

REIN ET MÉDECINE INTERNE 2012

Néphropathies vasculaires: un nouveau regard sur une maladie systémique

Jean-Jacques Boffa



Plan

- Classification des maladies vasculaires rénales
 - Un diagnostic d'élimination
 - Epidémiologie de la néphroangiosclérose
 - Nouveaux aspects physiopathologiques
 - Un pronostic cardiovasculaire sévère
 - Les objectifs thérapeutiques
-

Classification des néphropathies vasculaires

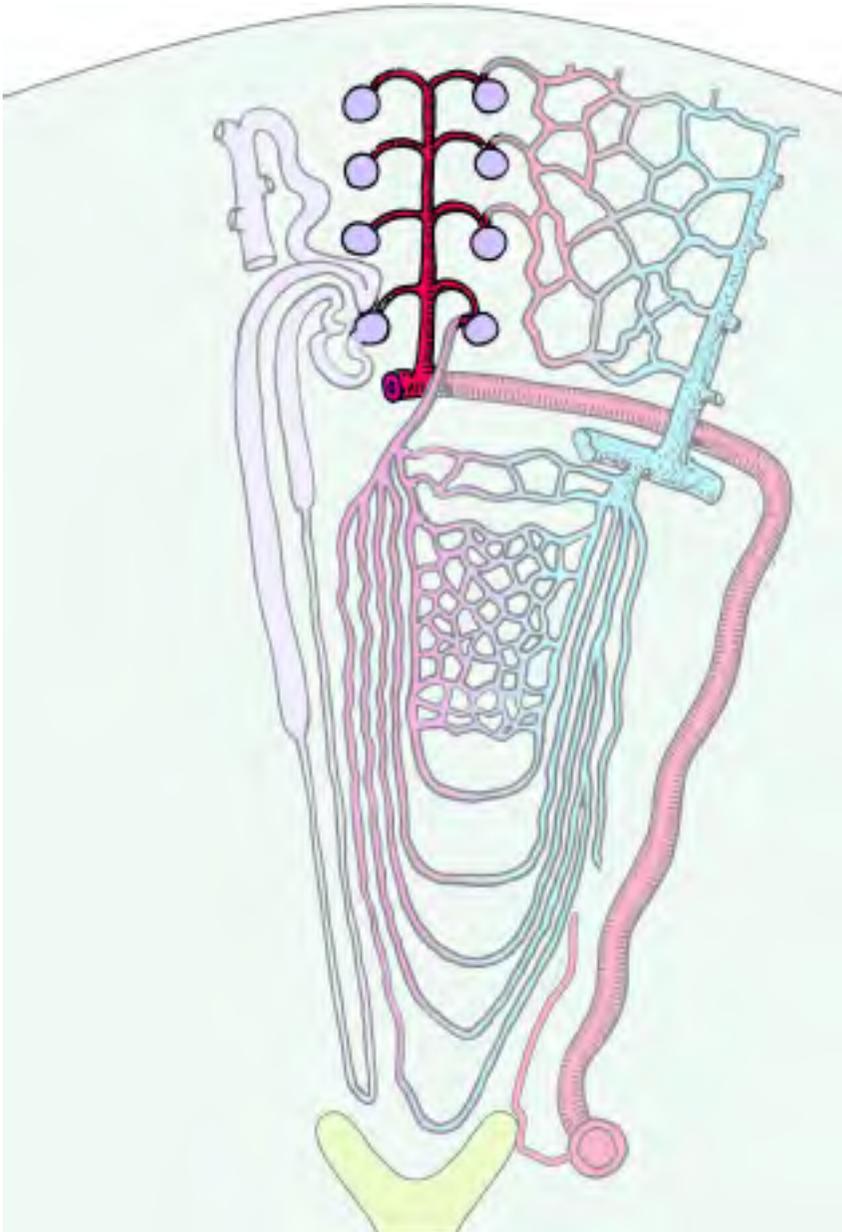
- Selon la taille des vaisseaux
- Caractère aigu ou chronique
- L'artère rénale
 - Sténose athéromateuse de l'artère rénale, néphropathie ischémique
 - Les fibrodysplasies
- Les artérioles
 - Néphroangiosclérose maligne et bénigne
- Les capillaires
 - Microangiopathie
- La maladie des emboles de cholestérol

Néphroangiosclérose, un diagnostic histologique

- Lésions des artères de petits calibres et artérioles
 - Lésions dépourvues de spécificité,
 - Liées à l'HTA modérée et prolongée
 - Liées au vieillissement

 - Les lésions
 - ❑ Atrophie rénale
 - ❑ Hyalinose artériolaire
 - ❑ Fibrose intimale
 - ❑ Lésions glomérulaires ischémiques ou hypertrophiques
 - ❑ Fibrose interstitielle
-

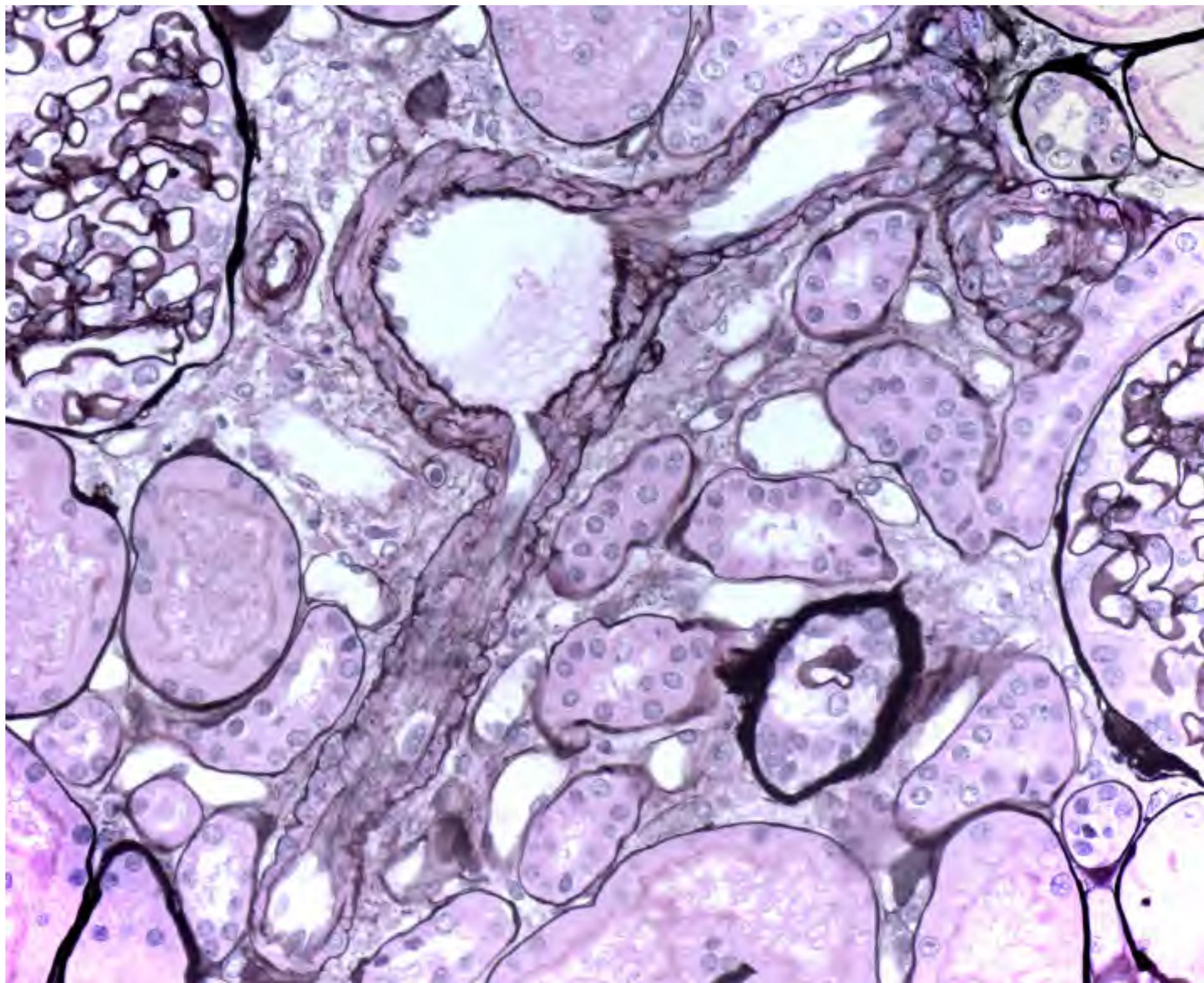
Hyalinose artériolaire

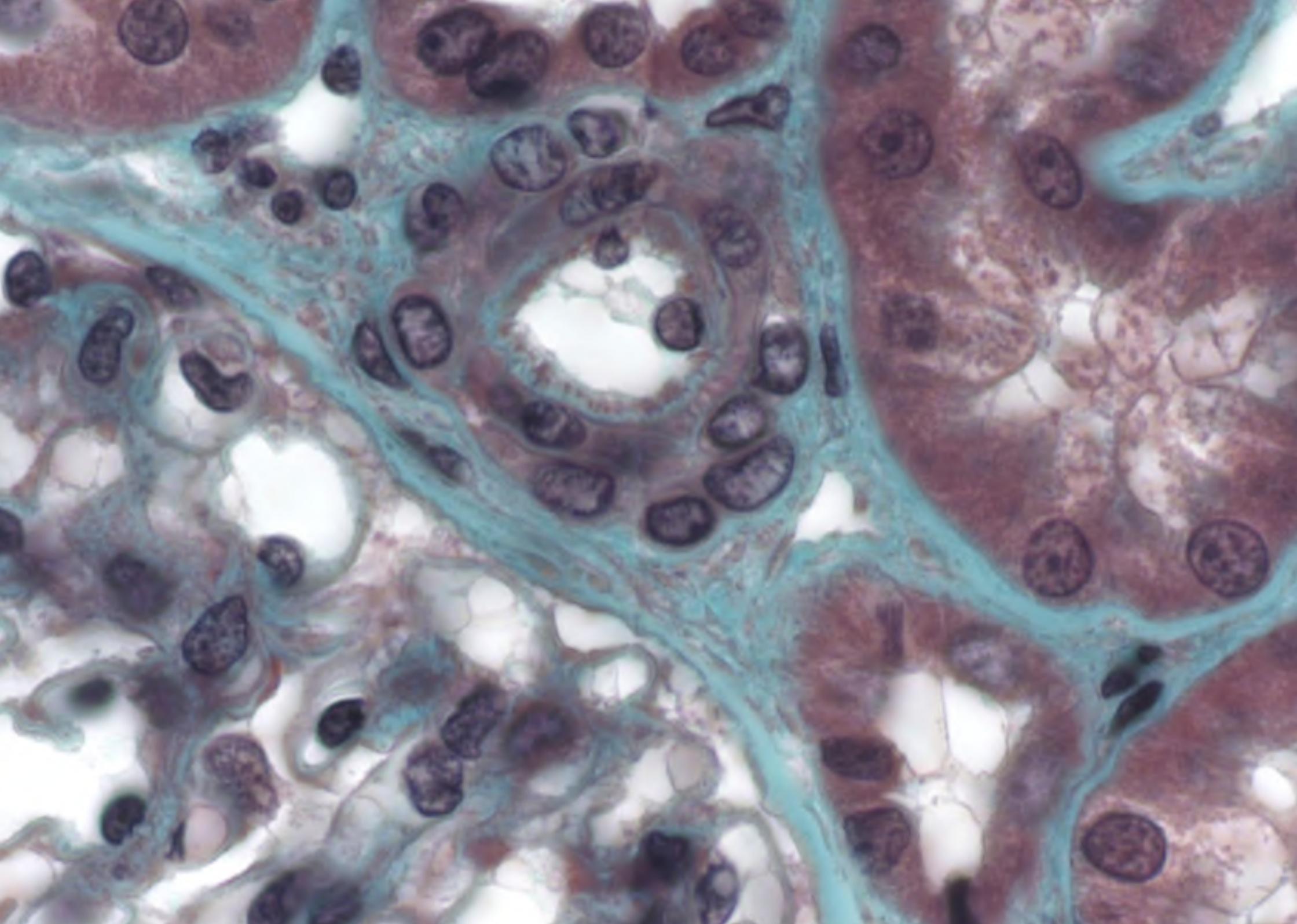


Les **artérioles afférentes** sont les artères les plus fréquemment lésées les plus précocement touchées atteinte corrélée avec la PD

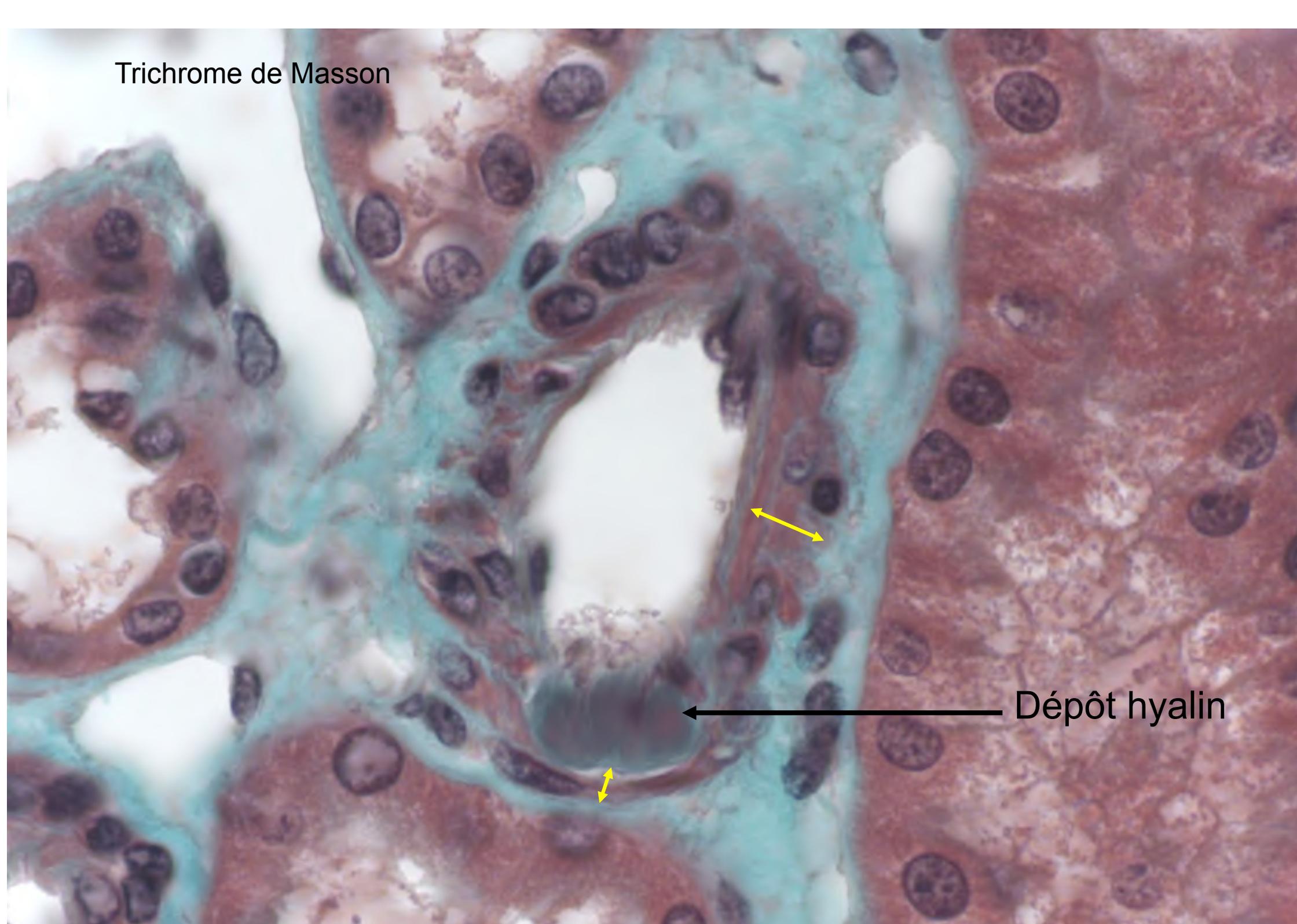
Le dépôt hyalin sous endothélial est la lésion la plus commune

Le matériel hyalin est :
homogène
éosinophile
PAS +
vert ou rouge au TM





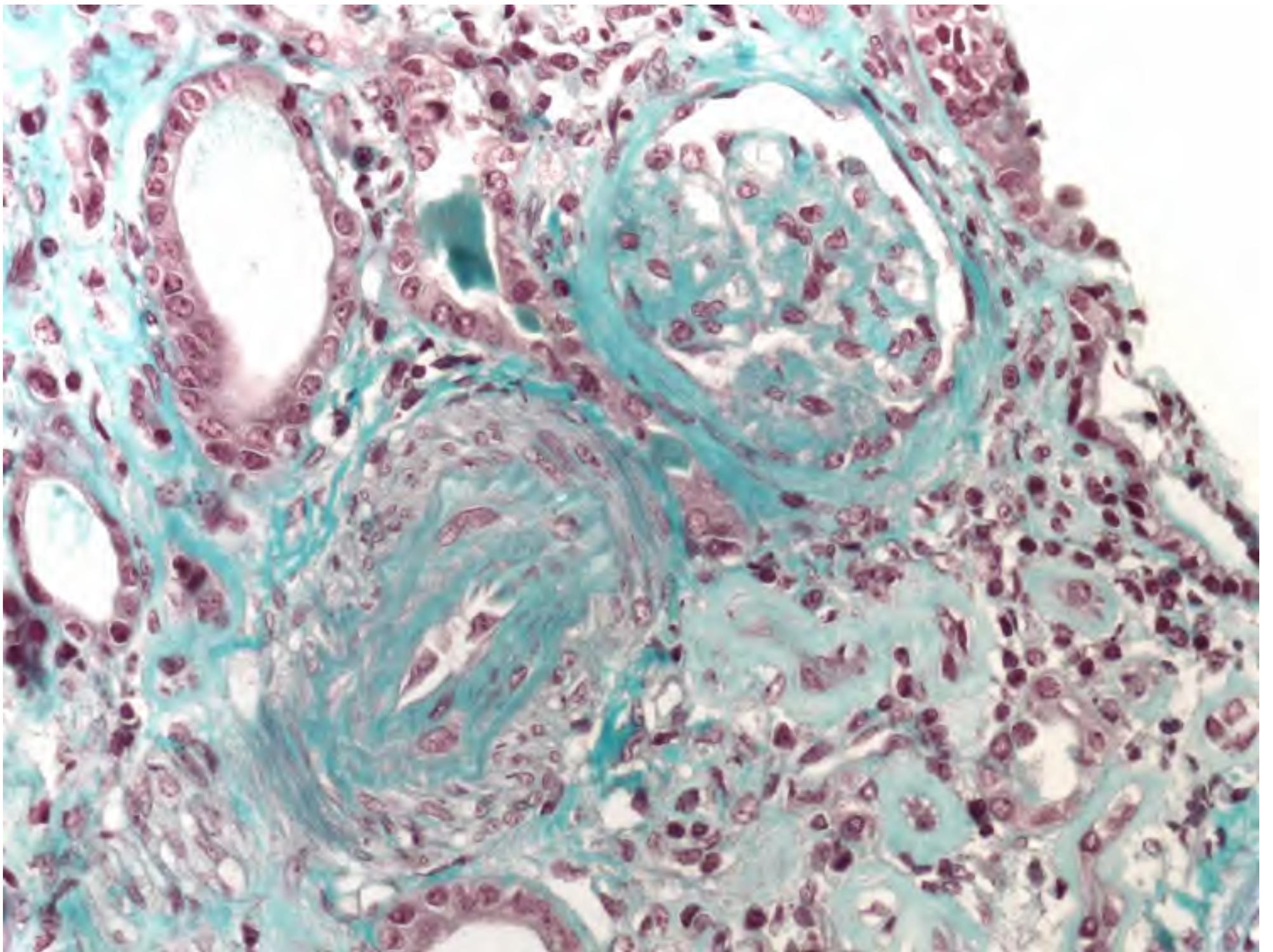
Trichrome de Masson



← Dépôt hyalin

Fibrose intimale artérielle

- Epaissement de l'intima par des cellules
 - Myofibroblastes
 - Fibroblastes
 - Epaissement par dépôt de collagène
 - Sous formes de lames concentriques
 - Propriétés tinctoriales de l'élastine
 - Asymétrique ou circonférentiel
 - Réduction de calibre de l'artère
-

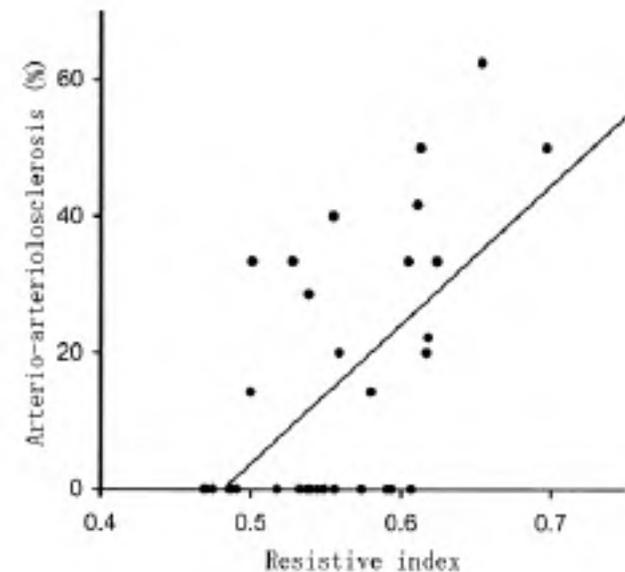


Néphroangiosclérose (NAS), un diagnostic d'élimination

- Diagnostic est histologique
 - Un long passé d'HTA précédant la néphropathie
 - Absence d'autre maladie rénale
 - Associée à une atteinte d'autres organes cibles de l'HTA
 - Protéinurie absente ou de faible débit (<0.5g/j)
 - Absence d'hématurie
 - Une néphropathie d'évolution lente
-

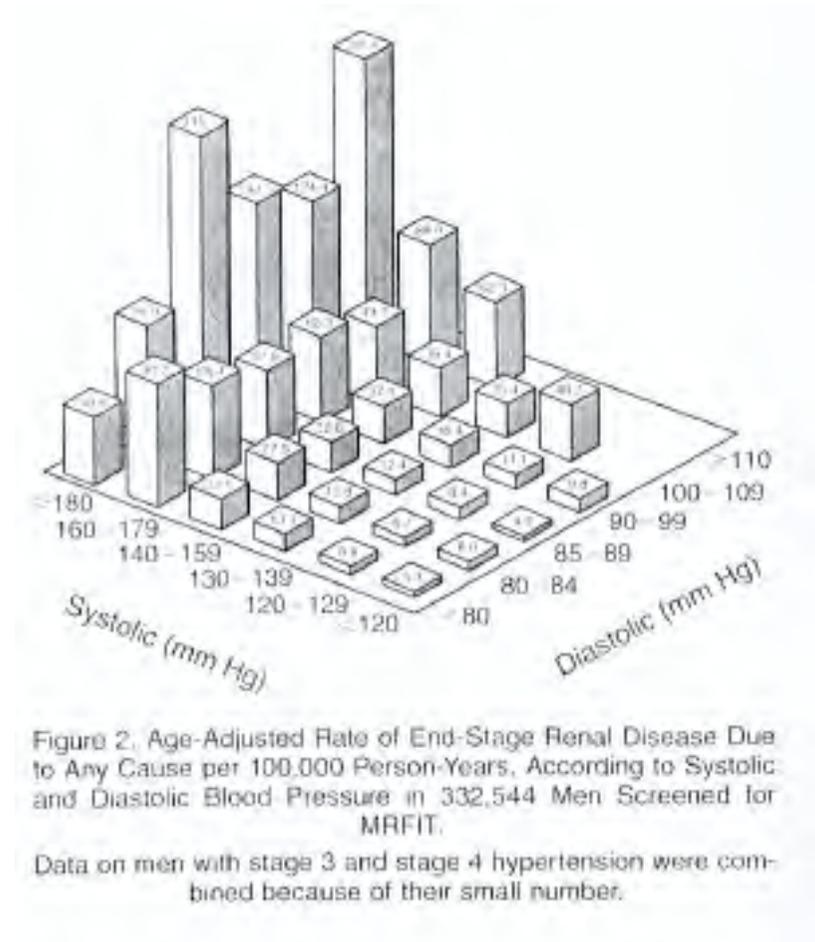
Apport de l'imagerie

- **Non spécifique**
- **Echo:** Reins harmonieux, taille normale ou diminuée
 - Moghazi S. Kidney Int. 2005
 - Longueur rénale combinée < 20 cm et échogénéicité corticale >1, corrélées aux lésions histologiques rénales
- **Doppler:** Corrélation des index de résistance des artères interlobulaires et les lésions d'artériosclérose
 - Ikee R. Am. J. Kidney Dis. 2005



Risque d'IRCT en fonction de la PA?

- **Objectif:**
Relation entre HTA et ins. rénale?
- **Critères de jugement:**
« Mort rénale » ou décès
- **Patients:**
332 544 hommes de 35 à 57 ans
Suivi de 16 ans
- **Résultats:**
814 « morts rénales » ou décès



Le risque d'IRT augmente graduellement avec la sévérité de l'HTA

Risque d'IRCT en fonction de la PA?

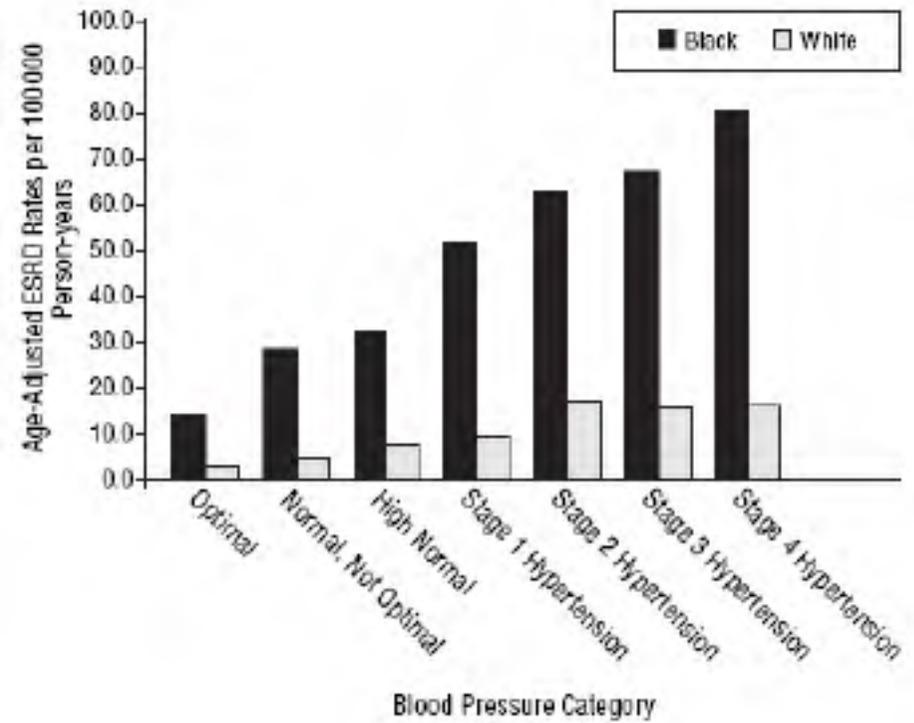
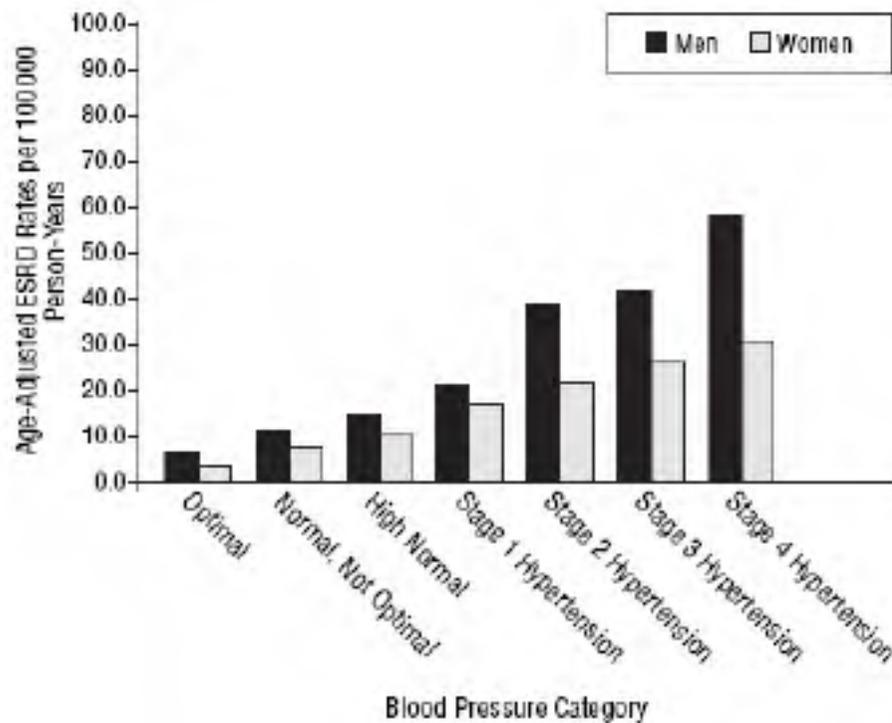
- 316 675 adultes indemnes de néphropathie
- DFG_e ≥ 60 ml/min/1.73m², BU négative,
- Cohorte Kaiser, 1964-85

Table 2. Age-Adjusted Rates of ESRD and Multivariable Risk of ESRD for Each Category of Blood Pressure*

Blood Pressure Category	No. of Persons	Mean Systolic/ Diastolic Blood Pressure, mm Hg	No. of ESRD Events	Age-Adjusted Rate per 100 000 Person-Years (95% CI)	RR (95% CI)	
					Multivariable Risk†	Adjusted Further for Serum Creatinine
Optimal	89 774	109/66	106	4.5 (3.6-5.8)	1.00	1.00
Normal, not optimal	72 192	122/73	182	9.3 (7.5-11.5)	1.61 (1.27-2.05)	1.62 (1.27-2.07)
High normal	58 078	132/77	192	12.9 (10.3-16.0)	1.97 (1.54-2.51)	1.98 (1.55-2.52)
Hypertension						
Stage 1	69 083	143/83	379	19.5 (15.8-24.1)	2.57 (2.06-3.22)	2.59 (2.07-3.25)
Stage 2	21 340	161/92	199	31.7 (24.6-41.0)	3.82 (2.97-4.92)	3.86 (3.00-4.96)
Stage 3	6 626	177/101	70	34.5 (24.7-48.0)	3.88 (2.82-5.33)	3.88 (2.82-5.34)
Stage 4	1 582	189/122	21	43.7 (26.9-71.1)	4.18 (2.59-6.76)	4.25 (2.63-6.86)
Total	316 675		1149			

Risque d'IRCT en fonction de la PA?

- Un risque variable selon les populations:
Les hommes, sujets de race noire, le diabète



Prévalence de la MRC liée à l'HTA?

- Relation entre niveau de PA et risque de MRC
- Facteurs associés au développement d'une MRC au cours de l'HTA
 - ❑ Age
 - ❑ Sexe masculin
 - ❑ Race noire
 - ❑ Hypercholestérolémie
 - ❑ Diabète
 - ❑ Tabac
- 2 à 15 % selon études et populations étudiées

Exactitude du diagnostic de NAS?

■ African American Study of Kidney Disease (AASK) Trial; Fogo A. Kidney Int. 1997

- HTA PAD > 95 mmHg; 18-70 ans, DFG 25-70 ml/min/1.73m², sans protéinurie
- 38/39 biopsies montrent des lésions de NAS

■ Caetano E. Hypertension 2001

- 81 biopsies,
- Patients HTA + DFG 32 ± 2
- PU 1.2 ± 0.1g/j

Diagnosis	n (%)
HN	53 (65)
BN	18 (22)
MN	35 (43)
Primary nephritis	13 (16)
IgA nephropathy	9 (11)
Membranous glomerulonephritis	2 (3)
Mesangiocapillary glomerulonephritis	1 (1)
Chronic interstitial nephritis	1 (1)
FSGS	15 (19)

Les lésions de NAS liés à l'âge de sujets sains

- 1203 sujets sains, donneurs vivants
- Exclus: DFG < 5^{ème} percentile, μ albU > 30 mg/j, diabète, HTA > 2 medts
- Mesures: histologiques, classification de Banff
- Résultats:

Caractéristiques associées à la NAS

- μ albU
- PA nocturne
- HTA traitée

Table 2. Prevalence of Nephrosclerosis, by Age Group*

Age Group	Crude Prevalence (95% CI), %	Crude Prevalence After Exclusion of Persons Who Received Therapy for Hypertension (95% CI), %
18-29 y	2.7 (1.1-6.7)	2.7 (1.1-6.7)
30-39 y	16 (12-20)	16 (12-20)
40-49 y	28 (24-32)	26 (22-31)
50-59 y	44 (38-50)	42 (36-49)
60-69 y	58 (47-67)	55 (44-66)
70-77 y	73 (43-90)	75 (41-93)
Overall	28 (25-30)	26 (24-29)

- Les lésions de NAS augmentent linéairement avec l'âge, chez le sujet sain

Néphroangiosclérose: cause de mise en dialyse?

- En Bretagne (Simon P. Arch. Mal. Cœur 1998)
 - Evolution de l'incidence IRT secondaire aux néphropathies vasculaires au cours de la période A (82-86) et la période B (92-96)?
 - Résultats
 - Augmentation de 25% de l'incidence de l'IRT toutes causes confondues en 10 ans (76 à 95 pmh)
 - Dans la population > 65 ans : progression de 154 % (97 à 247 pmh)
 - L'incidence de l'IRT par néphropathies vasculaires X 5 (5.5 à 27.5 pmh, $p < 0.001$)
 - Age moyen au stade IRT: 68 ± 9 ans à 73 ± 8 ans

Les néphropathies vasculaires, 1^{ère} cause d'IRT chez patient > 60 ans, seules responsables de la progression de l'incidence globale de l'IRT.

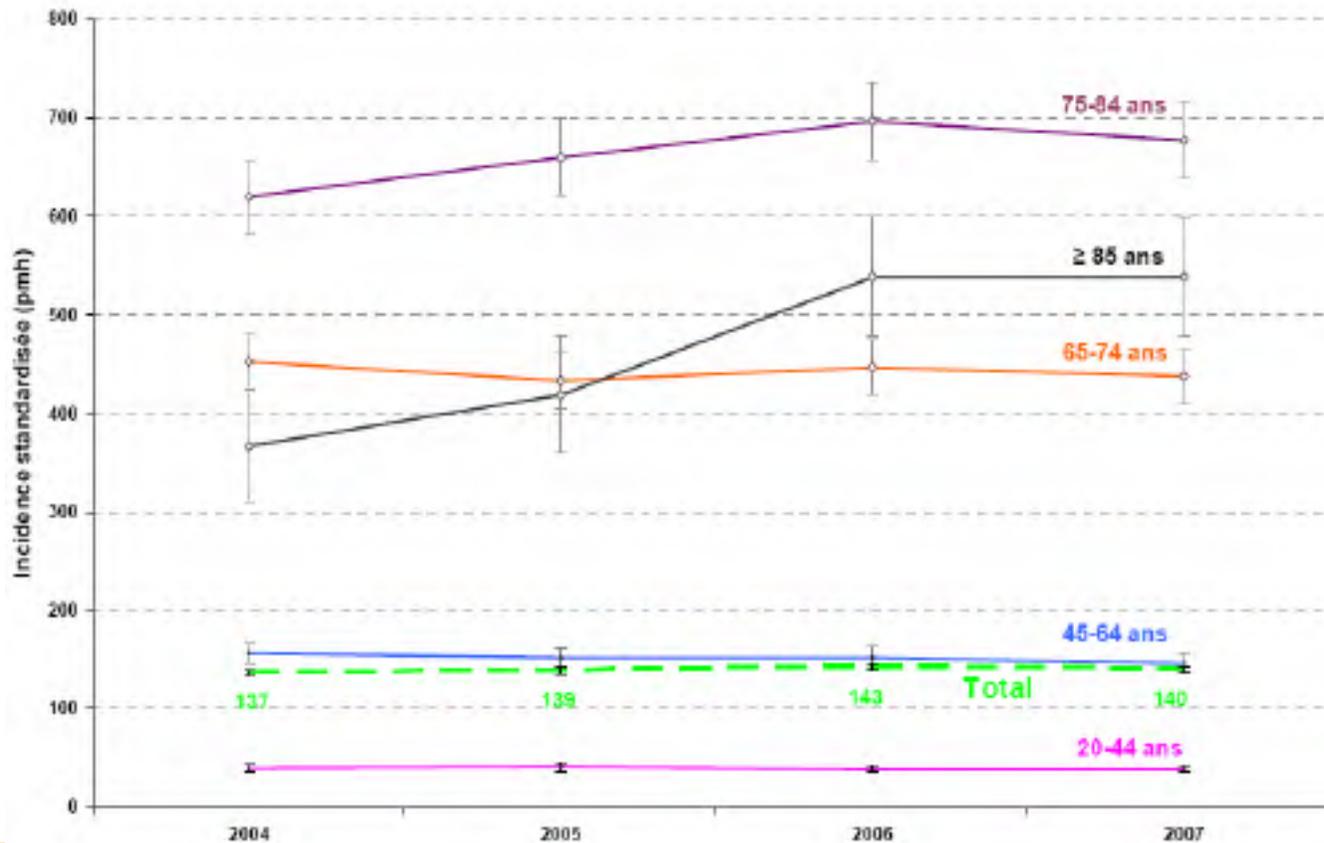
Le rapport REIN 2007

■ Incidence 2007 par néphropathie initiale

Maladie rénale initiale	Total		Hommes		Femmes	
	n	%	n	%	n	%
Glomérulonéphrite	814	11,4	576	13,0	238	8,8
Pyélonéphrite	273	3,8	153	3,4	120	4,5
Polykystose	444	6,2	228	5,1	216	8,0
Diabète	1 594	22,3	928	20,9	666	24,8
Hypertension	1 715	24,0	1 145	25,8	570	21,2
Vasculaire	157	2,2	110	2,5	47	1,7
Autre	1 199	16,8	729	16,4	470	17,5
Inconnu	938	13,1	575	12,9	363	13,5
Total	7 134	100	4 444	100	2 690	100

Le rapport REIN 2007

- Incidence IRT croissante chez les plus âgés



Le rapport REIN 2007

- Prévalence de l'IRCT en dialyse, le 31/12/07, 20 régions

Maladie rénale initiale	Effectifs	%
Glomérulonéphrite	4 905	15,9
Pyélonéphrite	1 352	4,4
Polykystose	2 298	7,4
Diabète	5 909	19,1
Hypertension	6 462	20,9
Vasculaire	424	1,4
Autre	5 182	16,7
Inconnu	4 409	14,2
Total	30 941	100

Physiopathologie

- **Changements structuraux basés sur différents mécanismes associés :**

- Effet direct de la pression élevée sur les cellules *via* des mécanorécepteurs et leurs médiateurs, fragmentation des fibres élastiques, remodelage, rigidité, transmise plus en aval
- Effets trophiques des systèmes endocrines et paracrines : rénine-angiotensine-aldostérone, endothéline
- Inflammation locale : recrutement de macrophages et de lymph T
- Dysfonction endothéliale, hyperréactivité vasculaire

- **Des lésions glomérulaires: 2 types**

- Glomérules ischémiques
- Glomérules hypertrophiques, perte de l'autorégulation

- **Des lésions tubulo-interstitielles**

Une prédisposition génétique à la NAS: variants de MYH9- APOL1

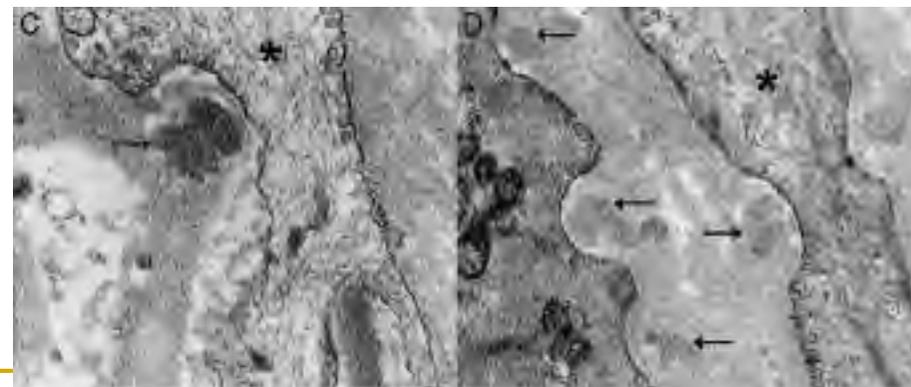
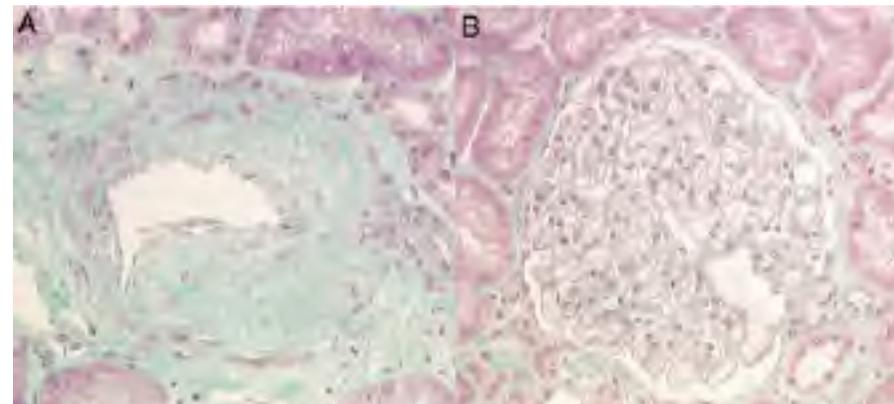
- Prédisposition marquée des Afro-Américains aux MRC et IRT?
 - Une néphroangiosclérose différente entre Africains et Caucasiens
 - Lésions histologiques: GSC focale + FI vs épaissement intimal + Glom ischémiques
 - Stabilisation du DFG avec Ttt FDR CV vs déclin inéluctable
- Etude d'association pangénomique: locus de susceptibilité de l'IRT: chromosome 22q12
- Variants MYH9 associés HIVAN, NAS chez africains
 - Mutations MYH9: Thrombocytopénie à plaquettes géantes + glomérulopathies (Σ^d d'Epstein et de Flechtner)
 - Hypercellularité mésangiale, GSC segmentaire, épaissement MBG en ME
 - Association forte: « *Néphropathies associées à MYH9* »
 - Mais SNP MYH9 fortement associés, localisés régions introniques
 - Explication alternative?

Une prédisposition génétique à la NAS: variants de MYH9- APOL1

- Apolipoprotéine A1, (APOL1)
- Variants G1 et G2 d'APOL1
 - 3 domaines structuraux et fonctionnels dont 1 impliqué dans la perméation lysosomiale et la mort cellulaire
 - Rôle principal: lyse des trypanosomes
 - Trypanosomes résistants
 - Variants G1 ou G2 d'APOL1 fortement associés MRC, confère capacité de tuer les trypanosomes.
 - Diffusion de la mutation APOL1 par pression de sélection en Afrique de l'ouest
 - Rôle rénal d'APOL1?
 - Mort cellulaire par autophagie
 - Protection des infections trypanosomiasés mais délétère sur HIV et NAS.

Maladies monogéniques à la rescousse des néphropathies vasculaires

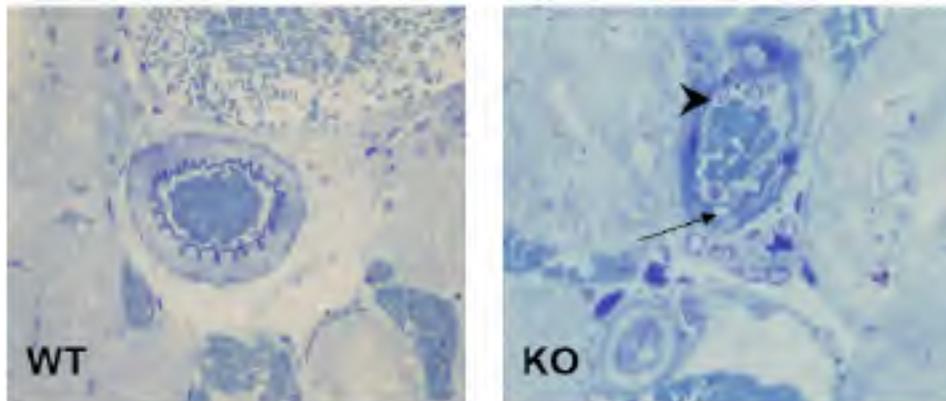
- Homme de 61 ans, ATCD de CADASIL (mutation Notch3)
 - DFG 58 ml/min/1.73m²
 - + Hématurie micro
 - + PU de faible débit
- HTA récente, contrôlée
- PBR: NAS
 - Fibrose intimale
 - Hypertrophie glomérulaire
 - GOM en ME



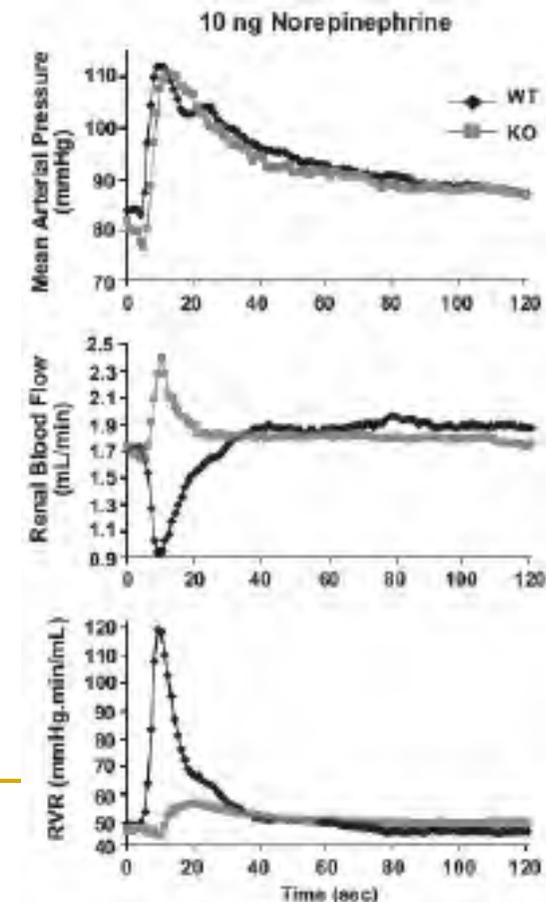
Notch3 Is Essential for Regulation of the Renal Vascular Tone

■ Rôle de Notch3 dans l'autorégulation rénale?

- Souris Notch3 KO, perfusion aiguë de peptide vasoactifs
- Résultats
 - Anomalies de structure pariétale

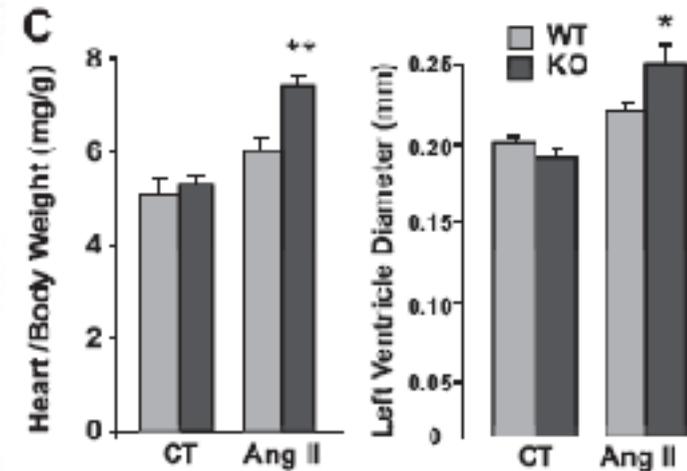
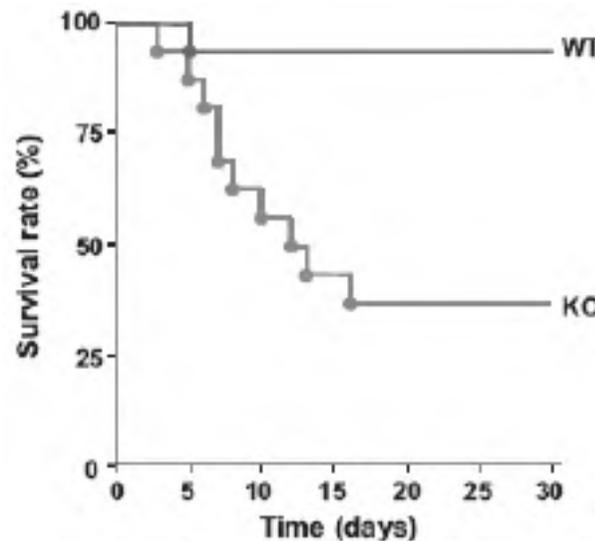
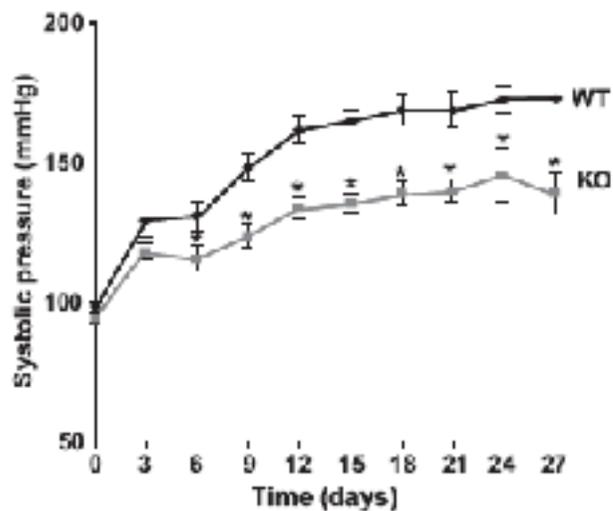


- Perte du réflexe myogénique



Notch3 Is Essential for Regulation of the Renal Vascular Tone

- ❑ Souris Notch3 KO, perfusion chronique d'ang II
- ❑ Résultats



Les facteurs pronostiques de la NAS

■ Dasgupta C. Q.J. Med. 2007

Analyse rétrospective 60 dossiers de NAS prouvée, sur 20 ans, suivi de 6.7 ± 5.5 ans, sexe ratio 2/1, âge 58 ans, mono-centrique UK

■ Résultats:

- Survie rénale à 5 et 10 ans: 56% et 35%
- Survie patient à 5 et 10 ans: 70% et 49%

Progresseurs (n=43) et non-progresseurs (n=17)

■ Facteurs pronostiques survie rénale

- Creat initiale $\geq 250\mu$, survie rénale à 5 ans 47% vs 65%, $p < 0.005$
- PAS suivi > 150 mm Hg, survie rénale à 5 ans 41% vs 77%, $p = 0.002$
- PAD suivi > 90 , survie à 5 ans 37% vs 69%

■ Mortalité

- Creat $\geq 250\mu$; Albuminémie < 30 g/l; $p < 0.001$

Les facteurs pronostiques de la NAS

■ Vikse BE. NDT 2003

Etude rétrospective, Norvège, 102 patients NAS/1176 biopsies (8.7%), 1988-90, suivi 13 ans

■ Résultats

- Age 55 ± 14 ; sexe ratio 2/1; PU 0.35g/j
 - IRT 26.4%
 - Décès 45.1%

 - Facteurs pronostiques survie rénale: créatinine et protéinurie
 - Facteur de mortalité: âge, créatinine
-

La MRC augmente le risque CV

■ Un risque CV élevé :

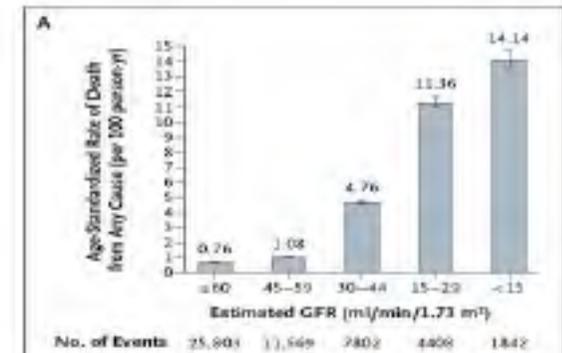
- ❑ Facteurs traditionnels: HTA, diabète, lipides, tabac...
- ❑ Facteurs liés à la MRC:
 - Anémie, stress oxydant, inflammation, albuminurie, hyperparathyroïdie...

■ Cohorte Kaiser

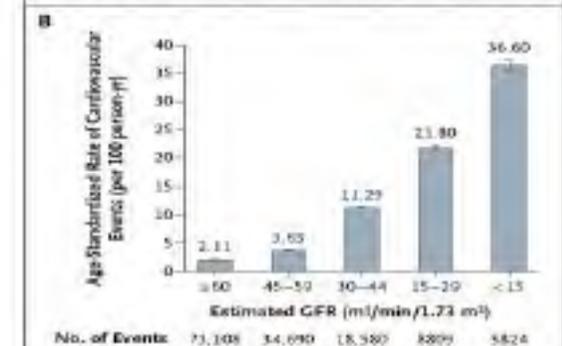
- ❑ n = 1.120.295 suivi 3 ans,
- ❑ pop de 20 à 80 ans
- ❑ après ajustement avec l'âge et le sexe

- ❑ Résultats:
 - ❑ Le taux mortalité,
 - ❑ Le risque de survenue d'un événement CV,
 - ❑ Le risque d'hospitalisation,augmentent avec la réduction du DFG

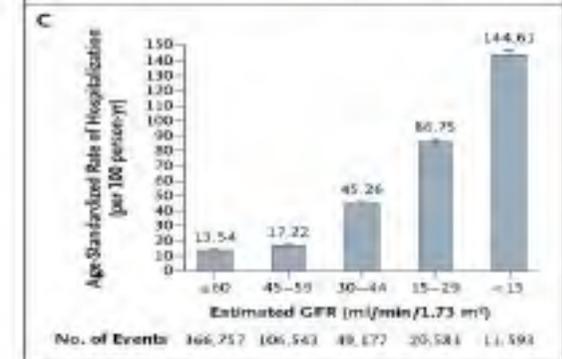
Mortalité



Événement CV



Hospitalisations

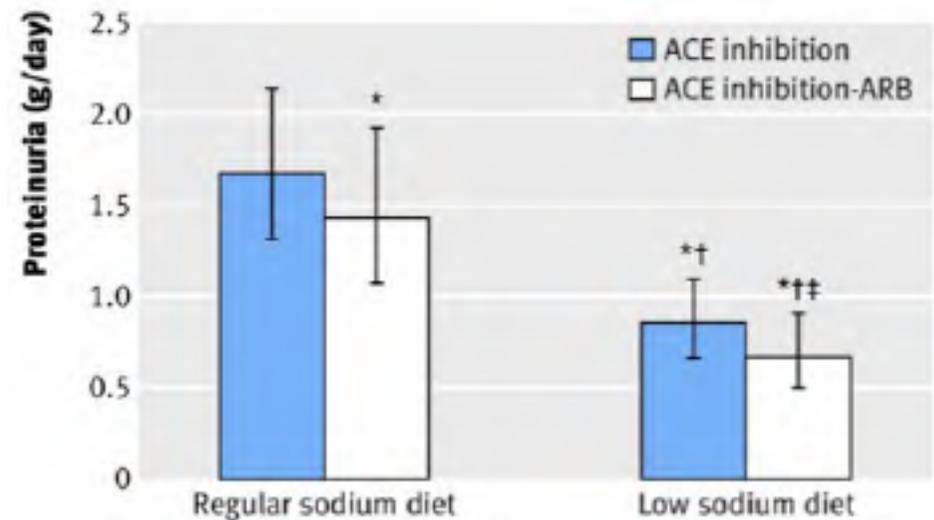
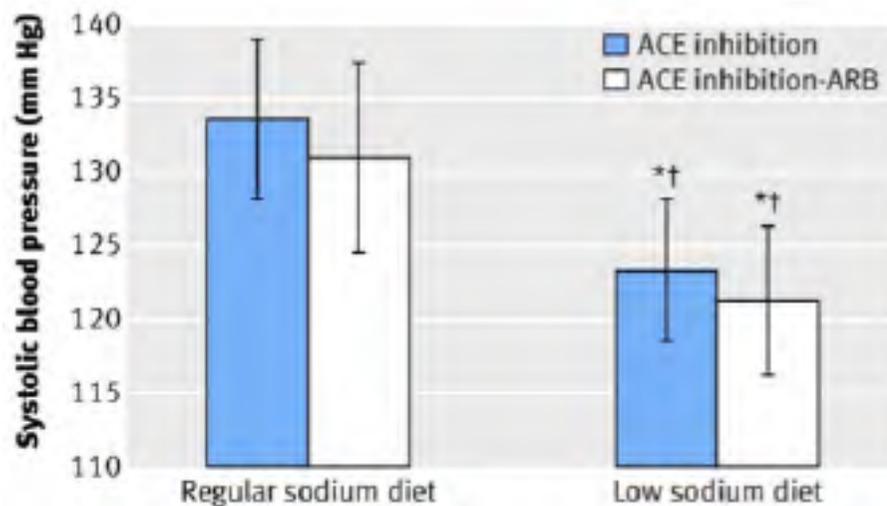


Les objectifs thérapeutiques de la NAS

- Le traitement de l'HTA selon les recommandations avec les particularités destinées aux patients insuffisants rénaux
 - Objectif: PA < 130/80 mm Hg
 - Bloqueur SRA (AASK Study, JAMA 2001)
 - Diurétique Thiazidique, diurétique de l'anse (DFG <30ml/min)
 - Autres selon
 - Les mesures de néphro-protection
 - Protéinurie < 0.5g/j; LDL-C <1g/l; HbA1C < 6.5-7%; Arrêt tabac, correction surpoids; Evictions néphrotoxiques; régime hypoprotidique; Surveillance clinique et biologique
 - Le traitement des complications de l'insuffisance rénale
 - Ttt hyperparathyroïdie, hyperphosphatémie, acidose, anémie...
-

Effet synergique de la restriction sodée avec les bloqueurs de l'angiotensine 2

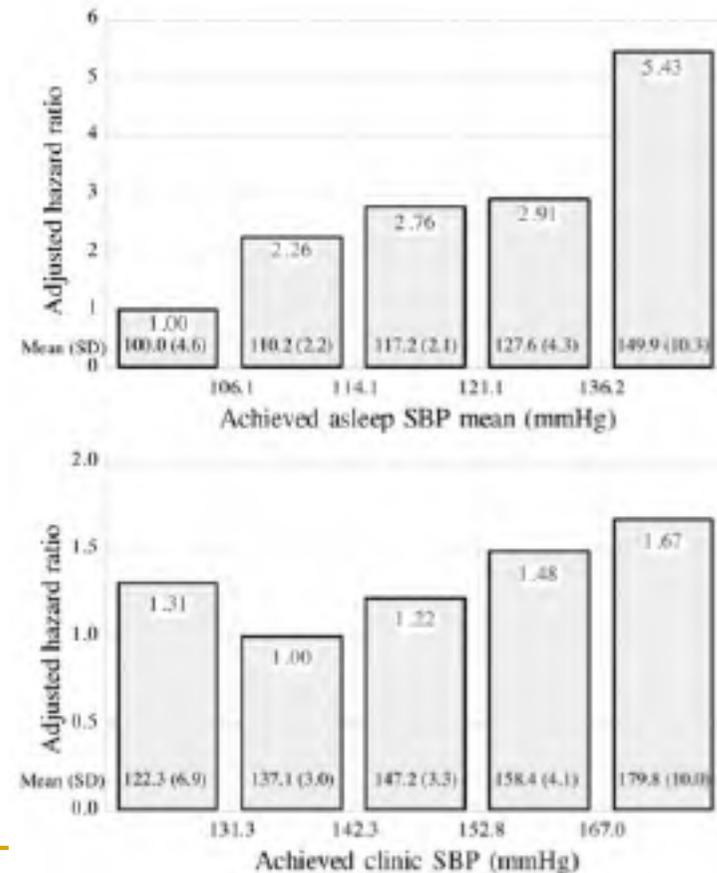
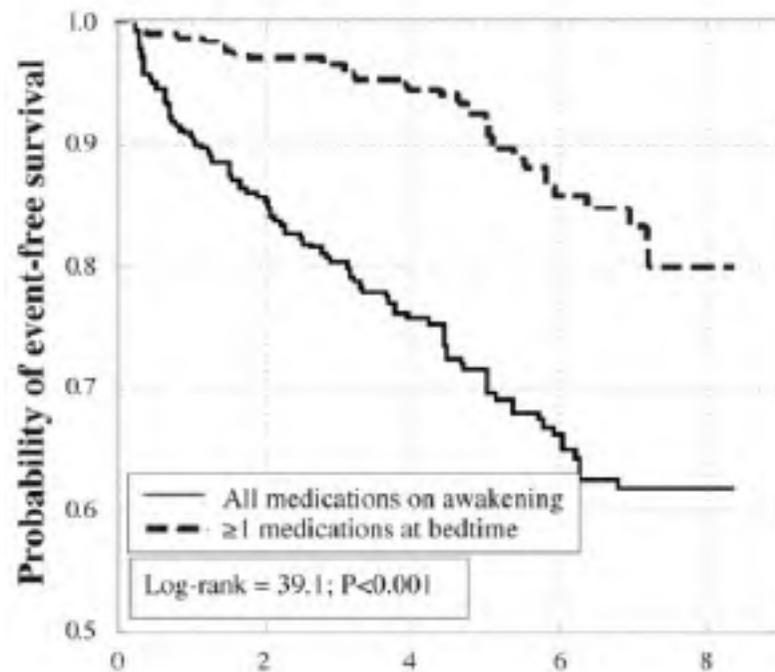
- MRC non diabétique, protéinurie >1g/j, lisinopril 40 mg/j



- Restriction sodée + IEC >> IEC + Sartan

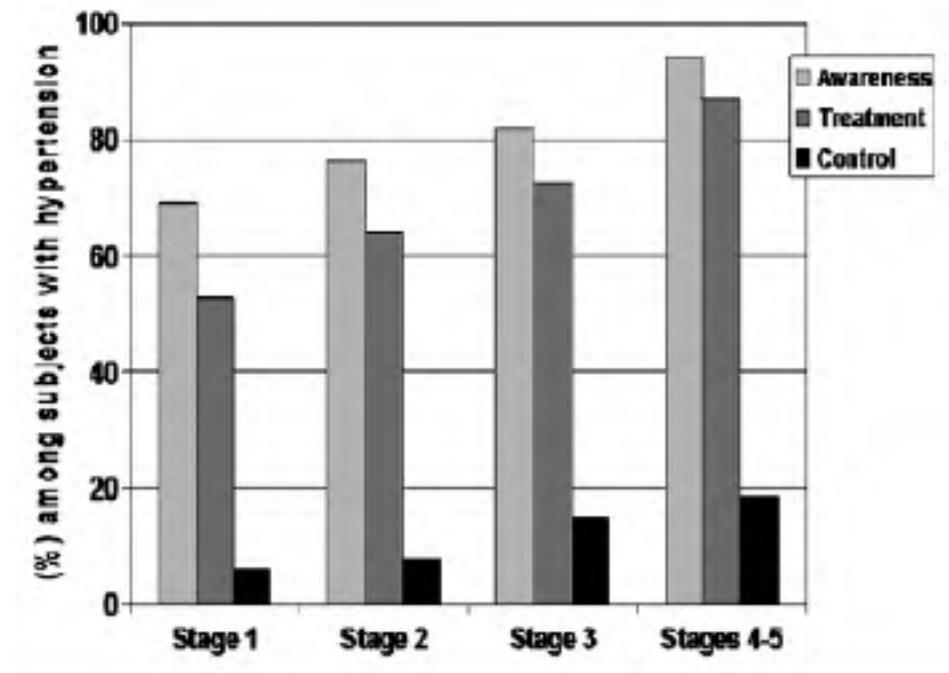
Anti-hypertenseur vespéral réduit la morbidité cardiovasculaire

- Importance du moment de la prise des anti-HTA?
- Essai ouvert, n = 661, HTA+DFG < 60
- Suivi 5 ans



Hypertension Awareness, Treatment, and Control in Chronic Kidney Disease

- KEEP: Programme d'éducation de patients diabétiques ou HTA ou ATCD familiaux, dépistage de MRC
 - Prévalence HTA 86%
 - Connaissance HTA 80%
 - Traitement 70%
 - **Contrôle de l'HTA 13%**
- F. Prédicatifs
 - Sexe masculin (OD 0.86)
 - BMI > 30 kg/m² (OD 0.83)
 - Race noire (OD 0.76)



La fonction rénale peut s'améliorer au cours de la NAS

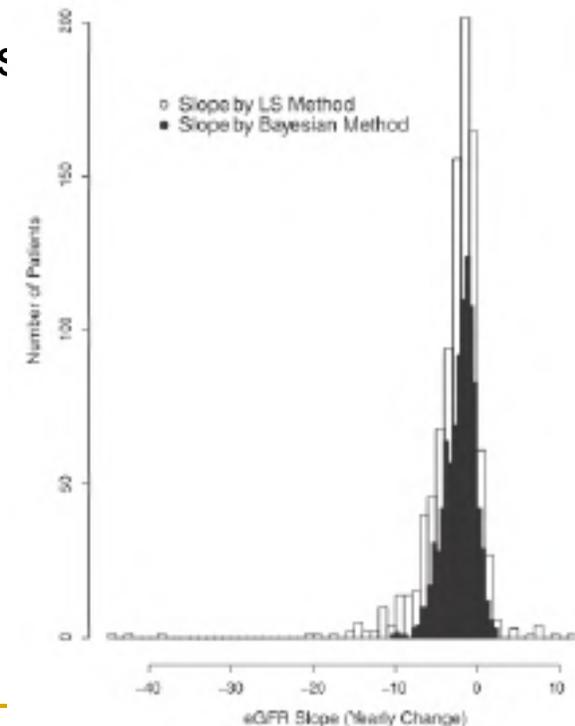
■ Etude AASK

- N = 1094, AA, 18-70 ans, DFG entre 20-65 ml/min/1.73m²
- 3 Ttts différents, PAM ≤ 92 mm Hg ou 102-107 mm Hg
- Période d'essai, période de cohorte
- Pente de DFG chez 949 patients , suivi de 8.8 ans

■ Résultats

- 11% pente de DFG positive
- 31 patients (3,3%) améliorent leur DFG
- Protéinurie plus faible

	Estimate (SD)	
	Improvers (n=31)	Nonimprovers (n=918)
Estimated GFR (ml/min per 1.73 m ² per yr)	1.06 (0.12)	-2.45 (0.07)
Iothalamate GFR ^a (ml/min per 1.73 m ² per yr)	1.21 (0.44)	-2.03 (0.11)
Serum creatinine (mg/dl per yr)	-0.04 (0.01)	0.29 (0.02)
Urine protein/urine creatinine (%/yr) ^b	1.1% (4.4)	13.8% (0.9)
Weight (kg/yr)	-0.33 (0.67)	-0.15 (0.14)





MERCI

