

# Quand le sédiment urinaire ne permet pas de dépister l'atteinte rénale des vasculites associées aux ANCA: à propos d'un cas clinique

**I Andrei<sup>1</sup>, L Brulhart Bletsas<sup>1</sup>, C Chizzolini<sup>2</sup>**

*1. Service de Rhumatologie, Hôpital neuchâtelois, La Chaux-de-Fonds, Suisse*

*2. Service d'Immunologie clinique et allergologie, Hôpitaux Universitaires et Ecole de Médecine, Genève, Suisse*

**62 ème Semaine de rhumatologie d'Aix-les-Bains**

**23 Mars 2017**

**Nous n'avons pas de conflit d'intérêt**

## Cas clinique 1.1

**Septembre 2015**

Mme G, 75 ans

- Céphalées
- Claudication à la marche (PM=50m)
- Dyspnée d'effort
- Raynaud atypique, xérophtalmie
- Perte pondérale (7kg/9 mois), inappétence
- Asthénie marquée, AEG

# Cas Clinique 1.2 ATCD

**2005** – Sinusite cr, Ethmoïdectomie

**2012** - Douleurs des MI, Claudication à la marche, dyspnée d'effort, OMI, asthénie

## - Examens complémentaires

- VS 50-80 mm/h (2011), Hb 96 g/l, augmentation polyclonale IgM, proBNP+
- **ANCA 1/20** sans spécificité, FAN, ENA, FR, ACPA - négatifs
- **Sédiment urinaire (SU): normal**
- ENMG: polyneuropathie (PNP) sensitivomotrice asymétrique
- CT thoracique: atteinte parenchymateuse juxta scissural -> probable stase
- Biopsie (B.) ORL: sinusite cr sans granulome, ni vasculite (**VA**)

- Traitement (TT): Prednisone 40mg/j, sevrage - Absence d'amélioration clinique/s inflammatoire

## - Conclusion:

- S inflammatoire d'origine indéterminée, Anémie inflammatoire
- Activation non spécifique des anticorps
- Probable claudication d'origine vasculaire (athéromatose aorte abdominale)

## Cas Clinique 1.3 Examens complémentaires

### ✓ Biologiques

- CRP 85 mg/l, VS 112 mm/h, Hb 80 g/l, Thb 419 G/l, cholestase anictérique
- Créatinine 120  $\mu\text{mol/l}$ , Protéinurie 0.63 g/24h
- ANCA 1:1280 périnucléaire – PR3, MPO négatif
- FAN 1:80, ENA, Ac anti-phospholipide, Cryoglobuline nég C3, C4 N
- Immunofixation des protéines sériques: - augmentation polyclonale Ig  
- rapport  $k/\lambda = 4.56$  ( $V_N=0.26-1.65$ ) - profil oligoclonal

|                                                                                                                                             |       |                       |                                                    |                                                     |                                                     |                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|  voir sous MS-Excel<br>Nombre de colonnes affichées : 18 ▼ | Unité | Valeurs<br>Réf./Seuil | 08/12/2015<br>07:00:00<br>4DL-US<br>08 26<br>urine | 02/12/2015<br>14:45:00<br>4DL-US<br>02 133<br>urine | 17/11/2015<br>13:00:00<br>4DL-US<br>17 137<br>urine | 10/11/2015<br>12:00:00<br>4DL-US<br>10 134<br>urine |
| Examen chimique pH                                                                                                                          |       | 5 - 6.5               | 7.0                                                | 6.5                                                 | 6.0                                                 | 6.5                                                 |
| Examen chimique Densité                                                                                                                     |       |                       | 1.008                                              | 1.005                                               | 1.012                                               | 1.013                                               |
| Examen chimique Protéines sq                                                                                                                |       |                       | NEGATIF                                            | TRACE                                               | +                                                   | +                                                   |
| Examen chimique Hémoglobine                                                                                                                 |       |                       | NEGATIF                                            | TRACE                                               | NEGATIF                                             | NEGATIF                                             |
| Examen chimique Glucose sq                                                                                                                  |       |                       | NEGATIF                                            | NEGATIF                                             | NEGATIF                                             | NEGATIF                                             |
| Examen chimique Corps cétoniques                                                                                                            |       |                       | NEGATIF                                            | NEGATIF                                             | NEGATIF                                             | NEGATIF                                             |
| Examen chimique Bilirubine                                                                                                                  |       |                       | NEGATIF                                            | NEGATIF                                             | NEGATIF                                             | NEGATIF                                             |
| Examen chimique Urobilinogène                                                                                                               | mg/dl | 0.1 - 2               | 0.2                                                | 0.2                                                 | 0.2                                                 | 0.2                                                 |
| Examen chimique Nitrites                                                                                                                    |       |                       | NEGATIF                                            | NEGATIF                                             | NEGATIF                                             | NEGATIF                                             |
| Examen chimique Leucocytes sq                                                                                                               |       |                       | NEGATIF                                            | NEGATIF                                             | NEGATIF                                             | NEGATIF                                             |
| Leucocytes et érythrocytes urinaires Leucocytes                                                                                             | M/I   | 0 - 16                | 1                                                  | 8                                                   | 13                                                  | 10                                                  |
| Leucocytes et érythrocytes urinaires Erythrocytes                                                                                           | M/I   | 0 - 26                | 1                                                  | 4                                                   | 6                                                   | 8                                                   |
| Leucocytes et érythrocytes urinaires Type des érythrocytes                                                                                  |       |                       |                                                    |                                                     |                                                     | INDÉTERMINÉ<br>[A]                                  |
| Examen Microscopique Cellules pavimenteuses                                                                                                 |       |                       |                                                    |                                                     | +                                                   | ++                                                  |
| Examen Microscopique Cellules urothéliales                                                                                                  |       |                       |                                                    |                                                     | +                                                   | ++                                                  |
| Examen Microscopique Cylindres hyalins                                                                                                      |       |                       |                                                    |                                                     | +                                                   |                                                     |
| Examen Microscopique Cylindres hyalins-granuleux                                                                                            |       |                       |                                                    |                                                     | +                                                   |                                                     |
| Examen Microscopique Recherche de cristaux                                                                                                  |       |                       |                                                    |                                                     |                                                     | ABSENT                                              |

Commentaires liés au résultat :

[A] 'Quantité d'érythrocytes insuffisante pour identifier leur origine. '

## Sédiment urinaire

## Cas Clinique 1.3 Examens complémentaires

- ✓ **BAT:** aspécifique - absence de réaction granulomateuse (m Horton), ni de dépôt d'amyloïde
- ✓ **Cs ORL (IRM cérébrale: sinusite):** absence de signe inflammatoire
- ✓ **Cs Neurologique, ENMG:** atteinte axonale sensitive et motrice sévère des nerfs MI, asymétrique, non longueur dépendante

**Dg: Mononévrite multiple/PNP axonale asymétrique**

**DD: Vasculite , autre cause ?**

- **B. n sural:** discrète perte axono-myélinique aspécifique, sans VA  
absence de dépôt amyloïde
- **B. m gastrocnémien:** atrophie neurogène cr, sans VA
- **Angio-IRM cérébrale:** absence VA
- **Ponction lombaire:** IgG polyclonal d'origine intrathecale

## Cas Clinique 1.3 Examens complémentaires

### ✓ Cs Dermatologique

- B. cutanée: minime inflammation lymphocytaire périvasculaire, absence de thrombus, ni de nécrose fibrinoïde
- B. graisse sous cutanée: pas d'amylose
- B. glandes salivaires accessoires: sialadénite non-spécifique
- Capillaroscopie: aspécifique - zones de rangées capillaires régulières/zones avasculaires

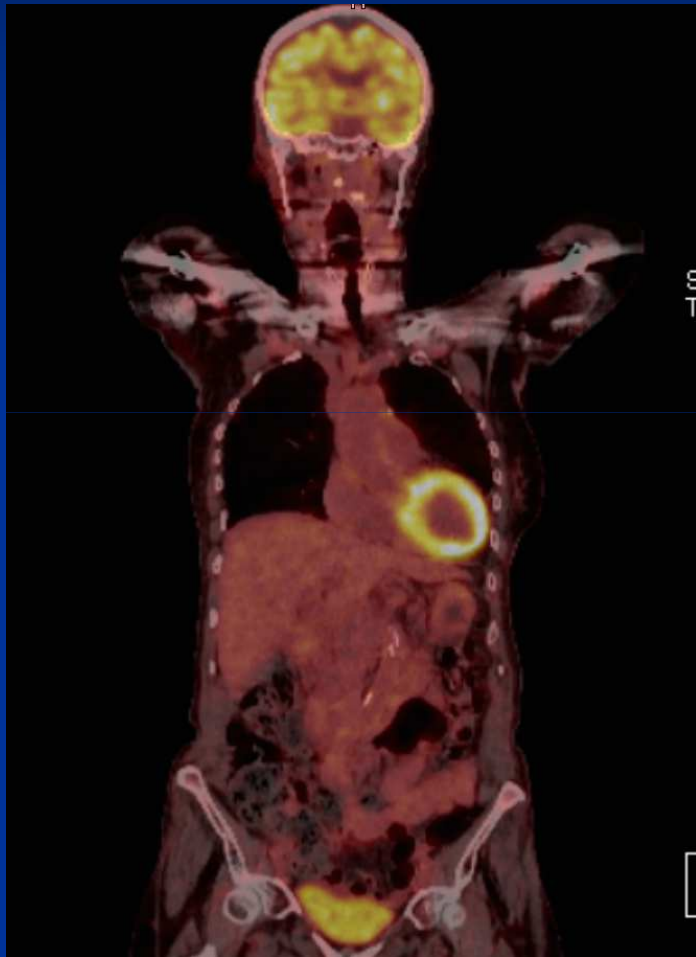
### ✓ Cs Hématologique: absence d'hémopathie

- Ig, chaînes légères , plasmocytes médullaires en excès (<10%) dues à l'inflammation cr



Livédo racemosa  
tronc, membres inf

## Cas Clinique 1.3 Examens complémentaires



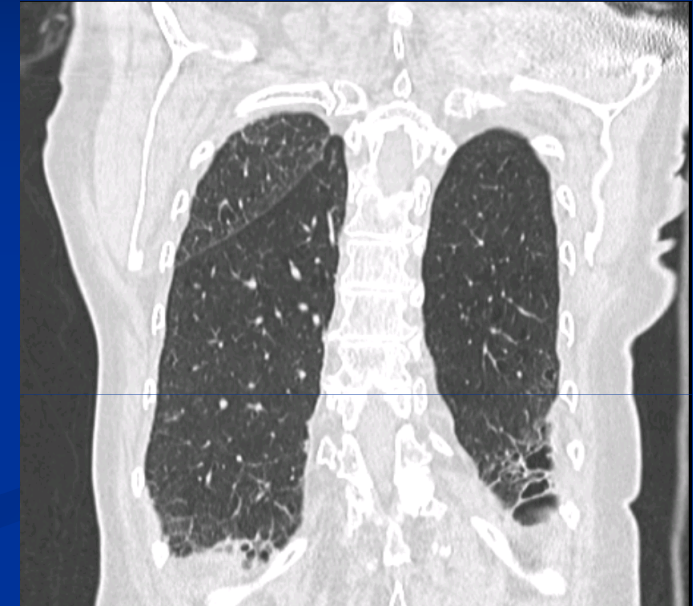
### PET scan

- Absence de signe d'une VA ou d'un processus tumoral
- Calcification aortique focale à la jonction thoraco-abdominale (sténose à 50%)

## Cas Clinique 1.3 Examens complémentaires

### ✓ Cs Pneumologique, CT thoracique

- processus fibrosant aspécifique (kystes sous pleuraux sur des bronchectasies de traction et des ganglions calcifiés, d'allure séquellaire)



### ✓ Cs Cardiologique, IRM myocardique

- dilatation du VG, hypokynésie globale, FE (VG) à 39%
- absence d'infiltration, ni VA

## Cas Clinique ?

- **Patiente de 75 ans**
  - **Claudication à la marche**
  - **Mononévrite multiple des MI**
  - **Livedo racemosa**
  - **Signes généraux**
- 
- **Syndrome inflammatoire persistant**
  - **Insuffisance rénale (IR), Protéinurie < 1 g/24h, SU inactif**
  - **ANCA non-spécifiques**

## Cas Clinique 1.4 Biopsie rénale

- Néphrite tubulo-interstitielle lympho-histioplasmocytaire sévère granulomateuse
- Vasculopathie sténosante: remaniement intimal (myofibroblaste et activation des cellules endothéliales), sans signe de VA
- Ischémie glomérulaire avec 2 lésions suspectes de glomérulonéphrite extra-capillaire nécrosante pauci-immune
- Immunohistochimie: forte positivité des IgG totale et IgG4
- Dg anatomo-pathologique: Glomérulonéphrite extra-capillaire pauci-immune, avec néphrite tubulo-interstitielle sévère granulomateuse ->

**DG: Granulomatose avec polyangéite (GPA)**

## **DG: Granulomatose avec polyangéite : atteinte rénale et neurologique**

- **TT: Rituximab 2x1000mg + bolus de Solumedrol** (puis Prednisone 1mg/kg/j)
  - à 3 mois, Relais par Cyclophosphamide IV avec stabilisation de la fonction rénale
- **Evolution: - amélioration clinique mais persistance de l'IRC std 2/3**

## Cas Clinique 2 - Discussion

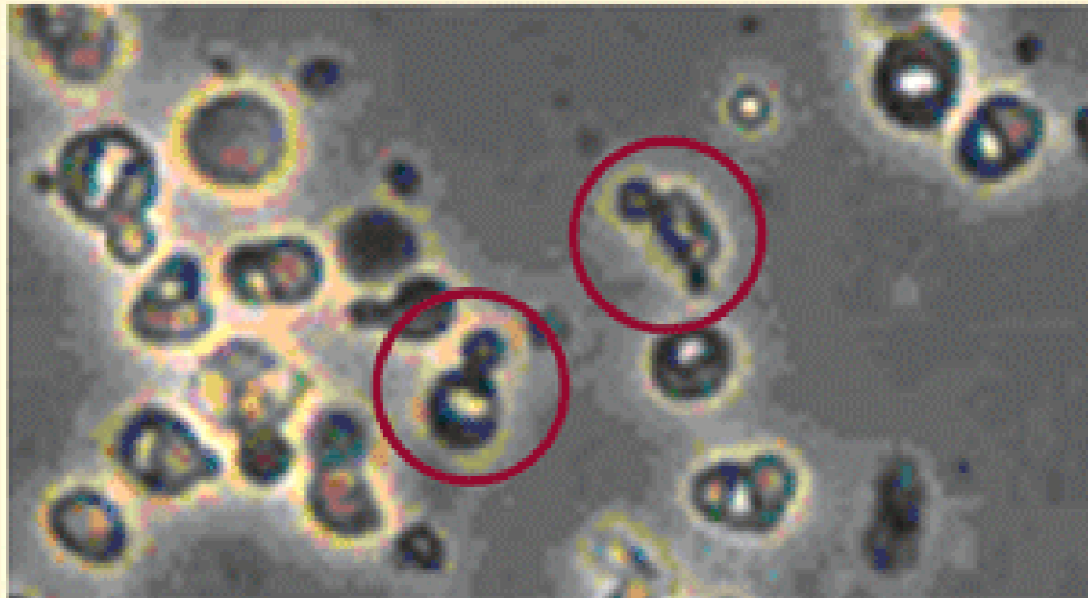
- **Le tableau clinique et biologique initial, bien suggestif d'une VA est resté peu spécifique**
- **L'importance de l'atteinte systémique et des manifestations neurologiques a conduit à des nombreuses investigations, peu contributives**
- **Le diagnostic a été confirmé par la B rénale**
- **Toutefois, si le contexte et la présence d'une discrète IR d'origine indéterminée nous ont poussés à la B rénale, un SU à plusieurs reprises normal et une protéinurie non significative nous avait initialement conduits à y renoncer**

# **Les vasculites associées aux ANCA (AASV)**

**- l'atteinte rénale et l'âge -**

## Discussion 1. Sédiment urinaire

- **Quand:** néphropathie, maladie systémique (diabète, HTA, LED, VA)  
SU anormal patient asymptomatique
- **Comment:** toilette intime, milieu de jet, température ambiante <2h, (si non, conserver 2-8°C)
- **Quoi:**
  - Hématurie microscopique: bandelette sensible, cave: vitamine C
  - Protéinurie: bandelette - albumine, cave: <300mg/j ou urine diluée -> non détecté
  - Cylindres: granuleux ou cellulaires - mauvais pronostic
- **Qui: Néphrologue,** plus sensible pour érythrocytes glomérulaires, cylindres granuleux



**FIGURE 1.** Urinary sediment under a polarization microscope. Urinary erythrocytes with the shape of mouse ears (circled) are a sign of erythrocyturia due to glomerular damage.

de Groot K, Cleve Clin J Med 2012, 79 Suppl 3:S22-6

## Discussion 2.1. Biopsie rénale

### ➤ Indications:

- Hématurie glomérulaire, suspicion maladie systémique (LED, VA..)
- IR d'origine inconnue
- Protéinurie > 1 g/jour
- Insuffisance rénale d'origine indéterminée

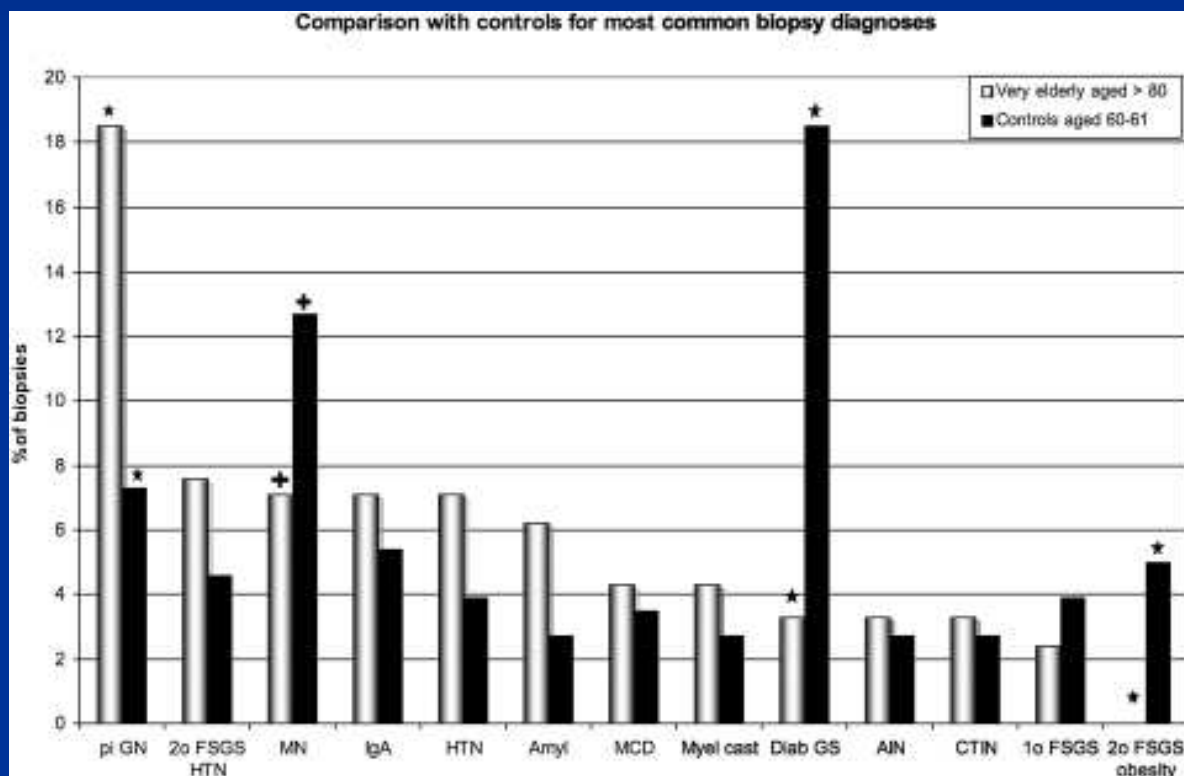
### ➤ Risques:

- hématurie micro-macroscopique (3.5%), transfusion (0.9%)
- rarement néphrectomie (0.01%), décès (0.02%)
- douleurs (->12h)
- fistule artério-veineuse
- HTA chronique - hématome sous-capsulaire -> activation rénine-angiotensine
- infection (0.2%)

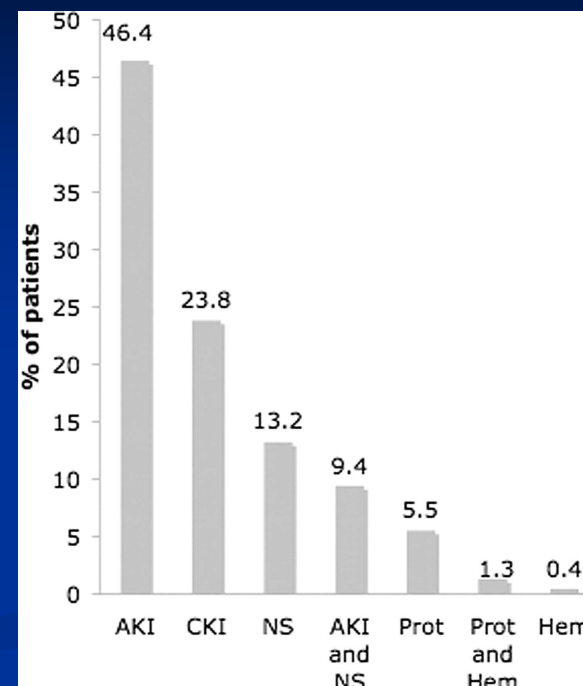
## Discussion 2.2. Biopsie rénale/Age

### ➤ Etude: 235 patients, âge > 80 ans

- 19% de biopsies -> GN pauci-immune
- 67% changement de l'attitude thérapeutique
- Pas plus de complication



Most common diagnoses, showing control comparison with 60- to 61-yr-old patients



### Indications for renal biopsy

AKI, acute kidney injury;  
CKI, chronic-progressive  
kidney injury; NS, nephrotic syndrome;  
Prot, proteinuria; Hem, hematuria.

**Tableau I. Manifestations systémiques principales des trois types de vasculites pauci-immunes associées aux ANCA (anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles)**

|                         | Polyangéite microscopique (MPA)  | Granulomatose avec polyangéite (GPA)                                                                                                       | Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (EGPA)                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                         |                                  |                                                                                                                                            | p<br>mains et jambes                                                                                                                                                                                                                      |
| Atteinte neurologique   | Mononévrite multiple             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mononévrite multiple</li> <li>• Inflammation granulomateuse du système nerveux central</li> </ul> | Mononévrite multiple                                                                                                                                                                                                                      |
| Atteinte oculaire       | Sclérite/épisclérite             | Sclérite/épisclérite                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                           |
| Atteinte rhumatologique | Arthrites/arthralgies fréquentes | Arthrites/arthralgies fréquentes                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                           |
| Autres                  |                                  |                                                                                                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eosinophilie sanguine</li> <li>• Atteinte gastro-intestinale avec infiltration éosinophilique</li> <li>• Atteinte cardiaque (péricardite, insuffisance cardiaque, troubles du rythme)</li> </ul> |

ANCA: 50-75%

Fumeaux D et al, Rev Med Suisse 2014; 10: 493-7

Pagnoux C, Eur J Rheumatol. 2016 Sep;3(3):122-133

## Discussion 3.1. Biopsie rénale/AASV

- **Gold standard pour le Diagnostic et le Pronostic**
- **Classification**
  - atteinte focale ( $\geq 50\%$  glomérules normaux)
  - «crescentic» ( $\geq 50\%$  glomérules avec des croissants cellulaires)
  - mixte
  - sclérotique ( $\geq 50\%$  glomérules sclérosés)

### **L'atteinte rénale = facteur pronostic**

- **de la mortalité** (Survie à 1 an, respectivement de: 93, 84, 69 et 50%) **et morbidité**
- **de la GFR à 1 et 5 ans, indépendamment de**
  - GFR initiale
  - l'âge
  - traitement

**-> Un diagnostic précoce permet l'amélioration du pronostic vital**

- **Epidémiologique** (les mécanismes physiopathologiques)

Dhaun N et al, Kidney International 2014, 85: 1039–48  
de Groot K, Cleve Clin J Med 2012, 79 Suppl 3:S22-6

## Discussion 3.2. L'atteinte rénale/AASV

- 25-75% des AASV
- Surtout dans les 2 premières années
- Glomérulonéphrite pauci-immune:
  - atteinte glomérulaire sévère extra capillaire, avec nécrose fibrinoïde des anses capillaires, rupture de la membrane basale et prolifération épithéliale, accumulation de macrophages dans la capsule de Bowman caractérisant le « croissant cellulaire »
- Hématurie - peut être intermittente -> retard de la B rénale et du Diagnostic
- Protéinurie - conséquence d'une fibrose tubulaire, tardive
- Cylindres - érythrocytaires ou granuleux
- IR

### Discussion 3.3. L'atteinte rénale/AASV - Age

- **Plus fréquente chez les sujets de plus de 50 ans**
- **Les AASV sont la cause la plus fréquente de glomérulonéphrites rapidement progressives du sujet âgé**

Fumeaux D et al, Rev Med Suisse 2014; 10: 493-7

- **L'IR chez les personnes âgées de plus de 70 ans est souvent attribuée aux:**
  - **conditions hémodynamiques**
  - **co-morbidités**
  - **à une cause iatrogène**

Poveda R et al, Med Cin (Barc) 1992, 98(15):582-5

## Discussion 4. Néphrite interstitielle granulomateuse

- Rare 0,5-0,9% de biopsies rénales
- **Etiologie:**
  - Médicaments (ATB, AINS, diurétiques, Allopurinol, etc.)
  - Sarcoidose
  - Infectieuse: TBC, histoplasmosse, candidose, etc.
  - Néphrite tubulo-interstitielle avec Uvéite (TINU)
  - Autres: m. Crohn , oxalose
- **GPA (5-16% de cas):** symptômes pulmonaires, IR, hématurie microscopique, protéinurie < 3 g/24H

# Conclusion

- ✓ **SU normal n'exclut pas une vasculite rénale**
- ✓ **Chez les personnes âgées avec une IR d'origine inconnue malgré un SU normal, une B rénale devrait être pratiquée**

*„Oser et vouloir créer“*



La main et la boîte d'allumettes, *Le Corbusier*, 1932

Charles-Édouard Jeanneret-Gris

1887 La Chaux-de-Fonds, Suisse – 1965 Roquebrune-Cap-Martin, France