

Sclérodémie systémique associée à une glomérulonéphrite avec ANCA anti-MPO positifs : à propos d'un cas et revue de la littérature

Systemic scleroderma associated to a glomerulonephritis with anti-MPO antibodies : a case report and literature review

E. Bakoto Sol¹, F. Bonkain¹, K. Vande Houtte² et M. Dratwa¹

Services ¹de Néphrologie et ²d'Anatomo-Pathologie, C.H.U. Brugmann

RESUME

Face à la classique crise rénale survenant dans la sclérodémie, forme d'atteinte rénale aiguë bien connue des cliniciens, il existe une cause d'atteinte rénale aiguë plus rare et méconnue : la glomérulonéphrite extracapillaire associée à la présence d'ANCA et plus rarement d'anti-GBM, souvent consécutive (mais pas toujours) à la prise de D-pénicillamine. Nous rapportons le cas d'une femme de 70 ans avec une longue histoire de sclérodémie systémique de type CREST et traitée de longue date par D-pénicillamine, ayant présenté une insuffisance rénale aiguë sévère avec présence d'ANCA anti-MPO et d'anticorps anti-GBM. La présentation clinique brosse le tableau d'une vasculite à ANCA de type polyangéite microscopique, l'atteinte rénale s'avérant être une glomérulonéphrite à croissants. La patiente connaîtra par la suite une issue fatale malgré un traitement associant immunosuppresseurs et échanges plasmatiques. La littérature anglo-saxonne rapporte une quarantaine de cas de glomérulonéphrite à croissants dans la sclérodémie. Initialement considérées comme toujours secondaires à la prise de D-pénicillamine, plusieurs observations de glomérulonéphrite sont aujourd'hui rapportées hors d'un contexte de prise de D-pénicillamine. Comme nous le montrerons au travers d'une revue de la littérature, il y a donc deux (ou trois selon les auteurs) types d'atteinte rénale aiguë associés à la sclérodémie qu'il importe de distinguer rapidement, au vu des implications thérapeutiques et pronostiques qui en découlent.

Rev Med Brux 2008 ; 29 : 559-67

ABSTRACT

Besides the classic "renal crisis", a well known form of acute renal failure sometimes complicating scleroderma, another type of acute renal injury, even rarer and not well recognized, does exist : a crescentic glomerulonephritis associated with ANCA, and more seldom with anti-GBM antibodies, which is often (but not always) secondary to the use of D-penicillamine. We report the case of a 70 years-old female who presented with a severe acute renal failure accompanied by positive anti-MPO ANCA as well as anti-GBM antibodies. She had a long history of systemic scleroderma which had been treated with D-penicillamine for many years. The clinical picture was typical of an ANCA-positive vasculitis of the microscopic form of polyangeitis, with a crescentic glomerulonephritis on renal biopsy. Unfortunately, the patient died despite therapy with plasma exchanges and immunosuppressive drugs. Some forty cases of crescentic glomerulonephritis associated with scleroderma have been reported. They were initially considered as always associated with D-penicillamine use, but more recently some observations have been made outside this drug context. As will be shown through a literature review, it can be concluded that there are two (or even three according to some authors) forms of acute renal involvement associated to scleroderma, which should be distinguished as soon as possible, given the quite differing therapeutic and prognostic consequences of this distinction.

Rev Med Brux 2008 ; 29 : 559-67

Key words : scleroderma, D-penicillamine, extracapillary glomerulonephritis

Lexique

Ac : anticorps ; ANCA : *antineutrophil cytoplasmic antibodies*, p-ANCA : *perinuclear*, c-ANCA : *cytoplasmic* ; Anti-MPO : *antimyeloperoxydase* ; Anti-GBM : *antiglomerular basement membrane* ; BPI : *bacterial/permeability increasing protein* ; CIC : complexes immuns circulants ; ELISA : *enzyme-linked immuno-absorbent assay* ; ENA : antigènes nucléaires solubles ; FAN : facteurs antinucléaires ; GN : glomérulonéphrite ; GNEC : glomérulonéphrite extracapillaire, glomérulonéphrite à croissants ; SCI70 : *antitopoisomerase I antibody* ; SRA : système renine-angiotensine.

INTRODUCTION

La sclérodermie systémique est une connectivite caractérisée par la prolifération incontrôlée et irréversible du tissu conjonctif et par la présence de lésions au niveau des artères de petit calibre comportant un épaississement mucoïde des parois vasculaires avec rétrécissement de leur lumière, avec pour conséquence une fibrose cutanée et des atteintes viscérales. Environ 50 % des patients atteints de sclérodermie présentent des signes de dysfonction rénale tels une protéinurie modérée, une légère élévation de la créatininémie et/ou une hypertension artérielle. L'atteinte rénale aiguë sévère, compromettant le pronostic vital, fait souvent référence à la " crise rénale " qui survient chez environ 20 % des patients atteints de sclérodermie systémique diffuse¹. Elle se présente typiquement comme une insuffisance rénale aiguë le plus souvent accompagnée d'hypertension artérielle sévère et est liée à une atteinte par la sclérodermie des artères rénales interlobulaires et arquées. Cependant plusieurs cas sont rapportés dans la littérature d'insuffisance rénale aiguë entrant dans le cadre des glomérulonéphrites nécrosantes extracapillaires (GNEC encore appelée glomérulonéphrites à croissants) avec parfois atteinte pulmonaire concomitante ce qui dresse un tableau de syndrome de Goodpasture gravissime en l'absence de traitement. Elles sont souvent, mais pas toujours, associées à la prise de D-pénicillamine, médicament utilisé dans un certain nombre de maladies auto-immunes mais dont le mode d'action et les effets délétères via des perturbations auto-immunes ne sont pas clairement élucidés. Dans certains cas, la présence de p-ANCA à spécificité anti-myeloperoxydase (Ac anti-MPO) et beaucoup plus rarement d'anticorps anti-membrane basale (Ac anti-GBM) est mise en évidence.

Nous décrivons l'observation d'une GNEC avec ANCA anti-MPO et Ac anti-GBM survenue chez une patiente sclérodermique traitée depuis 20 ans par D-pénicillamine, qui s'était présentée initialement avec un tableau d'insuffisance rénale aiguë sévère d'emblée et dont l'issue fut malheureusement fatale. Au travers de ce cas et d'une revue de la littérature, nous mettrons en évidence les deux types d'atteinte rénale qui surviennent sous forme d'insuffisance rénale aiguë dans la sclérodermie et le moyen de les distinguer.

CAS CLINIQUE

Une femme de 70 ans atteinte de sclérodermie systémique depuis une vingtaine d'année est admise en novembre 2006 aux urgences pour diarrhées, asthénie et oligurie. Cette patiente est suivie régulièrement depuis 1984 en consultation de rhumatologie pour une sclérodermie systémique diagnostiquée à cette date. Dans le cadre de ce syndrome, elle présente notamment des atteintes cutanées entreprenant la face, une atteinte interstitielle pulmonaire, une hypertension artérielle pulmonaire modérée et un phénomène de Raynaud. Elle est traitée par D-pénicillamine à la dose de 800 mg/j dans les premières années réduite ensuite à 600 mg/j mais aussi par Adalat® pour une hypertension artérielle. A la biologie, on retrouve constamment des facteurs antinucléaires à des taux très élevés (1/2.500) avec à l'identification des Scl70 fortement positifs (++++). Les ANCA sont négatifs. La dernière biologie de contrôle deux semaines auparavant montre une créatininémie à 1,0 mg/dl, une urée sanguine à 41 mg/dl et une GFR (calculée selon MDRD) à 49 ml/min/1,73 m². Elle subit des dépistages réguliers de protéinurie jusqu'alors négatifs. Elle relate que les jours précédant son admission, elle a eu de la diarrhée et n'a plus uriné depuis la veille. A l'examen clinique, elle est eupnéique, apyrétique, normotendue avec une TA à 140/80 mmHg et ne présente pas d'altération de l'état général. Les résultats biologiques notables sont résumés dans le tableau 1.

La diurèse de 24 h est réduite à 100 ml. La tigelette urinaire montre la présence de protéinurie (+++) et d'hématurie microscopique (++) . Nous ne disposons pas des résultats du sédiment urinaire. L'analyse urinaire montre 7,6 g de protéines/g créatinine urinaire. L'urinoculture révèle une infection urinaire à *E. coli*, pour laquelle la patiente est mise sous Ciproxine® ; hémocultures et coprocultures sont négatives. Les examens complémentaires montrent : à l'échographie

Tableau 1 : Résultats biologiques.

Hémoglobine (g/dl)	11,1	PTT (%)	81
Plaquettes (/µl)	560.10 ³	INR	1,11
Globules blancs (/µl)	10.490	APTT (sec)	31
CRP (mg/dl)	19,6	FAN	1/640
S-Na (mEq/l)	128	dsDNA (U/ml)	27 (N < 20)
S-K (mEq/l)	3,4	AntiSCL 70	++++
S-Cl (mEq/l)	90	ANCA	1/80
S-HCO ₃ (mEq/l)	10	Ac anti PR3	négatif
AntiGBM (U/ml)	> 4 (N < 2)	Ac antiMPO	positif
Urée (mg/dl)	306	CIC	fort positif
Créatinine (mg/dl)	14,3	Haptoglobine (mg/dl)	293
GFR (ml/min)	3	LDH (UI/l)	486

rénale, des reins de taille normale avec une bonne différenciation cortico-médullaire ; des lésions interstitielles (connues) prédominant aux bases et des épanchements pleuraux modérés sont visibles au CT thorax (figure 1). Le CT abdomen à blanc montre des images d'hyperdensités de plusieurs anses digestives pouvant être compatibles avec des matières fécales ou du sang. Une tentative de réhydratation s'étant soldée par un échec, la patiente est hémodialysée deux jours après son admission.

Une biopsie rénale sous échoguidance est réalisée au sixième jour, sans complication immédiate. L'examen histopathologique montre 15 glomérules, tous siége d'un remaniement total avec croissants cellulaires (figures 2A et 2B). L'immunofluorescence montre la présence de dépôts de C3 au niveau des glomérules et de la capsule de Bowman, et la présence d'IgM et de C1 (sans IgA ou IgG) au niveau des zones de nécrose fibrinoïde. L'image est celle d'une glomérulonéphrite à croissants pauci-immune compatible avec le diagnostic de vasculite à ANCA.

Le traitement par D-pénicillamine est bien évidemment stoppé d'emblée. Au septième jour, le traitement immunosuppresseur est instauré : la patiente est traitée par un bolus de cyclophosphamide à raison de 1 g I.V. associé à de la méthylprednisolone à raison de bolus I.V. de 500 mg/jour pendant trois jours puis relais *per os* à 1 mg/kg auxquels sont associées pendant 5 jours, des séances de plasmaphérèse quotidienne, la sixième n'ayant pu être effectuée suite au choc hémorragique que la patiente développe dix jours après la biopsie rénale. Elle décède malheureusement quelques jours plus tard, malgré la réalisation d'une néphrectomie en urgence et l'administration de plasma frais congelé et de

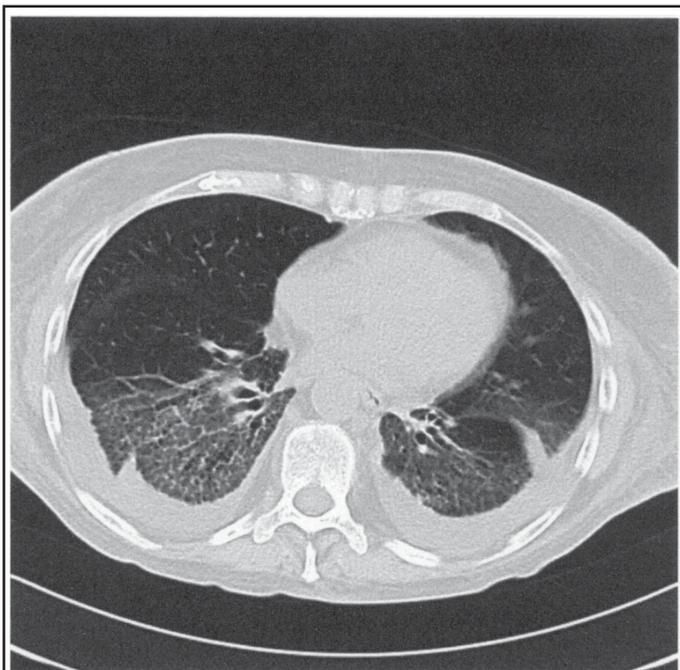


Figure 1 : Présence de lésions interstitielles et également d'une fibrose pulmonaire modérée au niveau de la région postéro-basale des lobes inférieurs droit et gauche. Epanchements pleuraux bilatéraux modérés en postéro-basal droit et gauche.

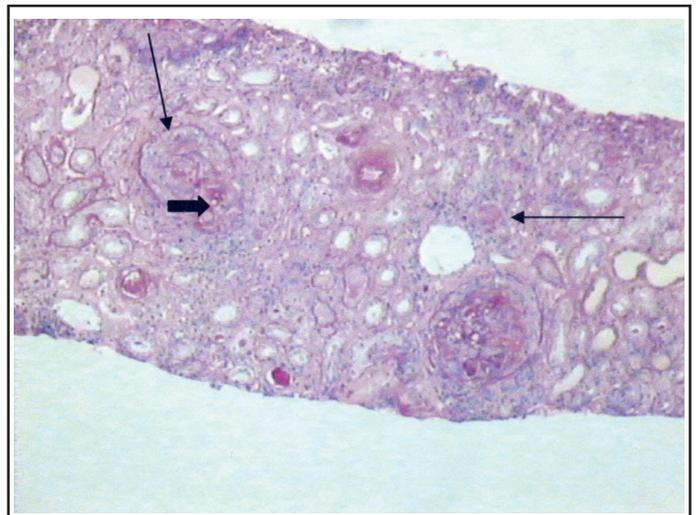


Figure 2A : Les glomérules sont tous le siège de remaniement total avec destruction des capillaires et présence de croissants cellulaires (flèches longues). Des dépôts de fibrine et des foyers de nécrose fibrinoïde sont présents. Le tissu interstitiel est élargi par la présence d'un infiltrat inflammatoire focalement dense (flèche pleine). Les tubes sont dilatés. Les vaisseaux présentent une fibrose intimale sans signes nets de nécrose fibrinoïde (Grossissement obj 10, coloration PAS).

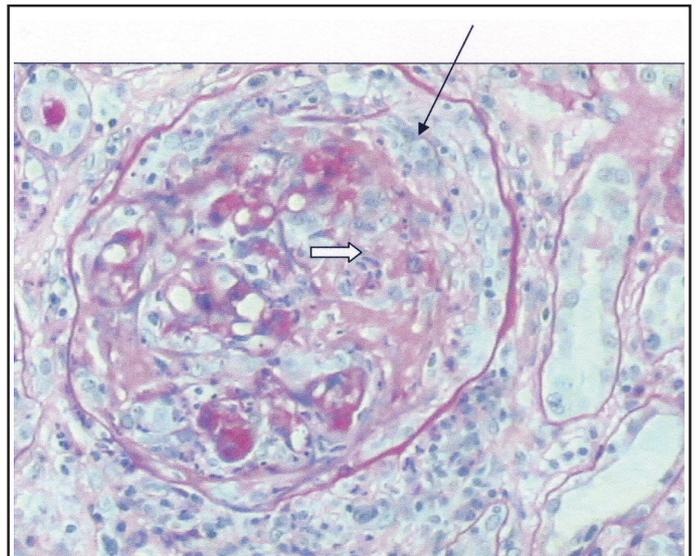


Figure 2B : Au niveau d'un glomérule, présence d'un croissant cellulaire (flèche longue), de dépôts de fibrine et de foyers de nécrose fibrinoïde (flèche blanche) (Grossissement obj 25, coloration PAS).

transfusions sanguines.

L'autopsie est réalisée et montre en plus des lésions connues au niveau rénal, des microhémorragies intra-alvéolaires pulmonaires ainsi qu'une aspergilliose pulmonaire et intestinale massive (figure 3).

DISCUSSION

Plusieurs cas de glomérulonéphrites à croissants associées à la sclérodermie ont été rapportés. Dans un premier temps, la glomérulonéphrite était considérée comme une conséquence du traitement par D-pénicillamine plutôt qu'une véritable association à la sclérodermie.



Figure 3 : Ce fragment d'intestin grêle obtenu à l'autopsie montre une lyse de la muqueuse avec des villosités fantomatiques ; la lumière du vaisseau est infiltrée par des filaments d'aspergillus (flèche) (Grossissement obj 10, coloration PAS).

La D-pénicillamine utilisée dans diverses pathologies auto-immunes, est prescrite dans la sclérodermie en tant qu'agent anti-fibrotique, agissant sur la synthèse du collagène et sur le système immunitaire. Son usage est grevé de nombreuses complications cutanées, hématologiques et notamment rénales. Elle provoque en effet de nombreuses perturbations auto-immunes. Plusieurs mécanismes sont évoqués :

- La D-pénicillamine provoque une activation lymphocytaire polyclonale des cellules B mise en évidence dans des modèles expérimentaux²⁻⁴.
- La D-pénicillamine pourrait se comporter comme un haptène capable de se lier aux auto-antigènes et de provoquer une faillite des processus de tolérance. Mais aucun anticorps dirigé contre la D-pénicillamine n'a à ce jour été mis en évidence⁵.
- La D-pénicillamine inhibe *in vitro* la fraction C4 du complément et altère ainsi l'élimination des complexes immuns via la voie classique du complément. Ceci peut expliquer pourquoi la néphropathie liée à la D-pénicillamine est plus fréquente chez les sujets porteurs de HLA-DR3. En effet, ce génotype serait associé à un déficit partiel en C4. L'action de la D-pénicillamine sur la fonction C4 résiduelle de ces sujets pourrait induire l'apparition des maladies⁵. Des atteintes rénales liées à la D-pénicillamine sont rapportées dans les différentes maladies auto-immunes contre lesquelles elle est utilisée (la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Wilson, etc.). Il s'agit de glomérulonéphrites extra-membraneuses (GEM), membrano-prolifératives (GNMP), à lésions minimales ou, de manière exceptionnelle, de GNEC⁵. Les premières observations de GNEC chez des patients atteints de sclérodermie sont faites à partir de 1986 par Ntoso *et al.*⁶ puis par Devogelaer *et al.*⁷. Suivent plusieurs publications dans lesquelles des patients sclérodermiques présentent une GNEC attribuée à

la prise de D-pénicillamine. Suite à tout ce contexte, toute atteinte rénale aiguë chez un patient sclérodermique même normotendu, était étiquetée d'office de crise rénale. A partir des années 90, plusieurs observations sont rapportées dans la littérature d'abord japonaise, puis anglo-saxonne et francophone, de cas de glomérulonéphrite à croissants associée à la sclérodermie sans notion de prise de D-pénicillamine. Les premiers, Endo *et al.*⁸ rapportent six cas dont cinq survenus hors d'un contexte de prise de D-pénicillamine ; ils seront suivis par d'autres auteurs. Ces découvertes sont facilitées et pour ainsi dire parallèles à l'avènement de la détection d'ANCA dans les années 90, et le développement de leur mise en évidence en routine. Actuellement, une quarantaine de cas (dans 26 publications) d'observations de GNEC dans un contexte de sclérodermie avec ou sans notion de prise de D-pénicillamine ont été publiés dans la littérature anglo-saxonne, le dernier récemment par Cheung *et al.*⁹ (tableau 2).

La présentation clinique est celle d'une insuffisance rénale rapidement progressive avec présence d'ANCA à la biologie. L'atteinte peut être uniquement rénale entrant dans le cadre des vasculites à ANCA limitées au rein, soit associées à une atteinte pulmonaire. Cette présentation bipolaire justifie le terme de syndrome de Goodpasture, quoique la GNEC soit qualifiée de pauci-immune, l'examen par immunofluorescence des glomérules ne montrant que peu ou pas de dépôts d'IgG au niveau de la membrane basale (contrairement à la maladie de Goodpasture où l'on retrouve des dépôts linéaires d'IgG). Ceci est illustré par le cas de notre patiente, où seuls quelques dépôts granulaires d'IgM et de C1 sont retrouvés localisés au niveau des zones de nécrose fibrinoïde. Cette entité se rapprocherait plus de la micropolyangéite (MPA). Le pronostic en est souvent réservé suite à la survenue d'hémorragies pulmonaires intra-alvéolaires.

Sur base des 19 cas retrouvés par Naniwa *et al.*¹⁰ dans la littérature, ces auteurs classifient les atteintes rein-poumon en trois groupes : la microangiopathie thrombotique, la vasculite des petits vaisseaux et le syndrome de Goodpasture associé à la prise de D-pénicillamine. Ils notent des différences entre les atteintes pulmonaires rencontrées dans ces deux dernières entités ; dans la vasculite à ANCA, une capillarite pulmonaire serait présente ce qui n'est pas le cas dans le syndrome de Goodpasture associé à la prise de D-pénicillamine où seule une hémorragie intra-alvéolaire est retrouvée. Mais ces résultats portent sur une trop petite série de cas pour tirer des conclusions certaines. Il nous paraît en pratique artificiel de faire cette distinction entre les deux dernières entités (selon qu'il y ait ou non prise de D-pénicillamine), la présentation clinique et l'analyse histopathologique étant les mêmes, mise à part cette nuance apportée par Naniwa *et al.*

Tableau 2 : Liste des cas publiés.

N°	auteurs	année	N de cas	Prise de D-penicillamine	Présence d'ANCA	Hémorragie alvéolaire	Biopsie rénale Microcopie optique IF : Immunofluorescence	Réf.
1	Ntoso	1986	2 F	oui	NF	non	GN à croissants IF : d'IgG,C3	6
2	Devogelaer	1987	1 F	oui	NF	oui	GN à croissants IF : Focal et segmental C3	7
3	Alvarez Vega	1992	1 F	non	NF	oui	GN à croissants IF : Dépôts granulaires	24
4	Endo	1994	6 F	5 cas non	antiMPO1 antiGBM+	Oui dans 2cas	3 GN à croissants 3 NC	8
6	Huong	1995	1 F	non	antiMPO	ANCA diffus	GN à croissants IF +/-	25
7	Akimoto	1996	1	non	antiMPO			26
8	Hillis	1997	1 F	oui	antiMPO	hémoptysies	GN à croissants IF +/-	12
9	Karpinsky	1997	1 F	oui	antiMPO	non	GN à croissants + GEMIF : C3 IgG granulaires	4
10	Omote	1997	1 F	non	antiMPO	non	GN à croissants IF : NF	27
11	Carvajal	1997	1 F	oui	antiMPO	non	GN à croissants IF : NF	28
12	Locke	1997	2	1 ^{er} oui 2 ^{ème} non	antiMPO	non	1 ^{er} GN à croissants 2 ^{ème} NF	29
13	Marchand-Courville	1998	1 F	oui	antiMPO	Non	GN à croissants IF : NF	5
14	Anders	1999	1 H	non	antiMPO	non	GN à croissant IF +/-	30
15	Katrib	1999	2 H 1 F	non	antiMPO	2 cas : hémoptysies	GN à croissants IF : NF	31
16	Kyndt	1999	2 F	oui	antiMPO	1 ^{er} oui 2 ^{ème} non	GN à croissants 1 ^{er} IF +/- ; 2 ^{ème} NF	32
17	Villaverde	1999	1 F	non	antiMPO	non	GN à croissants IF : NF	33
18	Garcia-Porrua	2000	1 H	oui	/-	non	GN à croissants IF +/-	34
19	Yamashita	2000	1 H	non	antiMPO	non	GN à croissants IgA et C3 mésangiaux	35
20	Maes	2000	1 F	non	antiMPO	non	GN à croissants dépôts mésangx modérés C3, C1q, IgM	36
21	Derck	2003	1 H	oui	ND antiGBM+	oui	GN à croissants Dépôts granulaires	37
22	Tomioka	2004	1 F	non	antiMPO	non	GN à croissants IF +/-	38
23	Steen	2005	1 H	non	NF	non	GN à croissants	39
24	Kamen	2006	2 H 1 F	2 cas non	antiMPO	non	GN à croissants IF +/-	40
25	Cheung	2007	1 H	non	antiMPO	non	GN à croissants IF +/-	9
26	Arnaud	2007	1 F	non	antiMPO	non	GN à croissants IF +/-	41

Diagnostic différentiel entre crise rénale et glomérulonéphrite nécrosante chez un patient atteint de sclérodémie

Devant un patient atteint de sclérodémie systémique et présentant une insuffisance rénale rapidement progressive, comment distinguer rapidement ces deux entités qui nécessitent une prise en charge précoce et ciblée ?

L'histoire clinique

La crise rénale classiquement connue est de loin la plus fréquente, survenant chez 10 à 15 % des patients atteints de sclérodémie souvent endéans les trois premières années de découverte de la maladie ; elle est beaucoup moins fréquente après cinq ans. Souvent, elle est associée à la forme systémique diffuse.

L'explication pathogénique en est une atteinte des artères arquées et interlobulaires par la sclérodermie entraînant un épaississement mucoïde de l'intima, similaire aux atteintes vasculaires des autres organes existant dans la sclérodermie avec pour conséquence une ischémie rénale entraînant une hyper-réninémie et très souvent une hypertension artérielle sévère. Enfin, les corticoïdes sont cités par plusieurs auteurs comme un facteur précipitant de crise rénale¹¹.

La glomérulonéphrite à croissants est très rare même en cas de prise de D-pénicillamine, son incidence est mal connue, au vu du trop petit nombre de séries. Elle est probablement sous-évaluée, car encore méconnue des cliniciens. Elle peut survenir à n'importe quel moment de l'histoire de la maladie, même après de nombreuses années voire quelques années après l'arrêt comme le rapporte Hillis *et al.*¹². Elle n'est pas associée à la dose cumulée de D-pénicillamine prise.

Une hypertension artérielle est très souvent présente lors d'une crise rénale. Elle peut être associée à d'autres manifestations de crise hypertensive comme une rétinopathie hypertensive, des céphalées, voire des convulsions et d'autres signes d'encéphalopathie hypertensive. Par contre, dans la glomérulonéphrite à croissants, le patient est normotendu ou présente une hypertension artérielle modérée. Cependant, un certain nombre de patients ayant une crise rénale restent normotendus, et d'autre part, un patient très hypertendu de façon chronique peut présenter une GNEC, ce qui ne permet pas toujours de différencier les deux maladies juste sur ce seul signe clinique.

La biologie

Lors d'une crise rénale, des signes d'anémie hémolytique peuvent être présents tels LDH élevées, haptoglobine effondrée et autres marqueurs biologiques d'hémolyse.

Par contre, devant un patient sclérodermique en insuffisance rénale aiguë, la positivité des ANCA doit faire suspecter une vasculite à ANCA. En effet, les ANCA peuvent être présents dans de nombreuses pathologies auto-immunes et inflammatoires, et notamment, mais de manière peu fréquente, dans la sclérodermie. Dans l'étude conduite par Grypiotis *et al.*¹³, sur 115 patients atteints de sclérodermie systémique de forme limitée comme diffuse, 23 % avaient des p-ANCA ou des ANCA atypiques, dirigés contre BPI, cathepsine ou MPO. Aucun ne présentait des c-ANCA. Seuls des p-ANCA ou des ANCA atypiques sont donc retrouvés associés à la sclérodermie, exception faite du cas publié par Camarashi *et al.*¹⁴ où le patient avait une positivité pour des c-ANCA anti-PR3. Bien qu'ils ne soient pas toujours associés à une atteinte rénale ou pulmonaire, leur présence peut néanmoins être considérée comme un facteur de risque de développement ultérieur de vasculite dans la sclérodermie. En effet, le rôle pathogène intrinsèque des ANCA discuté dans la

littérature, est étayé par des études expérimentales animales^{15,16}. Notons que dans tous les cas repris dans la littérature de patients atteints de vasculite à ANCA associée à la sclérodermie, il s'agit de p-ANCA à spécificité anti-MPO. Par contre, l'association d'anti-GBM avec la sclérodermie n'est que peu discutée dans la littérature.

Le sédiment urinaire est un autre outil contribuant à différencier les deux diagnostics ; il est le plus souvent normal lors d'une crise rénale et montre plus rarement une hématurie microscopique coexistant ou non avec une protéinurie modérée. Dans les glomérulonéphrites à croissants, le sédiment est toujours actif avec une protéinurie néphrotique dans les cas sévères. Lorsque ces signes mènent à suspecter une vasculite à ANCA, une biopsie rénale doit être rapidement réalisée.

L'examen anatomo-pathologique

Les points précédents doivent conduire en urgence à la réalisation d'une biopsie rénale, le pronostic des deux atteintes étant étroitement lié à la rapidité de mise en route du traitement, qui diffère par ailleurs radicalement. Dans la crise rénale, l'examen montre une atteinte vasculaire avec une image de microangiopathie thrombotique. Dans la glomérulonéphrite à croissants, l'image est celle d'un envahissement extracapillaire étouffant le peloton glomérulaire avec des zones de nécrose fibrinoïde. En cas de prise de D-pénicillamine, elle peut se surajouter à une glomérulonéphrite extramembraneuse, atteinte rénale le plus souvent associée à la prise de D-pénicillamine.

L'immunofluorescence est souvent négative comme dans la maladie de Wegener ou la micropolyangéite, ce qui la différencie de la maladie de Goodpasture.

Traitements

La crise rénale est traitée par antagonistes du SRA. Comme rapporté dans la littérature, ceux-ci ont montré un bénéfice certain sur la récupération et le pronostic par rapport aux autres traitements antihypertenseurs. Si le contrôle tensionnel est insuffisant, d'autres traitements antihypertenseurs tels que les anticalciques peuvent être ajoutés, sans toutefois faire baisser trop rapidement la pression artérielle sous peine de faire chuter la perfusion rénale.

Le traitement de la GNEC associée à la sclérodermie entre dans le cadre du traitement des vasculites à ANCA suivant les recommandations de l'*European Vasculitis Study Group* (EUVAS : www.vasculitis.org) avec deux phases, un traitement d'induction associant cyclophosphamide et prednisolone suivi par un traitement de maintenance. Suivant les résultats de l'étude CYCLOPS (en cours de publication)^{17,18}, la préférence est actuellement donnée, comme chez notre patiente, à du cyclophosphamide par bolus mensuel de 0,5 g/m² plutôt que des doses

quotidiennes *per os*, associé à trois bolus de 0,5 à 1 g de prednisolone suivi de 1 g/kg *per os*. Vu l'atteinte rénale, des séances de plasmaphérèse y sont associées (étude MEPEX)^{17,19}. Après trois mois, le traitement par cyclophosphamide pourrait être remplacé par de l'azathioprine (étude CYCAZAREM)^{17,20}.

Pronostic

Dans la crise rénale, le pronostic avant l'avènement des antagonistes du SRA était très sombre. Il s'est nettement amélioré. Néanmoins, malgré le traitement, environ 39 % des patients vont se retrouver en insuffisance rénale terminale²⁰.

La survie globale des patients atteints de vasculite à ANCA s'est considérablement améliorée grâce aux nouvelles stratégies thérapeutiques d'immunosuppression avec actuellement une survie à 5 ans à 80 %²¹. En moyenne, 30 % des patients se retrouvent en insuffisance rénale terminale. On ne dispose pas de chiffre dans le cas particulier des GNEC associées à la sclérodémie au vu du nombre réduit de cas rapportés, mais le pronostic pourrait être plus sombre vu le contexte de sclérodémie sous-jacent. Le pronostic vital est en grande partie lié aux complications infectieuses opportunistes dues à l'immunosuppression. L'autopsie chez notre patiente révèle cependant un cas particulièrement invasif et rapide d'aspergillose disséminée au niveau intestinal comme pulmonaire ayant pu influencer son status hémorragique.

L'étude multicentrique prospective randomisée sur 100 patients menée par de Lind van Wijngaarden *et al.*²² suggère que les déterminants du pronostic rénal à un an dans les glomérulonéphrites à ANCA sont l'âge, le pourcentage de glomérules normaux et les lésions aiguës et chroniques tubulo-interstitielles à la biopsie et le degré d'altération de la fonction rénale à l'admission. Ce dernier point est aussi déterminant dans la crise rénale.

Malgré l'incrimination probable de la D-pénicillamine chez notre patiente, ce cas illustre certains points restants à élucider : quel a été le facteur déclenchant de cette défaillance rénale avec manifestement un emballement des processus auto-immuns chez une patiente stable depuis 20 ans. Il est à remarquer que contrairement aux trois autres types de GN (GEM, GNMP, maladie à lésions minimales) induites par la D-pénicillamine, l'arrêt du médicament ne suffit pas à arrêter l'évolution morbide de la maladie dans la GNEC. Notons pour rappel qu'elle avait présenté de la diarrhée au début de sa maladie (avec coprocultures négatives cependant), une infection pourrait donc être à l'origine du déclenchement du processus pathogène. De même, chez les patients ne prenant pas de D-pénicillamine, d'autres facteurs déclenchants ou précipitants, sont probablement incriminés tels des facteurs génétiques comme le suggère le rôle supposé du génotype HLA (non étudié chez notre patiente)⁵.

CONCLUSION

Deux entités cliniques d'atteinte rénale aiguë peuvent survenir dans l'évolution d'une sclérodémie systémique : la crise rénale et la vasculite à ANCA associée ou non à la prise de D-pénicillamine. Cette dernière est beaucoup plus rare et a actuellement un pronostic rénal et global plus sombre. Ces deux types d'atteinte rénale ont des caractéristiques cliniques, biologiques, et anatomopathologiques qui permettent de les différencier, ce qui est d'un intérêt primordial, la prise en charge étant radicalement différente, et le pronostic étant lié à la précocité d'instauration du traitement. Aussi devant une insuffisance rénale rapidement progressive chez un patient atteint de sclérodémie et présentant des caractéristiques ne cadrant pas avec une classique crise rénale, l'indication de réaliser une biopsie rénale devra au moins être discutée et balancée avec les risques liés à cet acte (risques limités, les complications majeures étant rarissimes).

Par ailleurs, au vu des différents effets délétères de la D-pénicillamine rapportés dans la littérature, des études prospectives doivent être réalisées afin de mettre en évidence l'efficacité réelle de ce produit, certaines études faites sur des petites séries n'ayant pas semblé être concluantes²³.

De même, une attention particulière doit être donnée au dépistage précoce des atteintes rénales (sédiment urinaire avec recherche de protéinurie, contrôle biologique et tensionnel) surtout dans les premières années de survenue de la sclérodémie, en cas de prise de D-pénicillamine ou en présence d'ANCA à la biologie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Steen VD, Medsger TA Jr : Long-term outcomes of scleroderma renal crisis. *Ann Intern Med* 2000 ; 133 : 600-3
2. Uetrecht J : Role of animal models in the study of drug-induced hypersensitivity reactions. *AAPS J* 2006 ; 13 : 7 : E914-21
3. Qasim FJ, Thiru S, Gillespie K : Gold and D-penicillamine induce vasculitis and up-regulate mRNA for IL-4 in the Brown Norway rat : support for a role for Th2 cell activity. *Clin Exp Immunol* 1997 ; 108 : 438-45
4. Karpinsky J, Jothy S, Radoux V, Levy M, Baran D : D-penicillamine-induced crescentic glomerulonephritis and antimyeloperoxidase antibodies in a patient with scleroderma : case report and review of the literature. *Am J Nephro* 1997 ; 17 : 528-32
5. Marchand-Courville S, Dhib M, Fillastre JP, Godin M : Extracapillary glomerulonephritis secondary to D-penicillamine. A propos of one case and review of the literature. *Nephrologie* 1998 ; 19 : 25-32
6. Ntoso KA, Tomaszewski JE, Jimenez SA, Neilson EG : Penicillamine-induced rapidly progressive glomerulonephritis in patients with progressive systemic sclerosis : successful treatment of two patients and a review of the literature. *Am J Kidney Dis* 1986 ; 8 : 159-63

7. Devogelaer JP, Pirson Y, Vandenbroucke JM, Cosyns JP, Brichard S, Nagant de Deuxchaisnes C : D-penicillamine induced crescentic glomerulonephritis : report and review of literature. *J Rheumatol* 1987 ; 14 : 1036-41
8. Endo H, Hosono T, Kondo H : Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in 6 patients with renal failure and systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1994 ; 21 : 864-70
9. Cheung G, Chew G, Wyndham R, Peters M, Riminton S : Myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody seroconversion and fulminant vasculitis in scl-70 positive scleroderma. *Intern Med J* 2007 ; 37 : 205-7
10. Naniwa T, Banno S, Sugiura Y *et al.* : Pulmonary-renal syndrome in systemic sclerosis : a report of three cases and review of the literature. *Mod Rheumatol* 2007 ; 17 : 37-44, Epub 2007
11. Lee AT, Burnet S : Corticosteroid-induced scleroderma renal crisis. *Med J Aust* 2002 ; 177 : 459
12. Hillis GS, Khan IH, Simpson JG, Rees AJ : Scleroderma, D-Penicillamine treatment, and progressive renal failure associated with positive antimyeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Am J Kidney Dis* 1997 ; 30 : 279-81
13. Grypiotis P, Cozzi F, Ruffatti A : Autoantibodies to bactericidal/permeability-increasing protein and cathepsin G in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2004 ; 31 : 1468-9
14. Caramaschi P, Biasi D, Tonolli E, Carletto A, Bambara LM : Antineutrophil cytoplasmic antibodies in scleroderma patients : first report of a case with anti-proteinase 3 antibodies and review of the literature. *Revue du Rhumatisme* 2002 ; 69 : 265-9
15. Yang JJ, Jennette JC, Falk RJ : Immune complex glomerulonephritis is induced in rats immunized with heterologous myeloperoxidase. *Clin Exp Immunol* 1994 ; 97 : 466-73
16. D'Agati V : Antineutrophil cytoplasmic antibody and vasculitis : much more than a disease marker. *J Clin Invest* 2002 ; 110 : 919-21
17. Belmont HM : Treatment of ANCA-associated systemic vasculitis. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2006 ; 64 : 60-6
18. Morgan MD, Harper L, Williams J, Savage C : Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 1224-34. Epub 2006
19. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N *et al.* : European Vasculitis Study Group : Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 2180-8. Epub 2007
20. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K *et al.* ; European Vasculitis Study Group : A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 36-44
21. Rihova Z, Jancova E, Merta M *et al.* : Long-term outcome of patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis with renal involvement. *Kidney Blood Press Res* 2005 ; 28 : 144-52. Epub 2005
22. de Lind van Wijngaarden RA, Hauer HA, Wolterbeek R *et al.* : Clinical and histologic determinants of renal outcome in ANCA-associated vasculitis : A prospective analysis of 100 patients with severe renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 2264-74. Epub 2006
23. Clements PJ, Seibold JR, Furst DE *et al.* : High-dose *versus* low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis trial : lessons learned. *Seminars Arthritis Rheumatism* 2004 ; 33 : 249-63
24. Alvarez Vega JL, Salazar Vallinas JM, Ortega Alberdi R : Pulmonary haemorrhage and focal necrotizing glomerulonephritis in a case of systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 1992 ; 11 : 116-9
25. Huong DL, Papo T, Gafosse M, Frances C, Godeau P, Beaufils H : Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in systemic sclerosis with renal failure. *J Rheumatol* 1995 ; 22 : 791-2
26. Akimoto S, Ishikawa O, Tamura T, Miyachi Y : Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in patients with systemic sclerosis. *Br J Dermatol* 1996 ; 134 : 407-10
27. Omote A, Muramatsu M, Sugimoto Y *et al.* : MPO-ANCA-related scleroderma renal crisis treated with double filtration-plasmapheresis. *Int Med* 1997 ; 36 : 508-13
28. Carvajal C, Bemis P, Sanz A, Garcia A, Garcia-Vadillo, Traver JA : Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA) and systemic sclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 1997 ; 12 : 576-7
29. Locke IC, Worrall JG, Leaker B, Black CM, Cambridge G : Autoantibodies to myeloperoxidase in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1997 ; 24 : 86-9
30. Anders HJ, Wiebecke B, Haedeker C, Sanden S, Combe C, Schlondorff D : MPO-ANCA -Positive crescentic glomerulonephritis : a distinct entity of scleroderma renal disease ? *Am J Kidney Dis* 1999 ; 33 : e3
31. Katrib A, Strugess A, Bertouch JV : Systemic sclerosis and antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated renal failure. *Rheumatol Int* 1999 ; 19 : 61-3
32. Kyndt X, Ducq P, Bridoux F, Reumaux D, Makdassi R : Extracapillary glomerulonephritis with anti-myeloperoxidase antibodies in 2 patients with systemic scleroderma treated with penicillamine D. *Presse Med* 1999 ; 28 : 67-70
33. Villaverde V, Balsa A, Cabezas JA, Fernández-Prada M, Torre A, Mola EM : Normotensive renal failure in a patient with systemic sclerosis and p-antineutrophil cytoplasmic autoantibodies which developed into Paget's disease of bone after immunosuppressive therapy. *Rheumatology (Oxford)* 1999 ; 38 : 190-1
34. Garcia-Porrua C, Gonzalez-Gay MA, Bouza P : D-penicillamine induced crescentic glomerulonephritis in a patient with scleroderma. *Nephron* 2000 ; 84 : 101-2
35. Yamashita K, Yorioka N, Kyuden Y, Naito T : A case of CREST syndrome and myeloperoxidase-specific anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 2000 ; 53 : 296-300
36. Maes B, Van Mieghem A, Messiaen T, Kuypers D, Van Damme B, Vanrenterghem Y : Limited cutaneous systemic sclerosis associated with MPO-ANCA positive renal small vessel vasculitis of the microscopic polyangiitis type. *Am J Kidney Dis* 2000 ; 36 : E16
37. Derck CT, Jimenez SA : Goodpasture-like syndrome induced by Dpenicillamine in a patient with systemic sclerosis : report and review of literature. *J Rheumatol* 2003 ; 30 : 1616-20
38. Tomioka M, Hinoshita F, Miyauchi N, Akiyama Y, Saima S, Hiroe M : ANCA-related crescentic glomerulonephritis in a patient with scleroderma without marked dermatological change and malignant hypertension. *Intern Med* 2004 ; 43 : 496-502
39. Steen VD, Syzd A, Johnson JP, Greenberg A, Medsger TA Jr : Kidney disease other than renal crisis in patients with diffuse scleroderma. *J Rheumatol* 2005 ; 32 : 649-55
40. Kamen DL, Wigley FM, Brown AN : Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Positive Crescentic Glomerulonephritis in Scleroderma. A Different Kind of Renal Crisis *J Rheumatol* 2006 ; 33 : 1886-8

41. Arnaud L, Huart A, Plaisier E *et al.* : ANCA-related crescentic glomerulonephritis in systemic sclerosis : revisiting the «normotensive scleroderma renal crisis».
Clin Nephrol 2007 ; 68 : 165-70

Correspondance et tirés à part :

M. DRATWA
C.H.U. Brugmann
Service de Néphrologie
Place A. Van Gehuchten 4
1020 Bruxelles
E-mail : max.dratwa@chu-brugmann.be

Travail reçu le 14 décembre 2007 ; accepté dans sa version définitive le 10 avril 2008.