**
Néphrologue - CHU de Béjaïa.

LECTURES RECOMMANDÉES

- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65: 1-11.
- Jenette JC, Falk PJ. Vascularite des petits vaisseaux. *N Engl J Med* 1997; 337:1512-1523
- O'calloghan CA. Manifestation rénales des maladies systémiques: auto-immune diagnostic et traitement. *Néphrologie et thérapeutique* 2006; 2:140-151
- Canveau D, Guillard J, Mahrenberger M, Paurrat J. manifestation rénales des vascularites systémiques. *La revue du praticien* 2008; 58: 499-506
- Haute Autorité de Santé (HAS). Vascularites nécrosantes systémiques: protocole nationale de diagnostic et de soins (PNDS).Guide: affection de longue durée (ALD 21). Novembre 2007 <http://www.hassante.fr>
- MEYER O. Aspects cliniques et pratiques des vascularites Proposition d'un arbre décisionnel pour le praticien O. MEYER. Service de Rhumatologie Hôpital Bichat. www.rhumatologie-bichat.com/vascularites.htm
- HeatonJM, Turner DR, Cameron JS. Localization of glomerular "deposits" in Henoch-Schonlein nephritis. *Histopathology*1977;1:93-104
- Guillevin L, Pagnox C, Guilpain P. Classification des vascularites systémiques. *Presse médicale* 2007; 36: 845-53
- Guillevin L. comment traiter une vascularite nécrosante. *Presse médicale* 2012; 41: 1024-1030
- Karras A, Guiard E, Lévi C, Thervet E. Granulomatose avec polyangéite (granulomatose de Wegener). *La Presse Médicale* 2012; 41:1014-1023
- Guillevin L, Cohen P. Périartérite noueuse; caractéristique clinique, pronostic et thérapeutiques. *Ann Med Intern* 2000; 151: 184-192
- Dautre M.S, Barettes, Francès C. vascularites cutanée et cutané systémique. *EMC-Dermatologie cosmétologie* 2004; 1: 29-58
- Guillevin L, Lhot F. Treatment of polyarthritis nodosa and microscopic polyangiitis-Arteritis Rheum 1998; 41: 2100-2105
- Cohen P, Guillevin L. vascularites associés aux infections virales. *Presse Médicale* 2004; 33: 1371-84
- Bourillon A. la maladie de Kawasaki sous toutes ses facettes. *Archives de pédiatrie* 2008; 15: 825-828
- Mahr A, Guillevin L. Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic, polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: A capture-recapture estimate. *Arthritis Rheum* 2004; 51:92-9
- Stone JH, Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial Research Group. Limited versus severe Wegener's granulomatosis: baseline data on patients in the Wegener's granulomatosis-etanercept trial. *ArthritisRheum*2003;48:2299-30

