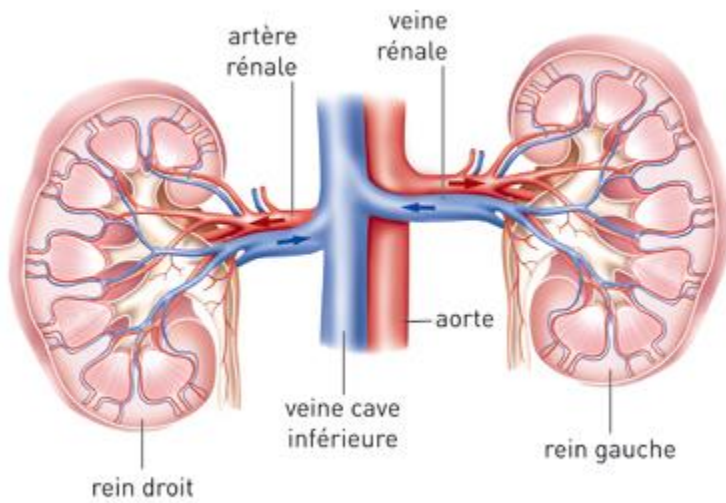


REINS et VASCULARITES

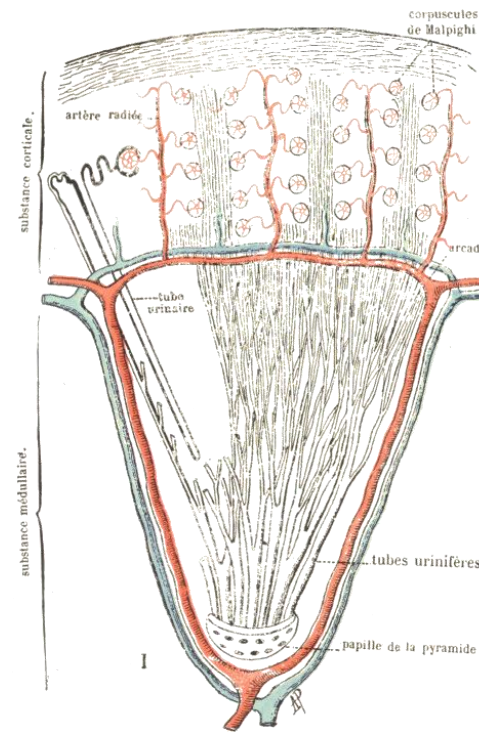
Liens d'intérêt

- CSL VIFOR : Expertise, Symposium
- Astra-Zeneca : hospitalité, inscription SFNDT Liège
- GSK : Expertise, Conférence, Webinaire
- Alexion : Expertise

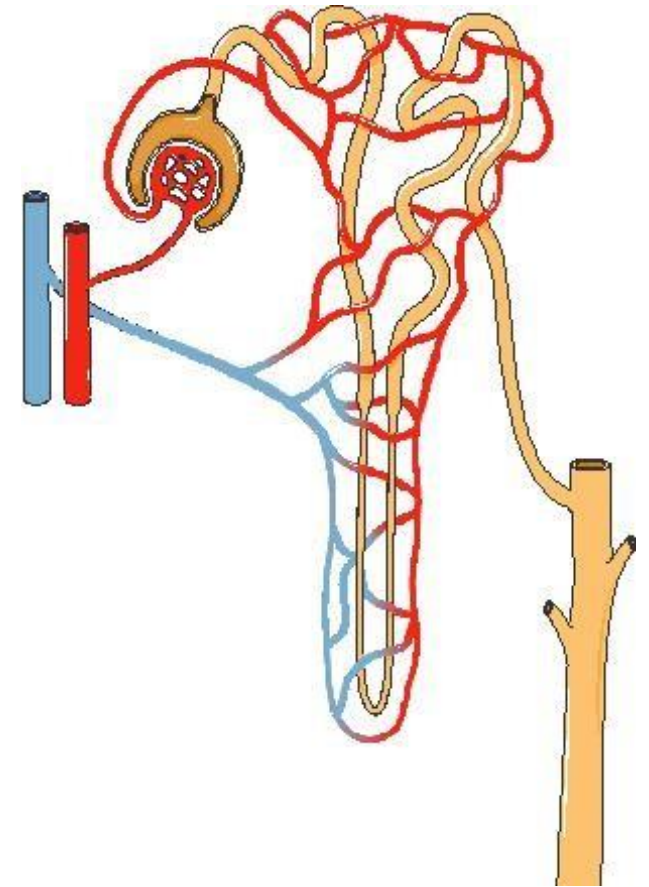
Vascularisation des Reins



Artères de gros calibre

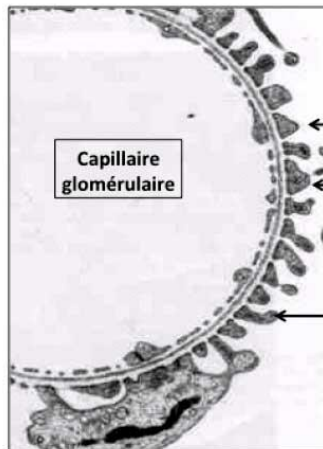
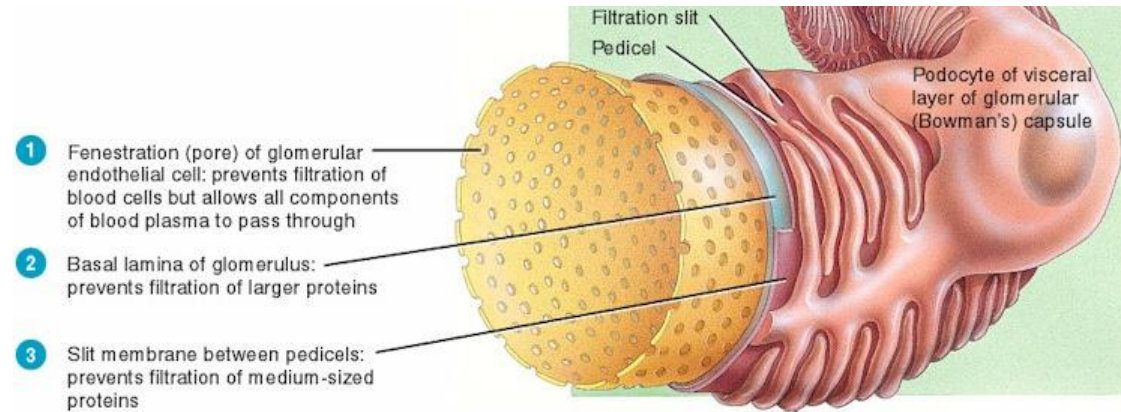
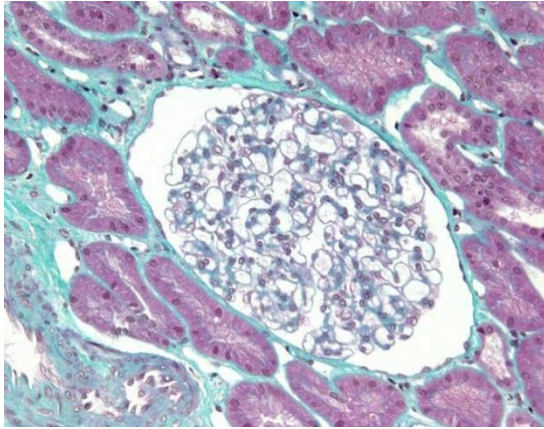


Artères de moyen calibre
Artérioles



Capillaires glomérulaires
et péri-tubulaires

Glomérules et Barrière de Filtration



La barrière de filtration glomérulaire laisse passer :

Eau
Ions
Déchets sanguins
(ex : créatinine)
Petites protéines

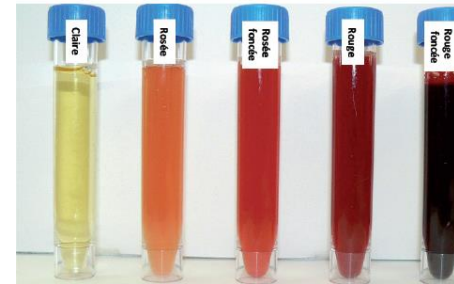
✗
Albumine
Globules sanguins

Les reins régulent le milieu intérieur.

Les reins régulent aussi la pression artérielle.

Comment suspecter une atteinte rénale de Vascularite?

- Le contexte général et les signes extra-rénaux
 - Mais parfois : vascularite limitée au rein
- Les signes cliniques rénaux sont inconstants :
 - Hypertension artérielle (apparue ou aggravée)
 - Œdèmes des membres inférieurs
 - Hématurie macroscopique (urines rouges)
 - Baisse de la diurèse (oligurie)
- Le dépistage sanguin et urinaire nous oriente :
 - Protéinurie
 - Hématurie non visible à l'œil nu (microscopique)
 - Augmentation de la créatinine sanguine
- Tableau de « Glomérulonéphrite rapidement progressive »



PNDS Vascularites à ANCA

- Selon les recommandations de l'EULAR de 2009, on distingue :

- **Les formes généralisées/diffuses** caractérisées par :

- o Une altération franche de l'état général
- o **Une atteinte rénale**
- o Une hémorragie alvéolaire importante et évolutive
- o Et/ou l'atteinte d'un ou plusieurs autres organes,

- Les formes limitées/localisées, qui concernent exclusivement les GPA (atteinte ORL et/ou pulmonaire sans hémorragie alvéolaire), sans atteinte rénale ni cutanée, sans altération de l'état général et qui n'engagent pas le pronostic vital (environ 30 % des cas de GPA).

- Activité évaluée par le BVAS :

8. Signes rénaux	☐ (maximum 12 / 6)
HTA	☐ 4 / 1
Protéinurie > 1 +	☐ 4 / 2
Hématurie > 10 GR / champ	☐ 6 / 3
Créatininémie 125–249 µmol/l	☐ 4 / 2
Créatininémie 250–499 µmol/l	☐ 6 / 3
Créatininémie > 500 µmol/l	☐ 8 / 4
Augmentation de la Créatininémie > 30% ou diminution de la clairance de la créatinine > 25%	☐ 6 / -

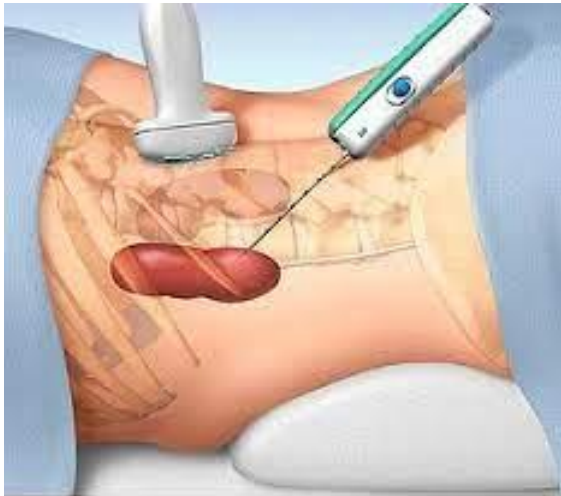
- Séquelles évaluées par le VDI :

REINS

- Diminution de clairance > 50%** ☐
- Protéinurie > 0.5g/jour** ☐
- Insuffisance rénale chronique** ☐
- Dialyse** ☐
- HTA PA Diastolique > 95 mmHg et/ou traitée** ☐

Qu'apporte la Biopsie Rénale dans certaines Vascularites ?

- Ponction biopsie rénale percutanée
- INTERDITE lorsqu'on suspecte une vascularite des gros/moyens vaisseaux (PAN)



Patient allongé sur le ventre
Anesthésie locale (non douloureux)
Biopsie écho-guidée

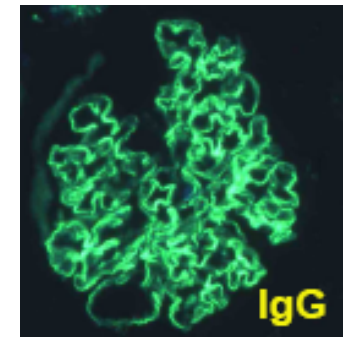
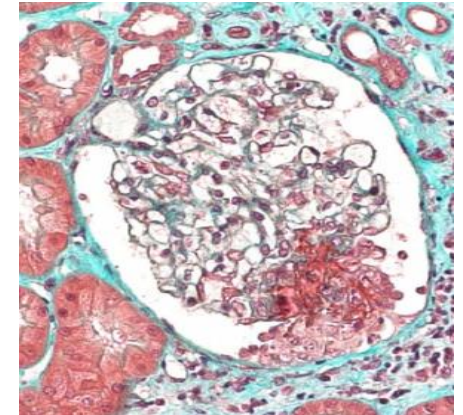
Risque : hémorragique (≈5%)

Prélèvement de 2 fragments :

- 1) Microscopie optique
- 2) Immunofluorescence



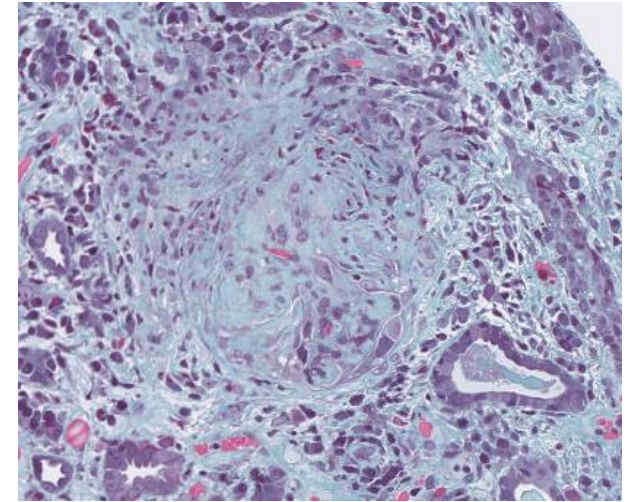
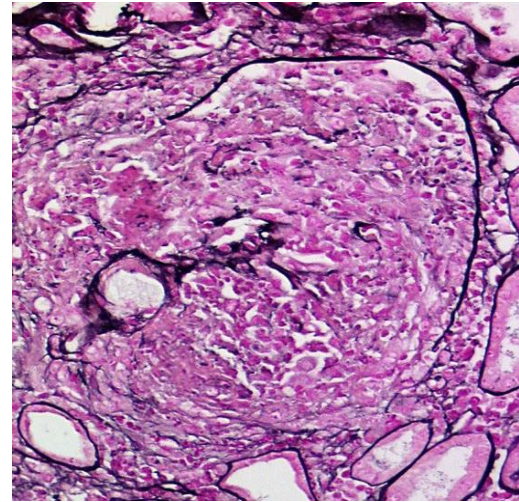
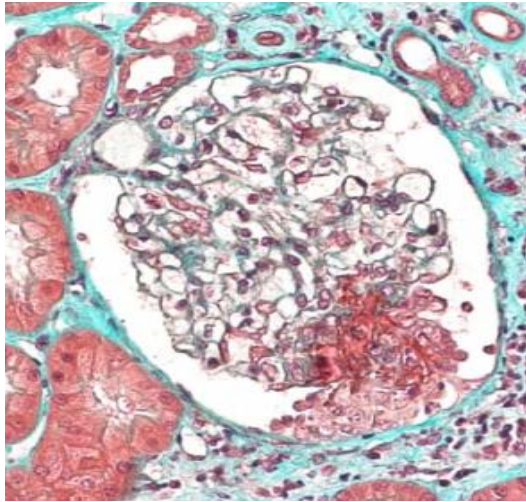
Confirmer le diagnostic
Evaluer la sévérité/le pronostic rénal
Différencier lésions actives vs séquelles



Vascularites à ANCA et Vascularites à anti-MBG

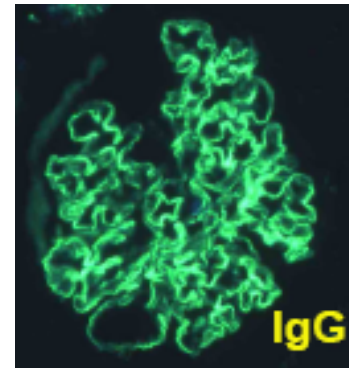
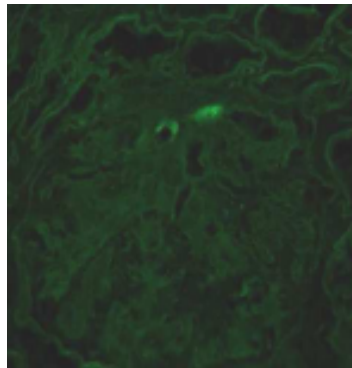
Des **croissants**
+/- destructeurs
et +/- récents

en microscopie optique
« Glomérulonéphrite
extra-capillaire (GNEC) »



L'absence de dépôts immuns
(GNEC « pauci-immune »
des VAA)

Ou des dépôts linéaires
(anti-MBG)



Biopsie rénale et VAA : valeur pronostique

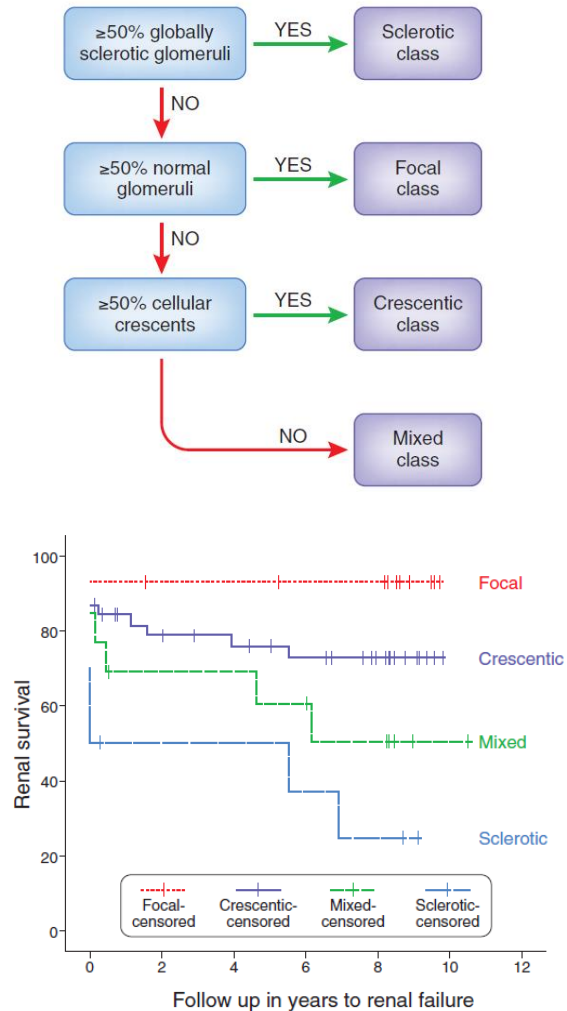
ANCA Renal Risk Score

- Glomérules Nx < 10%, 10-25%, > 25%
- FIAT ≤ ou > 25%
- DFGe > ou ≤ 15 mL/min

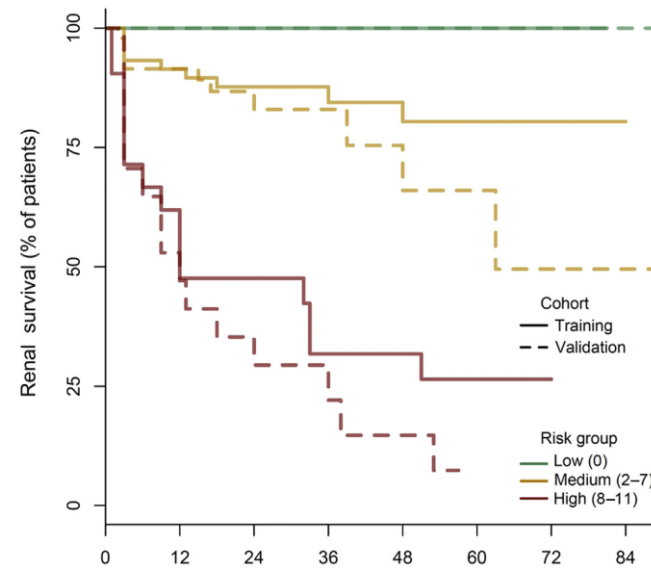
0-4-6 points

0-2 points

0-3 points

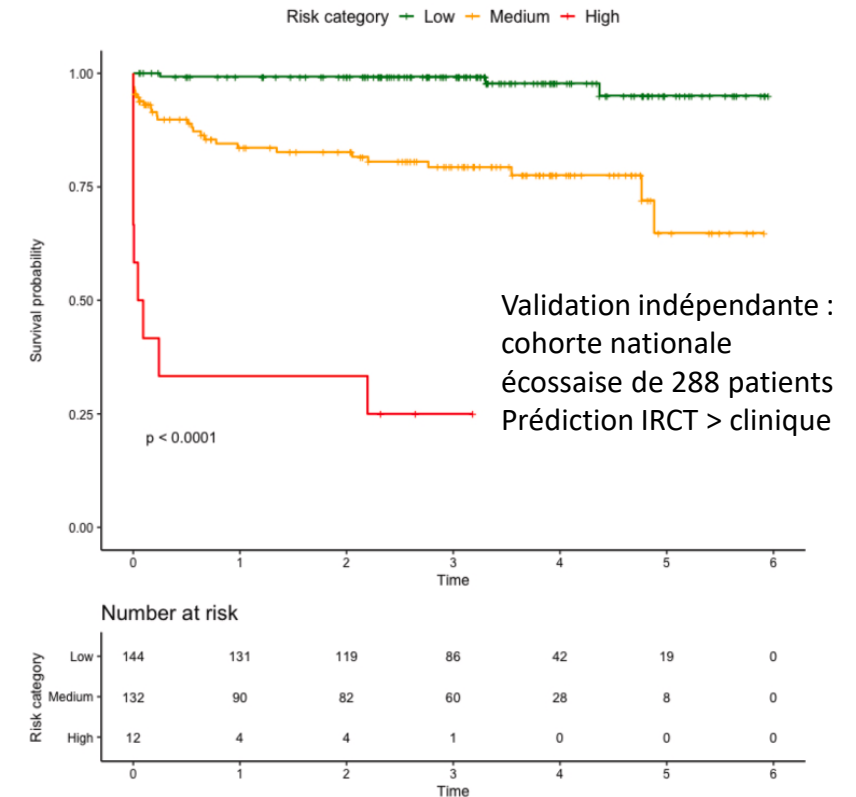


Berden, JASN 2010



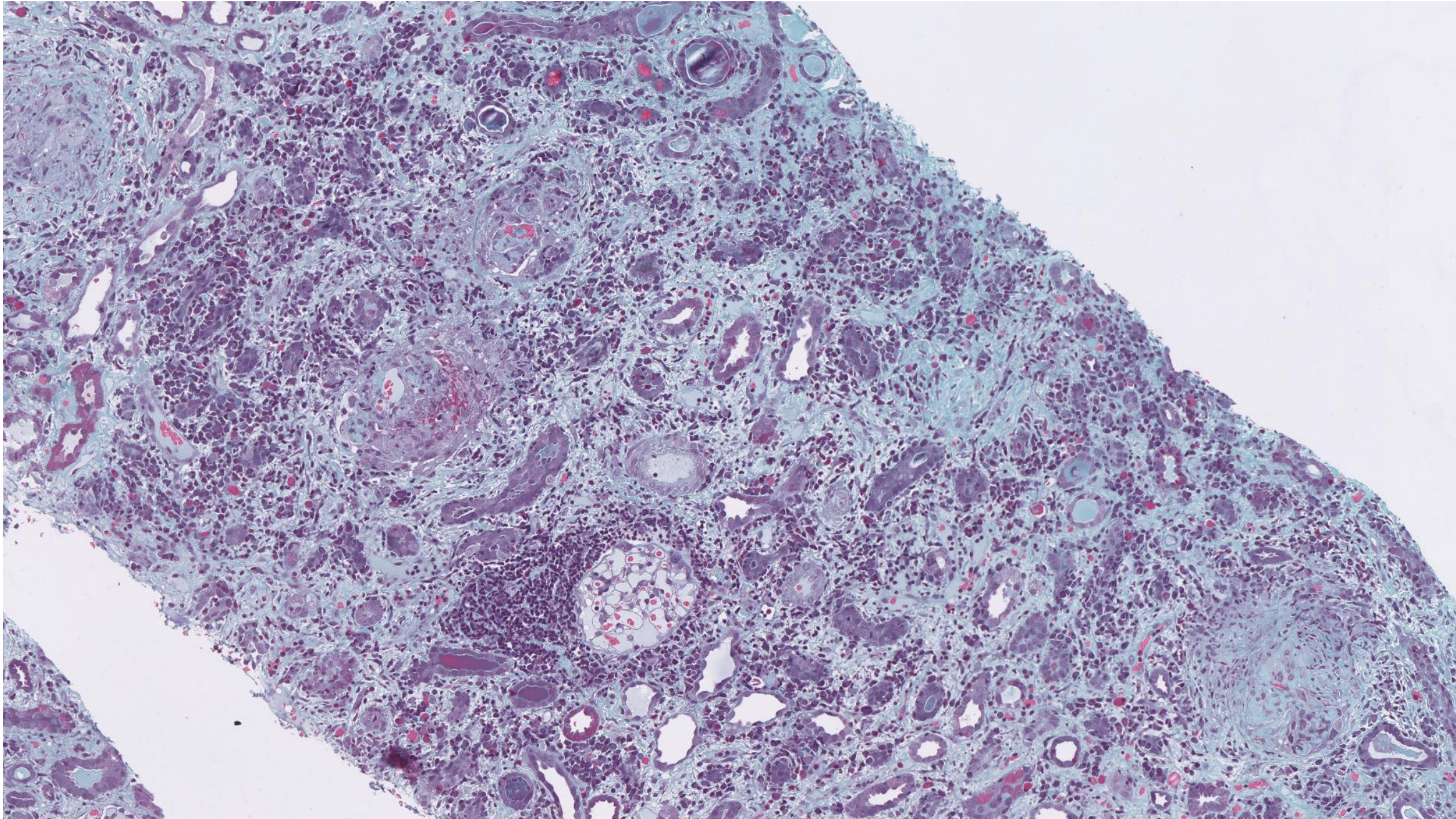
Risk group	Points
Low	0
Medium	2-7
High	8-11

Brix, Kint 2018



Validation indépendante :
cohorte nationale
écossaise de 288 patients
Prédiction IRCT > clinique

McGovern, KI Reports 2023

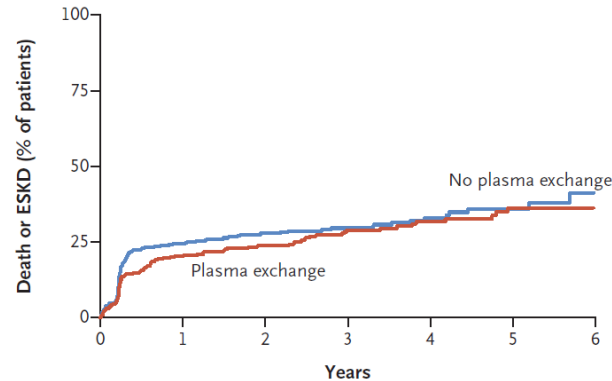


VAA : Place des Echanges Plasmatiques?

Essai PEXIVAS 2020

Walsh, NEJM 2020

A Primary Outcome According to Plasma Exchange



No. at Risk							
No plasma exchange	352	244	183	136	82	44	10
Plasma exchange	352	252	186	135	82	43	10

Risk group for end stage kidney disease (ESKD)

Baseline serum creatinine level

Baseline risk of developing ESKD at 1 year

LOW

LOW TO MODERATE

MODERATE TO HIGH

HIGH

≤ 200 μmol/L

>200-300 μmol/L

>300-500 μmol/L

> 500 μmol/L

≤ 2.5%

>2.5-7.5%

>7.5-25.0%

>25.0%

PLEX : Réduction de 4,6% du risque d'IRCT à M12 (21,7 patients à traiter)

PLEX : Réduction de 16% du risque d'IRCT à M12 (6,25 patients à traiter)

Infections sévères M12
Risque des PLEX

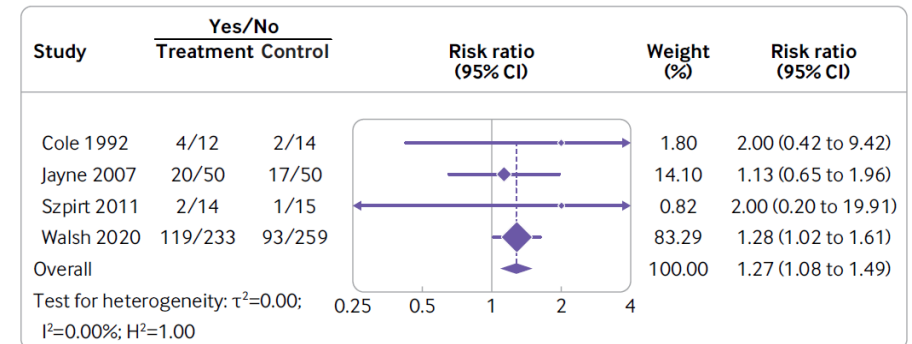
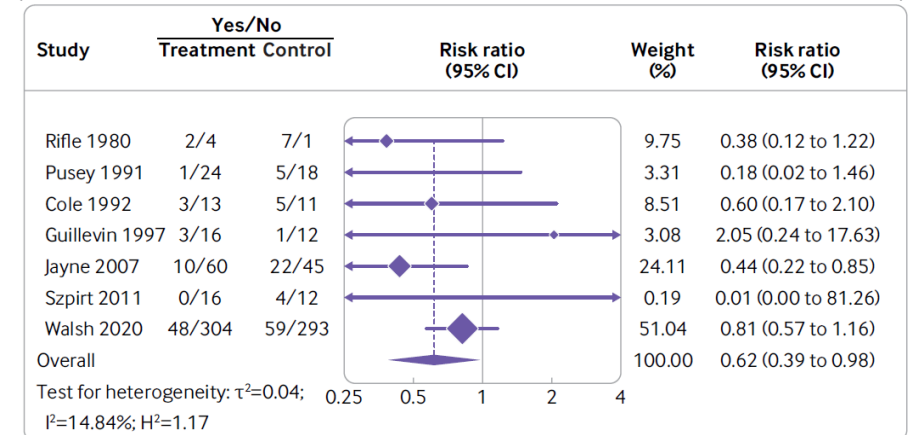
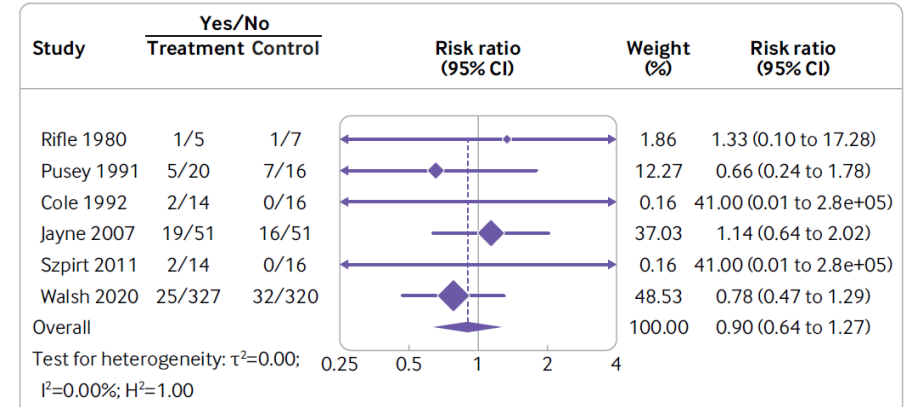
+1 infection sévère pour 14 patients traités PLEX

Zeng, BMJ 2022

Méta-analyse 2022

Walsh, BMJ 2022

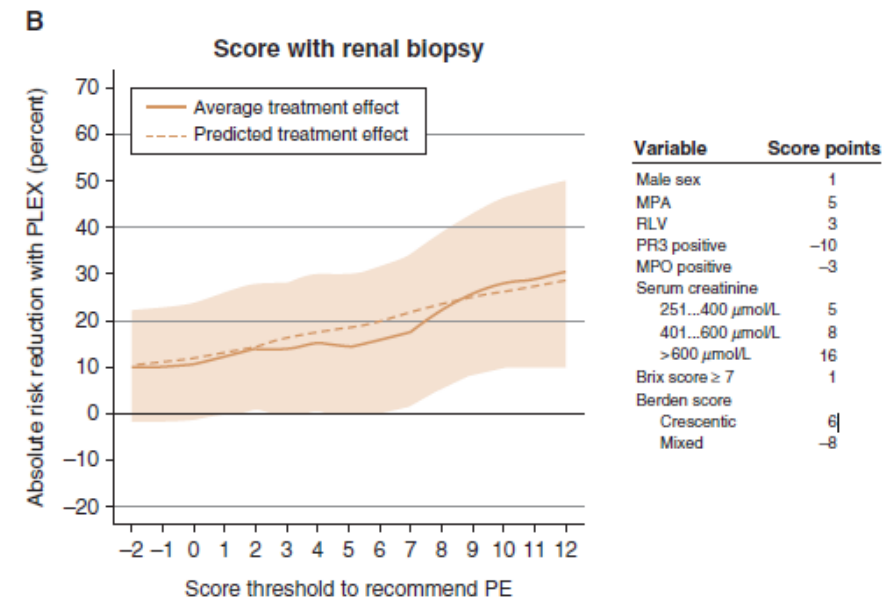
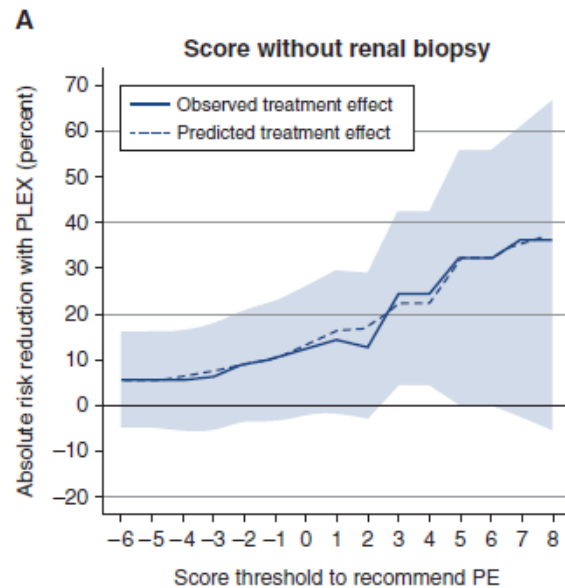
Mortalité M12
idem



VAA et Biopsie rénale : Place des Echanges Plasmatiques?

Bénéfice attendu des PLEX

- Etude rétrospective du GFEV, score de propension
- 425 patients
- Décès / dialyse à 1 an
- Biopsie rénale (Brix et Berden) : amélioration de la prédiction du bénéfice attendu des PLEX



VAA avec Atteinte Rénale : Traitement d'induction

Rituximab ou Cyclophosphamide

❑ Recommandations EULAR 2022 :

- Pour l'induction de la rémission chez les patients présentant une 1^{ère} poussée ou une rechute de **GPA ou de PAM** (pas GEPA) menaçant la survie ou la survie d'organe, nous recommandons l'association corticoïdes et **RITUXIMAB ou CYCLOPHOSPHAMIDE**.
- Le RITUXIMAB sera choisi de préférence en cas de rechute.
- Certains experts préfèrent le CYCLOPHOSPHAMIDE en cas d'atteinte rénale sévère
- L'utilisation de MMF en induction sera réservée aux cas de contre-indication du Ritux et du CYC
- Protocole RITUXIMAB : 375 mg/m² /semaine x 4 semaines
Ou 1000 mg J1 + J15
- Prévention pneumocystose par TRIMETHOPRIME/SMX : recommandée (alternatives : DAPSONE, ATOVAQUONE ou aérosols PENTAMIDINE)
- Vaccinations comme pour un patient immunodéprimé

VAA avec Atteinte Rénale : Traitement d'induction

Corticoïdes

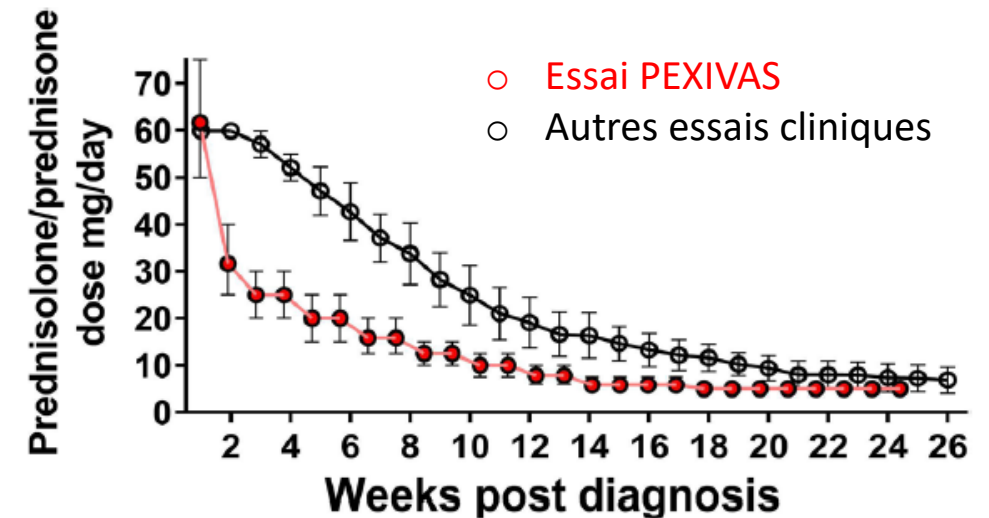
❑ Recommandations EULAR 2022 :

- Corticoïdes oraux débutés à 50-75 mg/jour en induction, selon le poids du patient.
- Décroissance progressive selon le protocole PEXIVAS low-dose, pour aboutir à 5 mg/jour à M4-M5.

PEXIVAS low-dose : décroissance des corticoïdes oraux

Weeks	Body weight (kg)		
	<50	50–75	>75
1*	50	60	75
2	25	30	40
3–4	20	25	30
5–6	15	20	25
7–8	12.5	15	20
9–10	10	12.5	15
11–12	7.5	10	12.5
13–14	6	7.5	10
15–18	5	5	7.5
19–52	5	5	5
>52	Individual taper	Individual taper	Individual taper

*Consider use of intravenous methylprednisolone at a cumulative dose of 1–3 g on days 1–3 in patients with severely active disease, including but not limited to renal involvement with a documented estimated glomerular filtration rate <50 mL/min/1.73 m² and/or diffuse alveolar haemorrhage.



Décroissance des corticoïdes oraux
en traitement d'induction des VAA

VAA avec Atteinte Rénale : Traitement d'induction

Place de l'AVACOPAN ?

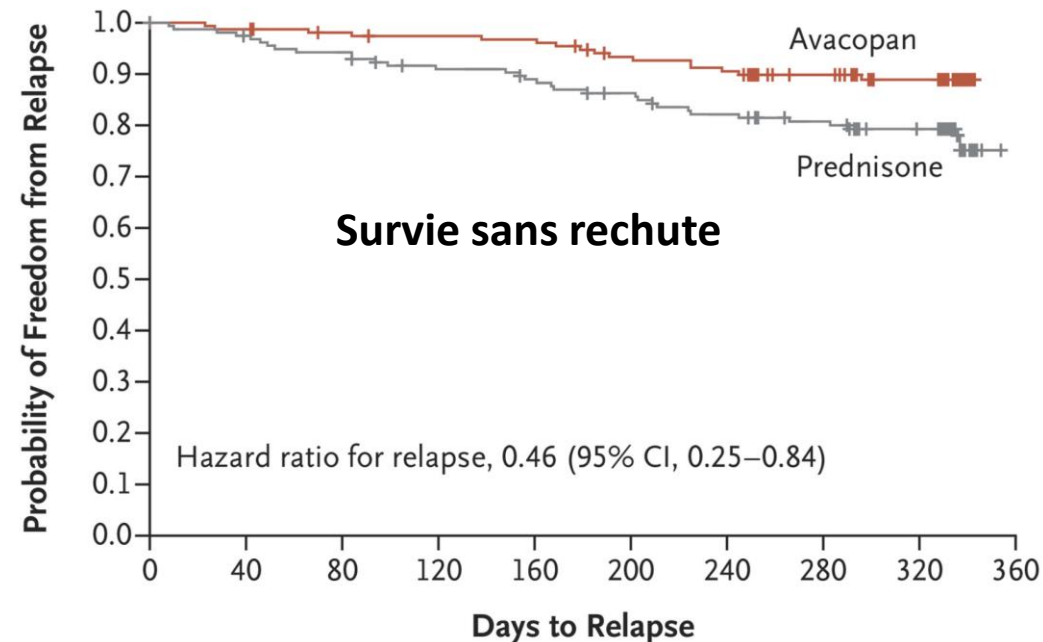
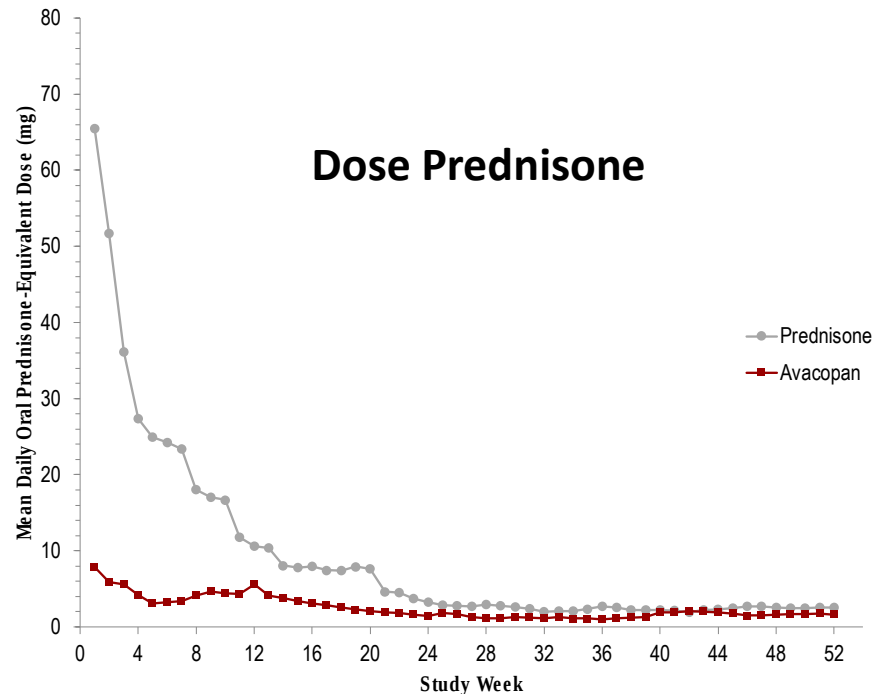
❑ Critères d'inclusion étude ADVOCATE

- GPA ou PAM 1ère poussée ou rechute
- Anti-PR3+ ou anti-MPO+
- Age ≥ 12 ans
- Indication d'induction par RTX ou CYC
- DFGe ≥ 15 mL/minute/1.73 m²

❑ Pour réduire l'exposition aux corticoïdes ?

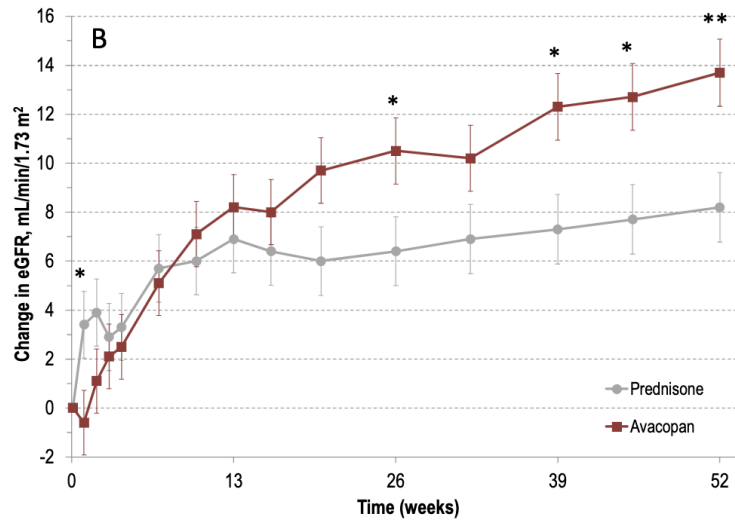
❑ Pour optimiser la récupération rénale ?

❑ Bénéfice/risque favorable, mais bénéfice/coût?



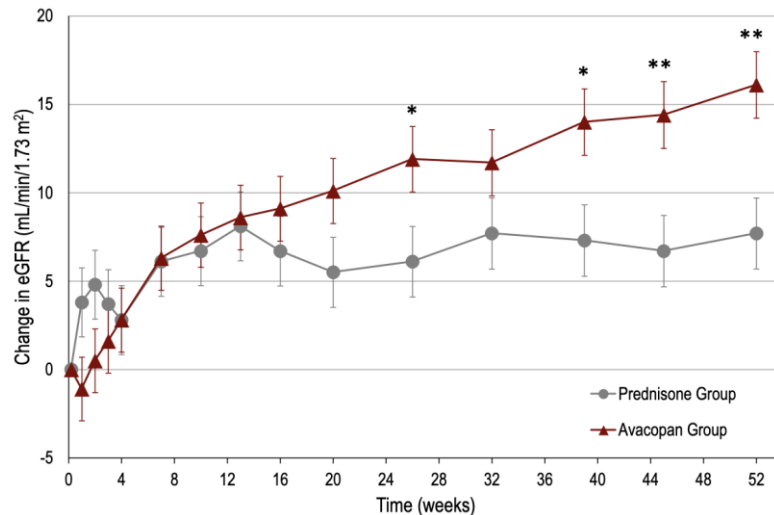
VAA avec Atteinte Rénale : Traitement d'induction

Place de l'AVACOPAN ?



Evolution DFGe

Jayne, NEJM 2021



Evolution DFGe chez les patients avec un DFGe initial à 15-20

Cortazar, KI reports 2023

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré et surveillé par des professionnels de la santé qualifiés dans le diagnostic et le traitement de la GPA ou de la PAM.

Posologie

La dose recommandée de Tavneos est de 30 mg (3 gélules de 10 mg chacune) par voie orale deux fois par jour, matin et soir, avec de la nourriture.

Tavneos doit être administré en association avec du rituximab ou du cyclophosphamide comme suit :

- rituximab à raison de 4 doses hebdomadaires par voie intraveineuse ou,
- cyclophosphamide par voie intraveineuse ou orale pendant 13 ou 14 semaines, suivi d'azathioprine ou de mycophénolate mofétil par voie orale et,
- glucocorticoïdes si cliniquement indiqué.

VAA avec Atteinte Rénale : Traitement d'entretien

❑ Recommandations EULAR 2022 :

- Pour le maintien de la rémission chez les patients présentant une GPA ou PAM, après un traitement d'induction par RITUXIMAB ou CYCLOPHOSPHAMIDE, nous recommandons un traitement par **RITUXIMAB**.
- L'AZATHIOPRINE ou le METHOTREXATE sont des alternatives envisageables.
- Préférer l'administration **systématique de RITUXIMAB 500 mg tous les 6 mois**
- Proposer des doses plus fortes (1000 mg) ou moins espacées (/4 mois) en cas de rechute malgré tout
- Monitorer le taux d'IgG avant chaque cure (IgG < 5 g/L?)
- Durée du traitement d'entretien : **24-48 mois après la rémission pour une 1^{ère} poussée**, considérer **plus long chez les patients rechuteurs ou à risque de rechute** (bénéfice/risque)

VAA ayant évolué vers l'insuffisance rénale terminale

DIAVAS: Disease activity and adverse events in patients with ANCA-associated vasculitides undergoing long-term dialysis

CJASN
Clinical Journal of the American Society of Nephrology



Retrospective analysis
REIN French registry
2008 – 2012



229 adults with ANCA-associated vasculitides starting hemodialysis

- ▶ 142 with GPA
- ▶ 87 with MPA
- ▶ 82 received kidney transplant during follow-up



Mean follow-up time
4.6 ± 2.7 years



% of patients in remission
off-immunosuppression

Dialysis initiation	1 year after	5 years after
23%	42%	62%
Overall survival rates		
At 1 year	At 3 years	At 5 years
86%	69%	62%

Adverse events



Serious
Infections

45%



Cardiovascular
events

45%



Vasculitis flare

13%

Incidence of vasculitis relapse
(episodes/100 person years, $p < 0.05$)

Before dialysis
initiation

57

After dialysis
initiation

7

Conclusions: Patients undergoing long-term dialysis were less likely to have a vasculitis relapse than to display serious infectious or cardiovascular events.

VAA ayant évolué vers l'IRCT : faut-il un traitement d'entretien?

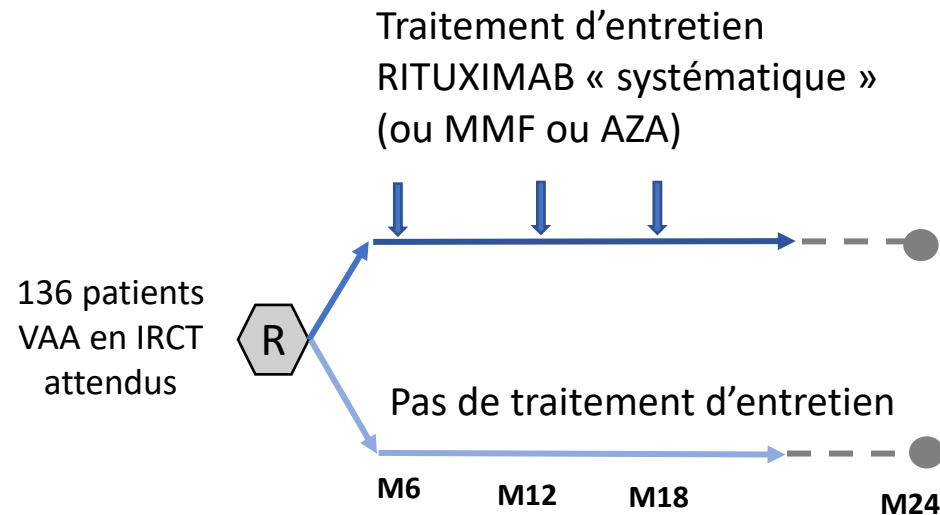
Essai MASTER-
ANCA en cours

❑ Critères d'inclusion

- GPA ou PMA, 1^{ère} poussée ou rechute, 18-90 ans
- Traitement d'induction par corticoïdes + CYC ou RTX
- DFGe ≤ 15 mL/min ou nécessité de dialyse > 60 jours

❑ Critères de non inclusion

- **Poussée extra-rénale sévère:**
- **IHA avec SaO2 < 85% ou intubation**
- Atteinte du système nerveux central
- Poussée trop récente (< 4 mois)



❑ Objectif principal : délai de survenue du 1^{er} évènement préjudiciable sévère

- Rechute majeure de la VAA
- Infection sévère (hospitalisation)

VAA ayant évolué vers l'IRCT : peut-on faire une transplantation rénale?

☐ Recommandations KDIGO 2021 :

- Attendre que les patients soient en rémission clinique de la VAA depuis ≥ 6 mois
Risque de récurrence sur le transplant : 0,02-0,03 /patient-année
- La transplantation rénale est possible quelque soit le statut des ANCA
Le taux de récurrence sur le transplant n'est pas corrélé aux ANCA + ou –
- ATTENTION : en cas d'anti-MBG+ associés, la transplantation n'est possible que si négativation des anti-MBG pendant ≥ 6 mois.

Conclusion

- ❑ Les vascularites rénales les plus fréquentes sont les vascularites à ANCA
- ❑ L'atteinte rénale en fait une VAA sévère, nécessitant
 - un traitement d'induction par corticoïdes et CYCLOPHOSPHAMIDE ou RITUXIMAB (+/- échanges plasmatiques à discuter)
 - (+/- Avacopan à positionner)
 - un traitement d'entretien
- ❑ La biopsie rénale peut apporter une aide diagnostique, pronostique, et différencier lésions actives/chroniques
- ❑ L'atteinte rénale peut évoluer vers l'IRC terminale nécessitant dialyse ou transplantation rénale