

République algérienne démocratique populaire

Université abou bekr belkaid-Tlemcen

Faculté de médecine

Mémoire de fin étude :

Glomérulonéphrites secondaires

*suivie en consultation au sein de
service de néphrologie*

Présenté par :

BENSALAH HICHAM

ABDELMELLEK ZEYNEB

Encadrée par : Pr. R. SARI-HAMIDOU

Chef de service : Pr. BENMANSOUR

Année universitaire : 2014-2015

Remerciements

*A notre chef de service Monsieur le Professeur Benmansour
Vous nous faite un grande honneur en acceptant notre mémoire,
Vos qualités scientifiques, pédagogiques et humaines sont pour
nous un modèle.
Veuillez trouvez ici l'assurance de notre profonde gratitude et
notre grande estime*

A notre maitre et l'encadreur de la mémoire

Professeur Sari Hamidou

*Vous nous avez toujours accueillis avec bienveillance, Votre
gentillesse, votre compréhension, votre savoir et vos conseils
précieux ont été pour nous une aide estimable dans la réalisation
de ce sujet.*

Avec notre admiration et notre profond respect

*A tous mes maitres, assistants et résidents avec tous mes respects
et mon éternelle reconnaissance*

*A tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin dans la réalisation
de ce travail*

I) INTRODUCTION

Les néphropathies glomérulaire sont responsable des insuffisances rénales terminales traitées par dialyse elles sont anatomiquement caractérisées par

Des lésion de la matrice extra cellulaire mesenguim et membrane basal

Par prolifération de cellule structurales infiltrative d origine sanguine

Les mécanisme des néphropathie glomérulaire est au moins en partie immunologique comme le suggèrent la présence de dépôt anticorps ou complément de divers type

Les lésions entraînent de trouble de la perméabilité glomérulaire avec protéinurie et hématurie microscopique ,les syndrome glomérulaire peuvent réaliser syndrome néphrotique ,un syndrome nephretique

En absence de cause decelable dite premitive d autre secondaire a des maladies generale :diabete lupus amylose

Le diagnostique histologique par ponction biopsie rénal est indispensable a la décision thérapeutique

II) LUPUS ÉRYTHÉMATEUX DESSIMINE

1/définition :

Le lupus érythémateux systémique est une maladie inflammatoire systémique auto-immune non spécifique d'organe de cause inconnue

- Prédomine chez la femme (9/10)

- Cette affection va se traduire par un polymorphisme clinique :

** Les atteintes cutanées, articulaires et des séreuses sont les plus fréquentes*

** Les atteintes rénales, cardiaques et neurologique sont les plus graves*

- Sur le plan biologique par la production de multiples auto-anticorps dont les plus caractéristiques sont dirigés contre certaines composantes du noyau, tel que les anticorps anti ADN natif et anti SM

- Son évolution se fait par poussées entrecoupées de rémissions plus ou moins longues

2/Epidémiologie :

A) Facteurs de terrain :

1) Fréquence :

- La 3^{ème} affection des connectivites après la PR et le SGJ

- La fréquence augmente de plus en plus

2) Sexe :

- LED touche surtout la femme : 9 femmes pour un homme

3) Age :

- Le pic de prévalence se situe entre 15 et 45 ans mais la maladie peut se voir à tout âge

↳ Donc la femme jeune en période d'activité génitale

4) Forme familiale :

- Incidence : 5 %

- Le groupe HLAB8DR3 a un risque relatif de 8,3 retrouvé chez 35 % des lupiques

- L'étude des jumeaux homozygotes ou dizygotes confirme le rôle prépondérant des facteurs génétiques sur les éventuels facteurs d'environnement avec concordance parfaite des manifestations cliniques et biologiques entre jumeaux monozygotes

5) Race :

- Toutes les races peuvent être atteintes, mais il est possible que la race noire soit plus particulièrement sensible à cette affection

6) Facteurs endocriniens :

- Plusieurs expériences ont souligné le rôle protecteur des hormones mâle et on connaît le rôle déclenchant de la grossesse sur la maladie

B) Facteurs exogènes :

1) Médicaments : « lupus induit » Les principaux médicaments inducteurs :

Hydralazine ou dihydralazine (Nepressol^{*})

Chlopromazine (Largactil^{*})

Carbamazépine (Tégréfétol^{*})

Sulfasalazine (salazopyrine^{*})

Procainamide

D.pénicillamine (Trolovol^{*})

Quinidine

Acébutolol (sectral^{*})

Isoniazide (Rimifon^{*})

2) Rayons ultraviolets :

- L'exposition aux rayons UV est capable de déclencher une poussée de la maladie. Le mécanisme d'action est mal connu : il pourrait dénaturer le DNA des cellules épidermiques le rendant antigénique

3) Facteur infectieux viral :

- Il est incriminé devant la découverte expérimentale chez l'animal d'un virus capable d'induire une GN à complexes immuns ou des AAN

- Mais à l'heure actuelle il n'y a aucune preuve de la responsabilité directe d'un virus endogène humain capable de réplication.

3/Pathogénie :

Le lupus résulte vraisemblablement d'interactions entre des gènes de susceptibilité et des facteurs d'environnement. Cette interaction a pour conséquence une réponse immune anormale comportant une hyperréactivité lymphocytaire T et B qui n'est pas réprimée par les circuits habituels d'immunorégulation et la production d'auto-anticorps en particulier d'anticorps antinucléaires et d'anticorps anti-ADN.

Les arguments en faveur d'une prédisposition génétique de la maladie sont les suivants: la fréquence de la maladie est augmentée chez les jumeaux monozygotes comparés aux jumeaux hétérozygotes, 10 p. 100 des patients lupiques ont plus d'un des membres de leur famille atteint de la maladie. Plusieurs gènes sont probablement impliqués. Les quelques marqueurs mis en évidence ont peu d'intérêt pratique à l'exception des déficits en protéines du complément. La présence d'un déficit homo- ou hétérozygote en C4 prédispose au lupus.

Les facteurs d'environnement qui déclenchent une poussée de la maladie sont pour la plupart inconnus à l'exception des rayons ultraviolets B (280-320 nm). Bien que de nombreux médicaments puissent induire une maladie apparentée au lupus, des différences cliniques et immunologiques existent entre le lupus induit et le lupus spontané

4/ Critère clinique :

Le diagnostic du lupus est habituellement porté chez un patient ayant un ou plusieurs des symptômes cliniques identifiés par l'American Rheumatologic Association (ARA). La présence d'une ou plusieurs anomalies sérologiques associées permet de conforter le diagnostic.

Le diagnostic de lupus est retenu lorsqu'au moins quatre des manifestations sont présentes parmi les 11 de la liste suivante, soit simultanément, soit séquentiellement quelle que soit la durée d'observation. Lorsqu'ils sont comparés avec les autres maladies rhumatologiques, ces critères de lupus ont une sensibilité et une spécificité d'environ 96 %

➤ *Critères de l'ARA pour la classification du lupus systémique (révision 1997) :*

- ❖ *Eruption malarique*
- ❖ *Eruption discoïde*
- ❖ *Photosensibilité*
- ❖ *Ulcérations buccales*
- ❖ *Arthrite (deux ou plus articulations)*
- ❖ *Sérite (pleurite ou péricardite)*
- ❖ *Atteinte rénale (protéinurie >0,5 g/jou cylindres cellulaires)*
- ❖ *Atteinte neurologique (convulsions ou psychose)*
- ❖ *Atteinte hématologique (anémie hémolytique ou leucopénie < 4G/l ou lymphopénie < 1,5 G/l ou thrombopénie < 100 G/l)*
- ❖ *Anomalie immunologique : anticorps antiDNA natif ou anticorps antiSm ou anticorps anti-phospholipide ou anticoagulant circulant ou fausse sérologie syphilitique positive persistant pendant plus de 6 mois*
- ❖ *Anticorps anti-nucléaires*

A/ Altération de l'état général :

1) La fièvre : C'est le signe le plus fréquent : 50 - 80S'observe surtout lors des poussées Et peut avoir tous les types Modérée (fébricule) Ondulante Avec frisson mimant une septicémie . Elle ne disparaît pas avec la prise des antipyrétiques et les antibiotiques Elle invite à rechercher une complication infectieuse, locale ou générale, très fréquente sur ce terrain

2) Asthénie : anorexie et amaigrissement sont souvent associés à la fièvre

B /Les manifestation dermatologique :

Elles sont fréquentes (80 %) et variées, tantôt considérées comme spécifiques du fait d'une histologie évocatrice du lupus, ailleurs non spécifiques. Certaines d'entre elles peuvent précéder les autres manifestations systémiques de plusieurs années.

Lésions dites "spécifiques" :

Elles prédominent sur les zones exposées en raison de leur fréquente photosensibilité.

L'érythème en vespertilio (60 %), qui a donné son nom à la maladie, touche le nez et les pommettes il est maculeux ou maculo-papuleux, finement squameux, rarement prurigineux, à bordure éiettée, des lésions similaires peuvent être observées, essentiellement sur le décolleté et les membres.

Le lupus discoïde, plus volontiers observé dans les formes chroniques purement cutanées, est également présent dans 15 % des lupus disséminés. Il associe trois lésions élémentaires : érythème, squames et atrophie séquellaire laissant sur le cuir chevelu une alopecie définitive en plaques.

Les lésions érythémateuses des faces d'extension des coudes et des genoux, et les lésions érosives des muqueuses, en particuliers buccales, sont cliniquement aspécifiques, mais ont cependant une histologie de lupus.

Le lupus subaigu, caractérisé cliniquement par des lésions annulaires (proches de celles du rare lupus néonatal) ou des lésions psoriasiformes, s'associe à la présence d'anticorps anti-SSA. Les atteintes viscérales graves sont théoriquement rares.

L'examen anatomopathologique des atteintes "spécifiques" révèle des lésions épidermiques et dermiques avec une atrophie du corps muqueux, des lésions des kératinocytes basaux et un infiltrat lymphocytaire périvasculaire et/ou périannexiel. En immunofluorescence directe, existent des dépôts d'immunoglobulines (IgG, A ou M) et/ou de complément (C1q, C3) à la jonction dermoépidermique. Ces dépôts sont retrouvés dans 90 % des cas en peau pathologique, mais ils sont également présents en peau saine (dans 60 % des cas en zone exposée et 30 % en zone non exposée).

Lésions non spécifiques :

Elles sont le plus souvent secondaires à une atteinte vasculaire, inflammatoire (vascularite) ou thrombotique

Livedo, urticaire, purpura infiltré plus ou moins nécrotique, érythème violine des paumes, érythème télangiectasique de la face dorsale des doigts, lésions pulpaires purpuriques à centre blanchâtre, gangrènes punctiformes.

La chute de cheveux fréquente dans les poussée de la maladie, elle peut aboutir à une alopécie plus ou moins diffuse, régressive avec le traitement du L.E.D.

Les panniculites et le lupus bulleux sont rares.





Lesion dermatologique de lupus

C/ Les manifestations rhumatologiques :

Souvent inaugurales, elles sont presque constantes et figurent volontiers au premier plan du tableau clinique :

parfois simples arthromyalgies, plus souvent arthrites vraies (75 %). Ces arthrites peuvent évoluer sur un mode variable :

- Oligo ou polyarthrite aiguë fébrile, bilatérale et symétrique, accompagnant ou non une poussée viscérale.*
- Arthrite subaiguë.*
- Plus rarement arthrite chronique.*

Les articulation les plus fréquemment atteintes sont les métacarpo-phalangiennes, les interphalangiennes proximales, le carpe, les genoux et les chevilles. Les déformations des mains sont rares et alors réductibles (rhumatisme de Jaccoud). Les radios ne montrent pas de destructions ostéocartilagineuses, à la différence de la polyarthrite rhumatoïde. Plus rarement, on peut observer des ténosynovites ou des arthrites septiques. Les ruptures tendineuses et les ostéonécroses aseptiques sont favorisées par la corticothérapie. Les atteintes musculaires sont beaucoup plus souvent provoquées par les corticoïdes que par le L'ED ; cependant, le diagnostic différentiel avec la dermatomyosite est parfois difficile.

D/Les manifestations rénales :

Elles ont une importance pronostique majeure. Leur fréquence, estimée sur les paramètres biologiques usuels, est compris entre 35 et 55 % ; elle est beaucoup plus élevée si l'on se base sur les données de l'histologie couplée à l'immunofluorescence. L'atteinte rénale survient en règle dans les premières années d'évolution. L'existence de rares observations de néphropathies

histologiquement sévères sans traduction biologique entretient une controverse sur l'opportunité de pratiquer systématiquement une P.B.R. chez toute patiente atteinte de LÉD.

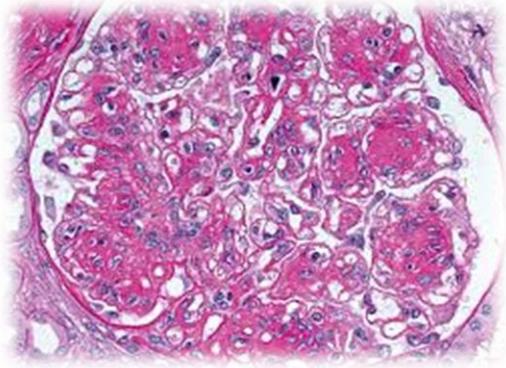
En l'absence de protéinurie, ce geste semble devoir être réservé aux seuls malades atteints d'un lupus d'apparition récente, cliniquement et biologiquement sévère.

L'étude histologique montre des lésions principalement glomérulaires, mais aussi tubulointerstitielle et parfois vasculaires qui coexistent fréquemment sur une même biopsie. On distingue les lésions actives, susceptibles de régresser sous traitement, et les lésions inactives irréversibles, faisant chacune l'objet d'un indice quantitatif.

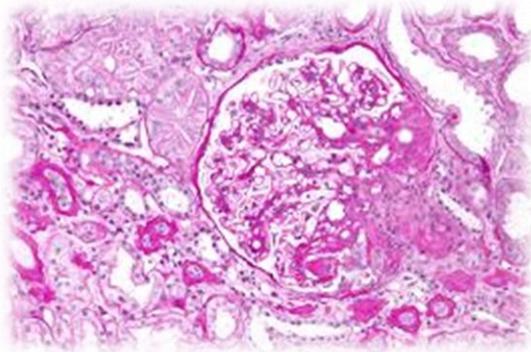
La classification Classification ISN \ RPS :

Classe I	Glomérules normaux en MO, mais dépôts mésangiaux visibles en IF
Classe II	Glomérulopathies mésangiales avec lésions visibles en MO
Classe III	Glomérulopathies prolifératives focales (< 50 p. 100 de glomérules atteints) III (A) : lésions actives. III (A/C) : lésions actives et chroniques. III (C) : lésions chroniques
Classe IV	Glomérulopathies prolifératives diffuses (≥ 50 p. 100 de glomérules atteints) IV-S (A) : atteintes segmentaires avec lésions actives. IV-G (A) : atteintes globales avec lésions actives et chroniques. IV-S (A/C) : atteintes segmentaires avec lésions actives et chroniques. IV-G (A/C) : atteintes globales avec lésions actives et chroniques. IV-S (C) : atteintes segmentaires avec lésions chroniques. IV-G (C) : atteintes globales avec lésions chronique
Classe V	Glomérulopathies extramembraneuses. Dépôts extra membraneuses segmentaires ou globaux ou leurs séquelles identifiés par MO ou IF avec ou sans lésions mésangiales.
Classe VI	Gloméruloscléropses avancée (≥ 90 p. 100 de glomérules scléreux)

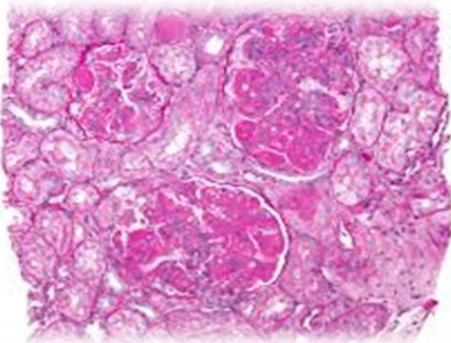
- Quand la néphropathie lupique aboutit malgré le traitement à une insuffisance rénale terminale, l'évolutivité du lupus tend à diminuer. Les taux de survie en hémodialyse sont satisfaisants, les récurrences de néphropathie lupique après transplantation exceptionnelles.



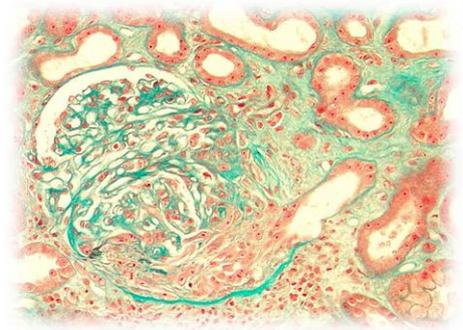
*glomérulonéphrite mesangial
proliférative focol*



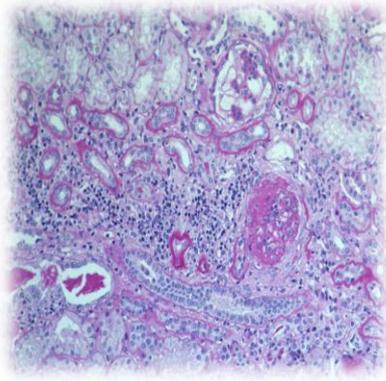
glomérulonéphrite



*glomérulonéphrite proliférative diffuse
extramembraneuse membraneuse*



glomérulonéphrite



Glomérule sclérosée

E/ Les manifestations neurologiques :

Elles concernent essentiellement le système nerveux central et revêtent une signification souvent péjorative. Leur expression clinique est très variable (30-60 %) :

- Crises comitiales généralisées ou focalisées, pouvant précéder les autres manifestations de plusieurs années, et posant alors le problème diagnostique d'un lupus induit par les anticorps,*
- Manifestations centrales déficitaires, d'installation plus ou moins rapide : hémiplégie, monoplégie, voire paraplégie.*
- Une méningite lymphocytaire aseptique ne peut être attribuée à la maladie lupique qu'après avoir éliminé une surinfection opportuniste, notamment tuberculeuse ou mycotique.*
- Plus rarement : chorée, troubles de conscience, syndromes encéphalitiques graves, paralysie des nerfs crâniens, neuropathie périphérique.*
- Les migraines, fréquentes et parfois richement accompagnées, ne doivent pas être confondues avec une manifestation organique.*

En dépit de l'apport de l'imagerie par résonance magnétique nucléaire, les mécanismes responsables de l'atteinte neurologique centrale du LÉD restent relativement mal compris. La place des phénomènes thrombotiques artériels, voire veineux, est probablement primordiale. Certains accidents ischémiques paraissent liés à des embolies d'origine valvulaire cardiaque, en particulier quand le LÉD s'associe à un syndrome des anti-phospholipides (SAPL), dont les marqueurs biologiques doivent être recherchés devant toute atteinte centrale.

Les troubles psychiques sont fréquents (20 %) et peuvent comporter un risque suicidaire : troubles de l'humeur (dépression, accès maniaque), syndrome confusionnel, bouffée délirante aiguë. Ces troubles peuvent relever de mécanismes extrêmement divers (neuro-lupus, état réactionnel, complication du traitement corticoïde) qu'il importe d'analyser avec soin, car ils conduisent à des sanctions thérapeutiques radicalement opposées.

F/Les manifestations vasculaires :

Le phénomène de Raynaud (15-45 %) précède parfois les autres manifestations du lupus. Les gangrènes distales des membres sont rares.

L'hypertension artérielle, dont la fréquence est diversement appréciée (20 à 60 % selon les critères retenus), est souvent présente en cas de glomérulopathie grave et/ou de corticothérapie. La survenue d'une HTA "maligne" est parfois secondaire à des phénomènes thrombotiques intrarénaux.

Une vascularite est fréquemment retrouvée anatomiquement au niveau de la peau, des reins ou du système nerveux central. Ces lésions, non spécifiques, sont très diverses quant à leur sévérité, leur diffusion et leur aspect histologique, allant de la classique angéite leucocytoclasique à la "vascularite lymphocytaire"; au niveau artériolaire, on peut rencontrer des lésions indiscernables de celles de la périartérite noueuse.

Quand le LED s'accompagne d'anticorps antiphospholipides, les thromboses veineuses ou artérielles sont particulièrement fréquentes. Elles surviennent sur un vaisseau indemne d'inflammation pariétale, et peuvent toucher tous les territoires, dont la veine cave, les veines rénales et les sinus cérébraux.

G/Les manifestations cardiaque :

Elles peuvent toucher les trois tuniques :

- Les péricardites (30 %), parfois révélatrices, sont fréquemment latentes et découvertes par une échographie systématique. Leur corticosensibilité est spectaculaire.*
- L'atteinte myocardique spécifique du lupus se traduit par une insuffisance cardiaque congestive et des troubles du rythme ou de la conduction. En pratique, il est souvent difficile de faire la part de l'inflammation myocardique (rare) et des conséquences cardiaques de l'HTA et/ou de la rétention hydrosodée (fréquentes).*
- L'endocardite de Libman-Sacks, autrefois diagnostiquée post-mortem en raison de sa fréquente latence clinique, est aujourd'hui reconnue grâce à l'échographie. Elle est souvent associée au SAPL. Anatomiquement, les lésions (épaississement valvulaire, végétations de petite taille) prédominent sur les valves du cœur gauche. Cette endocardite expose à diverses complications: dégradation hémodynamique, greffe oslérienne, thrombose valvulaire source d'embolies artérielles.*

Enfin, les rares cas d'insuffisance coronarienne sont généralement secondaires à l'athérome précoce favorisé par la corticothérapie prolongée.

H/Les manifestation respiratoires :

Les pleurésies lupiques (30 %), uni ou bilatérales, exsudatives et lymphocytaires, parfois cliniquement latentes, sont très corticosensibles. Elles doivent être distinguées des épanchements pleuraux satellites d'une embolie pulmonaire.

Les atteintes pulmonaires (15 %) sont diverses. Leur traduction clinique est inconstante : toux, hémoptysie, dyspnée, parfois anomalies auscultatoires. Radiologiquement, l'aspect le plus fréquent est celui d'infiltrats bilatéraux non systématisés migrants et récidivants ou d'atélectasies en bande. La survenue d'une pneumopathie au cours d'un L'ED traité doit faire avant tout rechercher une étiologie infectieuse, notamment tuberculeuse.

L'hypertension artérielle pulmonaire, rare, peut compliquer des migrations pulmonaires répétées ou survenir de façon "primitive".

4/Examen para clinique :

a)Biologique :

A) Les anomalies de l'hémogramme :

Pancytopénie ou atteinte d'une seule lignée :

Anémie : fréquente 50 à 60 % inflammatoire Ou hémolytique \Rightarrow test de coombs direct (+)

Leucopénie <4000 avec lymphopénie < 1500

Thrombopénie < 100.000 : périphérique par anticorps antiplaquettaire ou par anti phospholipides

- L'association d'une anémie hémolytique auto-immune et d'une thrombopénie réalise le syndrome d'Evans

B) Le syndrome inflammatoire :

1) VS élevée de façon quasi constante lors des poussées > 100

Elle revient à la normale si rémission mais peut rester augmentée du fait d'un hypergammaglobulinémie persistante ou d'une insuffisance rénale chronique

2) CRP normale ou peu élevée La CRP s'élève peu au cours des poussées évolutives du lupus.

- les taux très élevés devant faire rechercher une infection

3) EPP : Hypo albuminémie, Hyper alpha 2 et Hyper gamma > 20 g/l

- L'association de VS \uparrow et CRP normale est très évocatrice du lupus

C) Les perturbations immunologiques :

1) Les anticorps anti-nucléaires :

Dépistée par IFI sur coupe d'organe (foie ou rein de rat) ou sur frottis cellulaire (souche humaine Hep2) Ils constituent marqueur biologique quasi constant du lupus (98 %) Le titre est habituellement élevé (1/1000 ou plus) L'aspect homogène correspond habituellement à des anticorp SA anti nucléoprotéines

2) Les anticorps anti DNA natif

Ils sont présents dans 70 % à 90 % des lupus à un moment quelconque de l'évolution Ils sont recherchés soit par IFI, soit par la méthode radio immunologique de Farr, soit ELISA (IgG ; IgM et IgA)

3) Les anticorps anti histones

Sont présents avec une fréquence identique au cours de lupus spontanée mais aussi du lupus induit médicamenteux

4) Les anticorps spécifiques d'antigènes nucléaires solubles

Les anti-U1-RNP : 40 %

Les anti-Sm Ils sont extrêmement spécifiques du lupus au point de faire partie des critères de classification.

Ils sont très inconstants 10 à 30 %

Les anticorps anti-SSA : 30 % et sont présents surtout dans les lupus séronégatifs et sans anti DNA natif

5) Facteur rhumatoïde :

Le test au latex est positif pour 20% mais non caractéristique

6) Complément sérique, cryoglobuline et complexes immuns circulants

-Une hypo complémentarité est signalée dans 40 à 60%

- Elle peut résulter d'un déficit congénital, ou d'une consommation par des complexes immuns ou un cryoglobuline
- La consommation du complément se traduit par une chute de CH 50, C1q, C3 et du C4
- Elle est fréquente au cours du lupus avec atteinte rénale
- Le dosage du complément total et des fractions C3 C4 fait partie des examens de surveillance

Cryoglobulinémie : mixte \Leftrightarrow IgG et IgM

5/Évolution et pronostic :

Profil évolutif général :

- La maladie lupique évolue spontanément par poussées successives entrecoupées de rémissions de durée et de qualité très variable
- À l'origine des poussées, plusieurs facteurs sont reconnus : UV. Infection. Prise médicamenteuse. Grossesse
- On distingue 3 formes de lupus :
 - 1) **Forme bénigne** : cutané articulaire, AEG
 - 2) **Forme de sévérité moyenne** : atteinte articulaire + viscérale + sévère
 - 3) **Forme sévère** : atteinte d'organes vitaux : cerveau, rein et cœur

Les facteurs pronostic :

Sont considérées de mauvais pronostic : Age jeune au début de la maladie. sexe masculin race noire.

Certaines manifestations viscérales.

Néphropathie : GNPD et IR

Atteinte du SNC (convulsion, déficit moteur)

HTA

Atteinte cardiaque : myocardite et IC

Biologie :

Association anti DNAn(+) diminution Complément, Cryoglobulinémie, ICC Anémie sévère

Thrombopénie < 60 000 Hypo albuminémie

6/Traitement :

A - REGLES GENERALES :

La prise en charge se fixe plusieurs objectifs :

- 1. A court terme : Assurer le confort quotidien, préserver les fonctions vitales dans les poussées graves*
- 2. A moyen terme : S'opposer à l'évolution prévisible des atteintes viscérales, prévenir les poussées, empêcher les récurrences thrombotiques, préserver l'insertion socio-professionnelle*
- 3. Enfin à long terme : Guérir la maladie et limiter les effets délétères différés des traitements.*

Le malade doit être rassuré. L'éducation souligne les risques de l'arrêt intempestif du traitement et la nécessité d'éviter l'exposition solaire (utilisation d'un écran total à fort pouvoir filtrant). L'emploi d'une méthode contraceptive autre que les oestro-progestatifs doit être évoqué dès la première consultation.

B - PRINCIPALES MODALITES THERAPEUTIQUES :

L'intensité de la thérapeutique est adaptée à la gravité de la maladie :

- 1. Les lupus quiescents ne justifient qu'une simple surveillance*
- 2. Le traitement des formes mineures cutané-articulaires repose sur l'aspirine, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)*

et les antimalariques de synthèse. L'acide acétylsalicylique est proposé à la dose de 2 à 4 g/j. Les intolérances digestives peuvent

être atténuées par l'utilisation de produits à délitement intestinal. Tous les autres AINS ont été employés (à l'exception des pyrazolés), l'indométacine étant la molécule de référence.

Leurs principaux effets secondaires sont cutanés, digestifs, neurosensoriels et rénaux (baisse réversible de la filtration glomérulaire).

Le mode d'action des antimalariques de synthèse est mal connu, mais leur efficacité est démontrée.

L'hydroxychloroquine (PLAQUENIL) est généralement employé à la dose de 400 mg/j. L'efficacité est jugée après 3 mois.*

Une surveillance ophtalmologique annuelle (électrorétinogramme, vision des couleurs, échelle d'Amsler, recherche d'éventuels signes de toxicité rétinienne, qui imposent l'arrêt du traitement. Les autres effets secondaires sont plus rares (neuromyopathie, agranulocytose, bloc auriculo-ventriculaire). Les antimalariques sont classiquement contre-indiqués pendant la grossesse.

La persistance de symptômes articulaires peut légitimer une corticothérapie inférieure à 10 mg/j de prednisone. A l'inverse,

une atteinte cutanée résistante aux antimalariques ne constitue pas une indication à la corticothérapie

3. Le traitement des formes viscérales repose sur la corticothérapie

La prednisone (Cortancyl[®]) est le corticoïde de référence. Schématiquement, la posologie employée est de 1 à 1,5 mg/kg/j

dans les formes graves (glomérulonéphrite proliférative diffuse anémie hémolytique) et de 0,5 mg/kg/j dans les sérites.

Initialement, la corticothérapie doit être fragmentée en 2, voire 3 prises quotidiennes. Ultérieurement, est raisonnable de

la condenser en une prise par jour. Certains effets secondaires de la corticothérapie peuvent et doivent être prévenus.

En particulier, le rôle de la corticothérapie dans l'accélération de l'athérogénèse impose de prendre en compte ses diverses composantes (HTA, diabète, dyslipidémie, tabagisme...): une diététique excluant le sodium et restreignant les apports glucidiques est donc conseillée, généralement associée à une

supplémentation potassique. L'utilisation préventive des pansements gastriques et le traitement curatif par les anti-H2 ou les inhibiteurs de la pompe à protons ont réduit les complications digestives,

surtout présentes en cas d'association avec les AINS. Au plan osseux, l'ostéoporose semble atténuée par l'adjonction quotidienne

de vitamine D et de calcium +/- en alternance ou association avec des biphosphonates (alendronate, risédronate essentiellement).

Les risques infectieux sont considérablement majorés par la corticothérapie à fortes doses, ce qui justifie le dépistage

et le traitement systématique des foyers infectieux latents.

En pratique, la corticothérapie d'attaque est prescrite sur une durée de 6 semaines à 3 mois.

La régression, progressive, se fait par diminution de 10 % de la dose antérieure, tous les 5 à 15 jours. L

sevrage, lorsqu'il est tenté, doit être précédé de l'exploration de l'axe hypothalamo hypophyso-surrénalien.

L'administration de fortes doses de corticoïdes par voie veineuse est employée dans le traitement des poussées graves, notamment rénales et neurologiques. Cette technique dite des bolus" consiste en l'injection quotidienne de 1 gramme de méthylprednisolon (Solumédrol[®] IV) en 60 mn pendant 3 jours consécutifs, relayée par une corticothérapie orale.

L'emploi des traitements immunosuppresseurs dans la maladie lupique ne se conçoit qu'avec discernement. Leurs risques (infections à court terme, stérilité, oncogénèse possible à long terme) en font limiter l'indication aux formes viscérales graves ou cortico-dépendantes.

Divers agents sont utilisés dans les schémas traditionnels : cyclophosphamide (Endoxan[®]) à de 2 à 3 mg/kg/jour, azathioprine (Imurel[®]) à la dose de 2 à 4 mg/kg/jour, pour une durée de 6 mois à 2 ans.

Outre leurs risques communs,

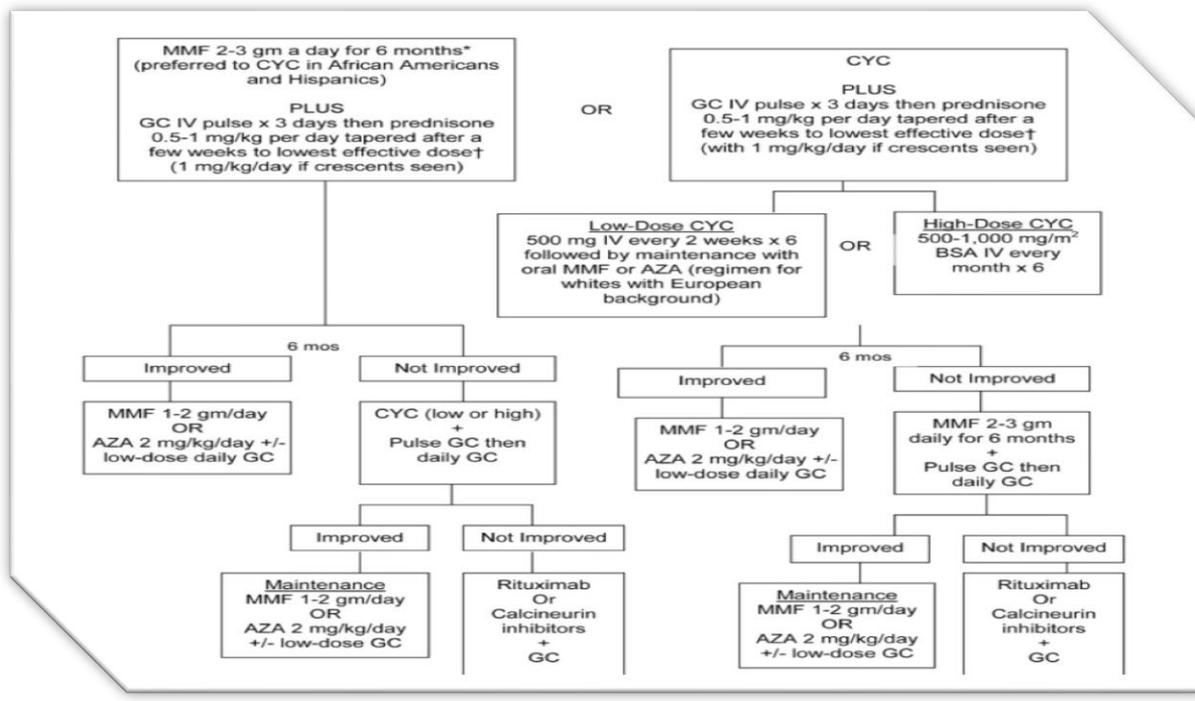
la cyclophosphamide expose plus particulièrement aux cystopathies ; des cancers vésicaux ultérieurs on également été rapportés.

L'administration intraveineuse discontinue de cyclophosphamide (0,5 à 1 gramme/m² tous les mois pendant 6 mois puis

tous les trimestres pendant 2 ans) associée à une corticothérapie à doses modérées est plus efficace que seule corticothérapie.

Elle est largement

N.B : traitement de la néphropathie lupique :



III) Néphropathie amyloïde

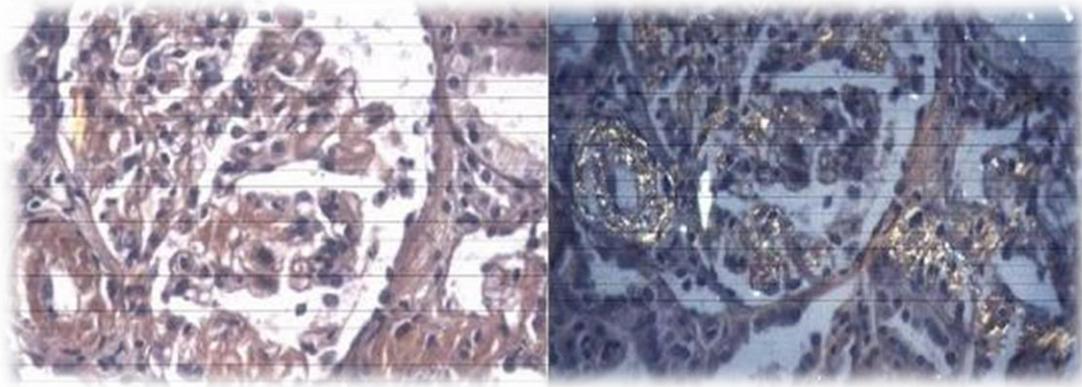
1 /Definition :

L'amylose est une affection caractérisée par le dépôt dans les organes d'une substance amorphe de localisation extracellulaire prenant une coloration violette au contact de l'iode comme l'amidon.

La substance Amyloïde :

- ✓ se colore avec la thioavine T qui est fluorescente en lumière ultraviolette.
- ✓ donne le phénomène de la métachromasie avec le cristal violet,
- ✓ offre une biréfringence jaune et verte à l'examen en lumière polarisée après coloration par le rouge Congo
- ✓ présente une structure fibrillaire en ME

La localisation rénale de l'amylose est très fréquente et a une signification péjorative: la survie moyen des malades atteints d'amylose rénale avec SN est de 17 mois. La substance amyloïde se dépose dans le glomérules et les vaisseaux,



Dépôts amyloïdes glomérulaires et vasculaires. Rouge Congo x 40. Dichroïsme caractéristique obtenu par le rouge

Congo en lumière polarisée. x 40

2/Physiopathologie :

Il existe deux principales formes d'amylose : AA dite "secondaire" et AL dite "primitive".

L'amylose AA est composée pour l'essentiel de protéine A. La protéine A est antigéniquement très proche d'une protéine sérique la SAA (serum amyloid A) présente chez les sujets normaux et les malade atteints d'amylose AA. Il n'y a pas de relation entre les taux sériques de la SAA et la survenue d'une amylose AA. Les mécanismes conduisant à la déposition de la protéine A impliquent certainement les macrophages mais sont très mal connus. L'amylose AA s'observe au cours des maladies inflammatoires chroniques dont elle est une complication redoutable: polyarthrite rhumatoïde, tuberculose, suppuration chronique, certains cancers et la fièvre méditerranéenne familiale (FMF) répandue dans certaines ethnies (arabes, juifs, arméniens) du pourtour méditerranéen. La FMF ou maladie périodique se transmet selon un mode récessif.

L'amylose AL est constituée pour l'essentiel de la partie variable d'une chaîne légère (CL) d'Ig monoclonale plus souvent λ que κ . Elle survient au cours des dysglobulinémies monoclonales bénigne et maligne (maladie de Kahler et de Waldenström). Il n'y a pas de relation entre le taux sérique de cette Ig ou de la CL et la survenue de l'amylose. Certaines caractéristiques biochimiques favoriseraient leur déposition.

L'amylose AL garde ses caractéristiques tinctoriales après exposition au permanganate de potassium alors que l'amylose AA

les perd habituellement ce qui permet de les différencier.

La néphropathie amyloïde touche les sujets des 2 sexes âgés habituellement de plus de 40 ans. Elle se manifeste par une Pu le plus souvent abondante, avec SN dans la moitié des cas environ, témoignant de l'atteinte prépondérante des glomérules. La PA est souvent normale ou basse avec hypotension

artérielle orthostatique témoignant d'une hypovolémie efficace et/ou d'une neuropathie végétative associée. L'évolution vers l'IRC terminale en quelques mois ou au mieux quelques années est presque inéluctable bien que des survies rénales prolongées aient été signalées.

Cette évolution est émaillée des complications du SN qui sont ici parfois très graves (thromboses veineuses en particulier rénales ou artérielles, embolies pulmonaires, infections) et des autres localisations de la maladie amyloïde (en particulier cardiaques et digestives). Le malade décède souvent avant le stade terminal de l'IRC dans un tableau d'anasarque irréductible, d'insuffisance cardiaque avec troubles de conduction et du rythme et de dénutrition par malabsorption digestive.

Les examens complémentaires mettent en évidence les anomalies suivantes communes à l'amylose AL et AA :

- ✓ une Pu non sélective (EPP urinaires), mais pouvant comporter des CL dans l'amylose AL.
- ✓ l'absence d'hématurie microscopique.
- ✓ une leucocyturie aseptique,
- ✓ une l'IRC souvent présente dès le premier examen,
- ✓ il existe un syndrome inflammatoire majeur avec hyper- α -globulines et l'hyperfibrinémie.
- ✓ Les deltas-globulines sont augmentées même lorsque le SN est intense.
- ✓ Les deux reins sont de taille normale voire augmentée et symétrique et ils restent habituellement même au stade d'IRC.

Le diagnostic d'amylose rénale peut très souvent être suspecté en présence de facteurs étiologiques (suppuration chronique, polyarthrite rhumatoïde évoluant depuis plus de 10 ans, cancers, FMM, myélome) et la découverte d'une hépato-splénomégalie, d'une cardiomyopathie, d'une infiltration cutanée par l'amylose, d'un syndrome de dysautonomie.

Des biopsies extra-rénales (labiales, rectales et de la graisse sous-cutanée) mettent souvent en évidence des dépôts amyloïdes. Il n'est alors pas toujours indispensable de confirmer le diagnostic par une PBR.

La PBR est néanmoins souvent utile pour éliminer une autre pathologie glomérulaire possible sur ce terrain ou pour rattacher le syndrome glomérulaire à sa cause lorsqu'il est la manifestation révélatrice de l'amylose. Elle met en évidence les dépôts caractéristiques prédominant dans les axes mésangiaux, les basales tubulaires et les parois artériolaires. Ces dépôts fixent le rouge Congo et la thioflavine T qui est fluorescente aux rayons ultraviolets.

La nature AL de l'amylose est déterminée sur la mise en évidence dans le sérum d'une Ig monoclonale et/ou dans le sérum et/ou dans l'urine d'une quantité anormale d'une CL, plus souvent λ que κ par EPP simple et immuno-EPP ou immunofixation. Il reste alors à déterminer s'il s'agit d'une dysglobulinémie monoclonale bénigne ou maligne par l'étude de la moelle osseuse (ponction sternale, biopsie médullaire).

La nature AA de l'amylose est affirmée essentiellement sur le contexte dans lequel elle survient, su

L'absence de dysglobulinémie monoclonale et sur les modifications tinctoriales induites par le permanganate de potassium et par le sérum anti-AA à l'étude en IF.

3/Traitement :

Le seul traitement de l'amylose est préventif: traitement de la tuberculose, éradication des foyers infectieux chroniques et colchicine qui prévient efficacement la survenue de l'amylose au cours de la FMF.

Le traitement de l'amylose rénale constituée est symptomatique visant à réduire la Pu.

Dans l'amylose AA l'éradication du foyer amylogène peut entraîner exceptionnellement une régression partielle ou totale de la symptomatologie avec parfois un risque de dégradation de la fonction rénale en post-opératoire.

Dans l'amylose AL l'association melphalan-prednisone pourrait ralentir l'évolution mais expose sur ce terrain débilisé à des complications infectieuses graves.

Au stade d'IRC terminale, l'épuration extra-rénale n'offre qu'une survie brève: seuls les patients atteints de FMF ont des survies en dialyse et après greffe rénale durables et de qualité

VI/VASCULARITE SYSTEMIQUE

1/Définition :

Le terme de vascularites systémiques désigne un groupe d'affections caractérisées par une atteinte inflammatoire des vaisseaux sanguins artériels, capillaires et veineux conduisant à une inflammation et une altération de la paroi vasculaire.

Elles se présentent la plupart du temps par des tableaux cliniques différents.

Les vascularites systémiques primitives sont classées selon le calibre du vaisseau atteint et la nature de l'infiltrat inflammatoire

on distingue: les vascularites de gros vaisseaux affectant l'aorte et ses branches de division, Les vascularites de petits vaisseaux touchant les capillaires et vaisseaux pré et post capillaires, et enfin, les vascularites des vaisseaux de moyen calibre qui affectent les vaisseaux occupant une position intermédiaire.

Les estimations de l'incidence des vascularites primitives se situent entre 7 et 15 nouveau cas par million et par an.

Les vascularites des petits vaisseaux sont les plus fréquentes. La plupart des patients sont de phénotype caucasien blanc et le pic d'incidence semble se situer dans les cinquièmes et sixièmes

décennies ;

Le rein est une cible privilégiée de nombreuses formes de vascularites systémiques, surtout celles qui touchent les petits vaisseaux,

L'atteinte rénale secondaire à ce groupe de vascularites réalise souvent un tableau clinique de glomérulonéphrite rapidement progressive dont l'aspect histologique est caractérisé par une nécrose fibrinoïde de certaines anses capillaires glomérulaires et une prolifération extracapillaire d'importance variable

Les vascularites systémiques sont parfois graves et engagent le pronostic vital.

La morbi-mortalité est la conséquence de manifestations multi-viscérales en particulier rénales

Ces affections systémiques représentent un champ très immense d'études internationales concernant les différentes présentations cliniques, le regroupement syndromique et surtout les attitudes thérapeutiques

2/Vascularités des petits vaisseaux :

Le groupe des vascularites des petits vaisseaux comporte deux sous-groupes ;selon la classification de Chappel Hill 1993:

1-Vascularites des petits vaisseaux associées aux ANCA : Granulomatose avec polyangéite (granulomatose de Wegener),

la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Syndrome de Churg-Strauss) et la polyangéite microscopique.

2-Vascularites des petits vaisseaux non associées aux ANCA : Purpura rhumatoïde, vascularite cryoglobulinémique et la vascularite cutanée leucocytoclasique.

Les vascularités des vaisseaux de petit calibre associées aux ANCA :

a)Définition :

Les vascularites systémiques des petits vaisseaux associés aux ANCA est un groupe de maladie appelé microvascularites nécrosantes auto-immunes. Il regroupe trois maladies distinctes : la granulomatose avec polyangéite (GPA), la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (EGPA) et la polyangéite microscopique (PAM).

Ces affections ont en commun une atteinte vasculaire nécrosante et focale des petits vaisseaux, artérioles, veinules, et capillaires. Elles sont responsables de plusieurs signes cliniques et paracliniques .

La survenue d'une atteinte rénale est un marqueur de gravité. Elle est observée dans 80% des cas de la GPA et de la PAM et dans 40% des cas de l'EGPA.

L'atteinte rénale se manifeste habituellement par un tableau de glomérulonéphrite rapidement progressive, dont l'aspect histologique est caractérisé par une nécrose fibrinoïde des anses capillaires glomérulaires et une prolifération extracapillaire d'importance variable. Ces manifestations sont presque toujours associées à des ANCA soit de type anti PR3 ou anti MPO

b) Epidémiologie :

L'Incidence annuelle de ce type de vascularite est estimée entre 10 et 15 nouveaux cas par million d'habitants.

La GPA survient entre 35 et 55 ans avec une incidence de 2 à 10 nouveaux cas/an/Million d'habitants et une prévalence de 24-150/Million d'habitants. Elle se caractérise par une prédominance féminine dans les formes limitées, et une manifestation de gradient nord-sud avec incidence plus élevée dans les pays nordiques.

La PAM atteint généralement les sujets âgés de plus de 50 ans avec une incidence estimée à 25 cas/an/M d'habitant.

Un gradient nord-sud a été également constaté avec fréquence plus élevée au sud L'EGPA s'observe à tout âge.

La prévalence est estimée entre 10,7 à 13,4 millions d'habitants .

c) Pathogénie des vascularites à ANCA :

La physiopathologie des vascularites associées aux ANCA reste complexe, faisant intervenir les différentes cellules immunitaires (lymphocytes T [LT], lymphocytes B [LB], cellules dendritiques [CD], les cellules inflammatoires (neutrophiles, monocytes et macrophages) et les cellules résidentes (cellules endothéliales [CE], fibroblastes).

Plusieurs facteurs étiopathogéniques sont impliqués dans la physiopathologie des vascularites.

En effet, l'environnement et la contribution génétique sont les principaux facteurs. La découverte des anticorps anti cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) remonte au 1982 par DAVIES qui a mis en évidence la présence des Anticorps dirigés contre le cytoplasme des PNN chez des malades ayant des glomérulonéphrites nécrosantes pauci-immune : Les ANCA sont des auto-AC dirigés contre les Antigènes des PNN et des monocytes. Ils sont responsables de l'activation des neutrophiles.

Ces dernières jouent un rôle essentiel dans la physiopathologie des vascularites à ANCA positifs. Ils sont à la fois des cibles des réactions auto-immunes, des cellules immuno-modulatrices et des cellules effectrices de la destruction de l'endothélium.

La mise en évidence de la forte association des ANCA avec un groupe de vascularite représente une avancée dans la classification, le diagnostic, le suivi et la compréhension des vascularites, Ainsi, on distingue deux groupes de vascularites: microvascularites à ANCA positifs et microvascularites à ANCA négatifs.

d) Méthodes de détection des ANCA :

La méthode de référence pour la détection des ANCA est le test d'immunofluorescence indirecte sur des polynucléaires fixés par l'alcool. La positivité des ANCA en immunofluorescence indirecte est déterminée avec une dilution de départ de 1/16,

avec l'obtention du titre des ANCA par dilutions successives du sérum testé.

La détection des ANCA se fait au laboratoire d'immunologie en 2 étapes Immunofluorescence indirecte (IFI) et immunochimie type ELISA dont leur combinaison permet de détecter et de caractériser les ANCA.

e) Spécificité des ANCA :

Les MPO et les PR3 sont des protéines localisées dans les granules azurophiles du neutrophile de structure et de fonction différentes:

- **MPO** : est un dimère qui se dispose d'un hème pigmenté qui provoque sa couleur verte dans les sécrétions riches en neutrophiles.

Le MPO produit des acides cytotoxiques utilisés par les neutrophiles au cours de la bactéricide [43,47]

- **PR3** : est une sérine-protéase enzyme exprimée principalement dans les granulocytes neutrophiles. La protéinase 3 contribue à la génération protéolytique des peptides antimicrobiens .

f) Physiopathologie de la glomérulonéphrite associée aux ANCA+ :

La physiopathologie des vascularites associées aux ANCA reste encore mal comprise. Des expériences *in vitro* ont montré que les polynucléaires neutrophiles activés se fixent sur les cellules endothéliales. Ils libèrent des produits toxiques,

des radicaux oxygénés, des enzymes lytiques et des cytokines. Ils entraînent la nécrose ou l'apoptose de cellules endothéliales.

La preuve irréfutable de l'implication de l'auto-immunité dirigée contre les antigènes de polynucléaires neutrophiles dans la physiopathologie de la GN associée aux ANCA n'a pas été apportée, mais une série d'arguments milite en sa faveur

– L'apparition des rechutes au cours de la réascension des titres des ANCA

– L'induction d'une glomérulonéphrite et d'une vascularite par l'administration passive d'Ac anti MPO à la souris plaide également en faveur du caractère pathogène des ANCA

➤ Atteinte rénale :

1-Tableau clinique:

Le syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive (GNRP) est l'expression clinique de la micro angéite nécrosante glomérulaire. 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

La triade : protéinurie, hématurie et insuffisance rénale rapidement progressive est quasi constante, L'hématurie est souvent microscopique. Elle a une signification sémiologique capitale, Elle est détectée par la bandelette urinaire, puis confirmée au sédiment urinaire par la présence d'un taux d

globules rouges supérieur à $10/mm^3$. L'origine glomérulaire de l'hématurie est confirmée par la présence de cylindres érythrocytaires et la déformation des hématies.

La protéinurie varie de 0,5 à 2 g/j, elle peut être de débit néphrotique

l'insuffisance rénale progresse rapidement ; elle peut évoluer en l'absence de traitement précoce vers une 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'hypertension artérielle est peu fréquente. Elle est secondaire à la surcharge hydro sodée.

Dans certains cas, l'atteinte rénale peut se manifester par un tableau moins sévère qu'il soit un syndrome néphrétique ou l'association d'une protéinurie à une hématurie. Ces formes peuvent conduire à long terme à une IRC irréversible. Ce mode d'expression de la vascularite rénale souligne l'importance de la biopsie rénale même en présence d'anomalies mineures du sédiment urinaire.

2-Biologie :

Le syndrome inflammatoire est très fréquent avec une augmentation des taux d'urée et créatinine sanguins d'une manière rapidement progressive

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.

3-Histologie:

La biopsie rénale : est un examen indispensable et très important pour préciser le degré de l'atteinte rénale et pour s'orienter vers le type de la vascularite.

La biopsie rénale percutanée est la méthode la plus utilisée et la plus simple.

Habituellement la biopsie se fait au niveau du pôle inférieur du rein gauche sous échoguidage .

Dans certaines situations, la pratique d'une ponction biopsie rénale est contre indiquée surtout en présence des troubles de l'hémostase, d'un rein unique, de maladie rénale chronique avec des petits reins et d'une HTA sévère.

Microscopie optique :

Atteinte glomérulaire :

Deux types de lésions glomérulaires peuvent s'observer: l'ischémie du flocculus et la prolifération extra capillaire.

La nécrose focale de la membrane basale glomérulaire 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

Dans les formes actives évoluées, les lésions peuvent devenir diffuses, affectant alors tous les

glomérules

Atteinte vasculaire :

Au cours des vascularites pauci-immunes, tous les vaisseaux extra glomérulaires peuvent être atteints, avec des lésions d'artérite, d'artériolite ou d'angéite au sein de la médullaire. Ce sont les artères inter-lobulaires qui sont le plus souvent lésées. Elles sont le siège d'une nécrose fibrinoïde, généralement inflammatoires de tout type. Les lésions nécrotiques évoluent vers la sclérose . Des thromboses peuvent être observées. Des granulomes périvasculaires sont parfois présents, constitués de nombreux macrophages organisés en palissade

Atteinte tubulaire et interstitielle :

Les lésions interstitielles sont souvent importantes. A la phase précoce, l'oedème interstitiel et les foyers de nécroses épithéliales tubulaires avec cylindres hématiques sont fréquents. L'infiltration cellulaire peut être importante. L'infiltration leucocytaire et la fibrose sont plus prononcées chez les patients MPO ANCA que chez ceux PR3 ANCA.

Données de l'immunofluorescence :

L'examen en immunofluorescence est une étape capitale. Dans les glomérules, l'absence de dépôt d'immunoglobulines et des fractions du complément (C3, C4, C1q) est caractéristique d'une vascularite nécrosante on parle d'une glomérulonéphrite pauci-immune. En revanche, la présence de fibrinogène/fibrine aux sites de nécrose vasculaire et dans les croissants est habituelle.

Classification histopathologie des vascularites à ANCA

Cette classification est établie à partir des biopsies rénales provenant des essais prospectifs menés par le groupe européen EUVAS dont le but est de mettre en évidence un intérêt pronostic de la biopsie rénale. Quatre catégories sont identifiées à partir des lésions glomérulaires:

atteinte focale (« focal ») : la présence de plus de 50 % de glomérules normaux

forme à croissants (« crescentic ») : la présence de plus de 50 % de glomérules avec des croissants ;

forme mixte (« mixed ») : moins de 50 % de glomérules sont normaux, moins de 50 % de glomérules avec croissants,

et moins de 50 % des glomérules sont scléreux.

forme scléreuse (« sclerotic ») : la présence de plus de 50 % de glomérules avec une sclérose globale.

D'après les deux essais CYCAZAREM et MEPLEX, le pronostic rénal est corrélé aux différentes catégories. En effet les formes focales ou à croissants ont un bon pronostic rénal par rapport aux formes mixtes ou scléreuses

4-Particularités des manifestations selon l'étiologie:

Granulomatose avec polyangéite (GPA):

La granulomatose de Wegener actuellement nommée granulomatose avec polyangéite était décrite pour la 1ère fois en 1931

par H. Klinger

La GPA se caractérise par des particularités spécifiques sur le plan clinique, biologique et histologique.

Particularité clinique :

La GPA affecte préférentiellement la sphère ORL et les voies respiratoires.

L'atteinte oropharyngée se révèle par des épisodes de rhinite, de sinusite, des épistaxis, inflammation nasale, perforation septales ou otites séreuses. Elle entraîne sur le plan pulmonaire des nodules multiples parfois excavés et des hémorragies alvéolaires. L'atteinte oculaire peut se manifester par une pseudotumeur oculaire, une sclérite ou une kératite ulcérée périphérique. L'atteinte des autres organes reste rare et représente moins de 10%

L'atteinte rénale est très fréquente; elle varie entre 38 et 100 %. Elle est le plus souvent précédée d'une atteinte ORL évocatrice

Son expression clinique et biologique est variable. Elle peut se manifester par une GNRP avec un risque élevé d'évoluer vers une IRCT; parfois le tableau est moins sévère.

Immunologie:

Au cours de la GPA avec une atteinte rénale, les ANCA sont le plus souvent cytoplasmique avec une spécificité PR3. La recherche d'ANCA par immunofluorescence et ELISA combinée est associée à une excellente spécificité (95%) et sensibilité (80-90%) dans les formes diffuses de la maladie].

Histologie:

L'aspect histologique traduit souvent une atteinte aiguë que chronique. La mise en évidence d'un granulome inflammatoire lympho-histiocytaire avec des cellules épithéloïdes est spécifique de la maladie de Wegener. Ce granulome doit être différent de la réaction pseudogranulomateuse observée en périphérie d'un glomérule dont la capsule de Bowman est rompue

Syndrome du Churg-Strauss:

Décrit en 1951 par Churg et Strauss appelée initialement une angéite allergique et granulomateuse. Récemment nommé une granulomateuse éosinophilique avec polyangéite (EGPA)

Particularités cliniques :

Le SCS associe un asthme sévère corticodépendant dans 96 à 100% des cas, une rhinite dans 70 % des cas, une neuropathie,

une atteinte cardiaque (myocardite, péricardite) et des signes généraux;

L'atteinte rénale est fréquente variant entre 20 et 25% .La GNRP pauci-immune est la forme histologique la plus fréquente

parfois associée à une néphrite tubulo-interstitielle et une infiltration éosinophilique importante.

L'atteinte tubulaire est habituellement minime. Cette atteinte interstitielle peut parfois se surajouter aux lésions de la GNRP. Le granulome éosinophile est très rarement mis en évidence dans le parenchyme rénal .

Particularités biologiques:

L'hyperéosinophilie, l'élévation des IgE sériques et la présence d'ANCA sont les 3 principales anomalies biologiques. Les ANCA anti-MPO sont retrouvés avec une fréquence variable selon les séries (35 et 66 %).

➤ Traitement :

Le traitement doit être débuté dans un milieu spécialisé. Il comporte un traitement d'induction qui permet d'obtenir la rémission et un traitement d'entretien pour limiter les rechutes. Il doit être adapté en fonction de l'âge, la sévérité des organes atteints et les effets indésirables

Dans le but d'améliorer la prise en charge thérapeutique des vascularites à ANCA+, EUVAS et GFENV et VCRC ont établis des scores de suivi, d'évaluations et de pronostic afin de codifier et de standardiser la prise en charge thérapeutique .

Moyens thérapeutiques :

Corticoïdes :

Le schéma thérapeutique comprend 3 bolus de méthylprédnisolone (15mg/kg/j) relayé par la Prédnisone à raison de 1mg/kg/j pendant 3 à 4 semaines.

La dégression doit se faire selon un protocole thérapeutique établi [].

Cyclophosphamide :

La voie intraveineuse est souvent recommandée à raison de 0,6 g/m² à J0, J14, J28 puis 0,7 g/m² tous les 21 jours jusqu'à la rémission. Ce schéma comporte au total 6 à 9 injections. Les doses sont adaptées en fonction de l'âge et la fonction rénale. La forme orale est prescrite à la dose de 2-3mg/kg/j

Immunoglobulines

Elles sont administrées par voie intraveineuse. Elles ont des indications ponctuelles, notamment en cas de rechutes de la PAM ou dans les cas réfractaires aux traitements classiques. Dans un essai prospectif ouvert de GFENV, l'utilisation des immunoglobulines a permis d'induire une rémission chez des patients en échec thérapeutique.

Echanges plasmatiques :

Ils sont indiqués en cas d'IR avancée avec une créatinémie supérieure à 500 mmol/l au moment du diagnostic. Les EP sont prescrites à une dose de 60 ml/kg avec une substitution par de l'albumine à 5%. Le nombre des séances dépend de la sévérité du tableau clinique .

Autres traitements :

Azathiopirine :

C'est un traitement d'entretien efficace et bien toléré, il induit moins d'effets secondaires à long terme par rapport au cyclophosphamide. Il est administré par voie orale à raison de 2mg/kg/

Anticorps monoclonale Anti CD20 : rituximab

Le rituximab est un anticorps chimérique monoclonal anti-CD20 responsable d'une déplétion en lymphocytes B. Lors d'un essai thérapeutique incluant 197 malades ayant une vascularite à ANCA le Rituximab a montré son efficacité par rapport au cyclophosphamide. Il semble être efficace en cas de rechutes, de vascularite réfractaire ou intolérance au cyclophosphamide.

Le rituximab est administré en perfusion IV à raison de 375mg/m² par semaine pendant 4 semaines

Méthotrexate :

Il est utilisé en induction en cas de rechute, en particulier les rechutes oropharyngées de la GPA. La dose hebdomadaire est de 0,3mg/kg

Mycophénolate mofétil :

Il n'est pas recommandé en première ligne. Dans un essai randomisé, comparant l'azathioprine (2 mg/kg/j) et le mycophénolate mofétil (2 g/jour) il a été démontré que les rechutes étaient plus nombreuses sous mycophénolate .

Anti TNF α :

Se sont des anticorps monoclonaux prescrits en cas d'échec du traitement conventionnel. Ils peuvent être prescrits en association avec les corticoïdes et les immunosuppresseurs

➤ Stratégies thérapeutiques des vascularites avec atteinte rénale:

Traitement de la vascularite rénale :

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

La Corticothérapie orale, précédée de 3 bolus intraveineux de méthylprednisolone à raison de 7,5 à 10 mg/kg/j.

Le prédnisone est prescrit à dose pleine pendant 4 semaines, puis la décroissance se fait d'une façon progressive pour atteindre 15 mg/j à la fin du 3ème mois.

Le cyclophosphamide en perfusion intraveineuse toutes les 2 semaines pendant le 1er mois puis toute les 3 semaines. La dose est adaptée à l'âge, au degré d'insuffisance rénale et à la tolérance hématologique.

Les échanges plasmatiques sont indiqués initialement en cas d'insuffisance rénale sévère (créatinine > 500 μ mol/L)

ou rapidement progressive avec des lésions histologiques actives à raison de 7 séances en 14 jours, avec un volume d'échange plasmatique de 60 mL/kg.

Le suivi des patients ayant une vascularite systémique est fondamentale pour préciser l'évolution de la maladie (rémission, rechute, aggravation) et pour dépister, traiter et limiter les complications liées à la maladie et aux traitements Suivi au cours de la phase d'induction

Examen clinique à la recherche des signes d'une nouvelle poussée ou de complications liées aux traitement.

-NFS, CRP, ionogramme sanguin complet: avant chaque perfusion de cyclophosphamide

-Bilan hépatique chaque mois

-Protéinurie de 24h, TP/TCA, EEP : chaque 2 mois

➤ Suivi au cours de la phase d'entretien :

Examen clinique : de façon général est indiqué tous les 3 mois et à chaque changement de la posologie NFS, ionogramme sanguin, protéinurie de 24h et bilan hépatique chaque 3 mois ; ANCA tous les 6 mois
Examens radiologiques : explorations physiologiques (EFR, EMG, ECG, etc.) et consultations spécialisées (ORL, ophtalmologiste, etc.) en fonction des localisations initiales et des éventuelles complications liées à la maladie et/ou aux traitements : tous les 6 mois, puis tous les ans.

➤ **Suivi à long terme :**

Le suivi des patients doit être régulier, tous les 6 mois pendant 2 ans puis tous les ans pendant 5 ans.

Pronostic :

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 interstitielle (irréversible)

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

Purpura rhumatoïde :

Le purpura rhumatoïde ou purpura de Schönlein-Hénoch est une vascularite systémique des vaisseaux de petit calibre en rapport avec des dépôts immuns d'immunoglobuline A (IgA). C'est la vascularite la plus fréquente de l'enfant.

Il se caractérise par une association d'une atteinte cutanée, articulaire et digestive dans 70 % des cas.

L'atteinte rénale est présente dans 20 à 50% des cas. L'évolution vers l'insuffisance rénale varie entre 5 et 15% selon les séries

Le purpura rhumatoïde peut se manifester à tout âge de 5 mois à 89 ans, mais principalement l'enfant âgé entre 2ans et 15ans, avec prédominance masculine.

Il apparaît plus fréquent chez la race blanche que la race noire avec une fréquence élevée à l'hiver et l'automne].

Selon des statistiques françaises, l'incidence annuelle de cette maladie est de l'ordre de 15 à 20,5 cas pour 100 000 enfants par an. Il est beaucoup plus rare chez l'adulte avec une incidence de 0,1 pour 100 000 adultes .

Physiopathologie :

Il a été observé chez certains patients atteints de PR, des anomalies du système immunitaire portant

sur les IgA essentiellement sur la sous classe IgA1. Ces IgA1 présentent une anomalie biochimique qui leur permettent de s'agréger, formant ainsi de volumineux complexes difficile à éliminer. Les IgG et IgM normalement glycosylées forment des complexes immuns

Il est noté aussi que la proportion des LB circulants exprimant des IgA membranaires est très augmentée lors des poussées, elle reste élevée dans les formes chroniques de la maladie.

Atteinte rénale :

Elle est fréquente chez l'adulte, elle survient en général dans les quatre semaines qui suivent le début de la maladie.

L'hématurie est le signe le plus précoce, elle est souvent microscopique. Elle peut être associée à une protéinurie.

la présence d'un syndrome néphritique et/ou néphrotique est rencontrée chez ¼ des enfants et 1/3 des adultes

L'atteinte rénale est non seulement plus fréquente, mais également plus sévère. La présence d'une insuffisance rénale

au moment du diagnostic est exceptionnelle chez l'enfant, alors que son incidence peut atteindre 32 % chez l'adulte.

Une hypertension artérielle peut s'associer à ces signes ou être isolée .

Histologie rénale:

L'examen en microscopie optique : montre une grande diversité de type et de sévérité des lésions glomérulaires.

De nombreuses classifications ont été proposées

Toutes sont fondées sur le degré de prolifération endocapillaire, le nombre de croissants et l'importance de la sclérose glomérulaire

Classification histologique des lésions glomérulaires du purpura rhumatoïde de l'adulte :

I. Glomérulonéphrite mésangiopathique

II. Glomérulonéphrite segmentaire et focale

III. Glomérulonéphrite proliférative endocapillaire diffuse
a. modérée b. sévère

IV. Glomérulonéphrite proliférative endo- et extracapillaire

V. Rein fibreux

Traitement de l'atteinte rénale :

Atteinte rénale : l'objectif de traitement est de stopper la poussée de la vascularite et de prévenir l'apparition

d'une séquelle rénale. Même si le niveau de preuve est très faible, le consensus est de traiter les stades IV et V

par la corticothérapie, certains auteurs proposent même de traiter le stade III chez l'adulte quand il est associé à un syndrome néphrotique ou à une insuffisance rénale.

Les immunosuppresseurs sont indiqués en cas GNEC. L'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion en cas de protéinurie ralentit la progression vers l'insuffisance rénale chronique.

Evolution et pronostic :

Le pronostic rénal est lié à la sévérité de l'atteinte histologique initiale et à la rapidité de mise en route du traitement.

Une protéinurie néphrotique et une IR au moment du diagnostic sont des facteurs prédictifs péjoratifs

Il existe un risque de récurrence de l'atteinte rénale dans 30 % des cas.

Les séquelles rénales se limitent le plus souvent à la persistance de protéinurie, mais 3 à 5 % des enfants avec une atteinte rénale évolueront vers une IR terminale. La douleur abdominale intense en phase aiguë de la maladie et la persistance du purpura cutané sont des facteurs prédictifs associés à la glomérulonéphrite du PR.