

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



Année 2013

Thèse N° 037/13

LES ATTEINTES RENALES AU COURS DES VASCULARITES (A propos de 30 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 05/03/2013

PAR

M. AKLI KHALID

Né le 01 Janvier 1987 à Arfoud

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Vascularite systémique - Atteinte rénale - Traitement - Evolution

JURY

Mme. BONO WAFAA.....	PRESIDENT	
Professeur de Médecine interne		
M. SQALLI HOUSSAINI TARIK.....	RAPPORTEUR	
Professeur agrégé de Néphrologie		
M. HARZY TAOUFIK.....	} JUGES	
Professeur agrégé de Rhumatologie		
M. HARMOUCH TAOUFIQ.....		
Professeur agrégé d'Histologie embryologie cyto génétique		
M. ARRAYHANI MOHAMED.....	MEMBRE ASSOCIE	
Professeur assistant de Néphrologie		

ABREVIATIONS

Ac	: anticorps
ANCA	: Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles
CM	: cryoglobulinémie mixte
EGPA	: granulomatose avec polyangéite et éosinophilie
GNEC	: glomerulonéphrite extra-capillaire
GNMP	: glomérulonéphrite membranoproliférative
GPA	: granulomatose avec polyangéite
GW	: granulomatose de Wegener
HTA	: hypertension artérielle
IF	: immunofluorescence
Ig	: immunoglobuline
IRCT	: insuffisance rénale chronique terminale
LVV	: Large vessels vasculitis
MBG	: membrane basale glomérulaire
MO	: microscopie optique
MPO	: myelopéroxydase
PAN	: périartérite noueuse
PBR	: ponction biopsie rénale
PR	: purpura rhumatoïde
PR3	: protéinase 3
SCS	: syndrome de Churg et Strauss
SVV	: Small vessels vasculitis
VAA	: vascularite associée à ANCA

LISTE DES FIGURES

- Figure1 : Classification de Chapel Hill montrant les trois types de vaisseaux atteints
- Figure 2: Aspect typique d'artère temporale au cours de la maladie de Horton
- Figure 3 : Aspect de purpura vasculaire au cours de PAN
- Figure 4: Image radiologique d'anévrismes et infarctus rénaux au cours d'une PAN
- Figure 5: Schéma illustre les modalités de prise en charge de la maladie de Kawasaki proposé par l'AHA
- Figure 6 : Aspects pANCA et cANCA en immunofluorescence indirecte
- Figure 7 : Ulcérations cutanées au cours de la GPA
- Figure 8 : image radiologique d'hémorragie alvéolaire au cours d'une vascularite associée aux ANCA
- Figure 9 : Ulcération du voile du palais au cours d'une granulomatose de Wegener
- Figure 10 : glomérulonéphrite nécrosante segmentaire au cours de PAM
- Figure 11 : Nécrose globale et croissant circonférentiel d'un glomérule au cours d'une vascularite pauci-immune
- Figure 12: Aspect d'une angéite nécrosante d'une artère interlobulaire au cours d'une granulomatose de Wegener
- Image 13: Lésions évocatrices de syndrome de Goodpasture
- Figure 14: Dépôt linéaire d'IgG le long des MBG
- Figure 15: GN segmentaire et focale au contact d'un dépôt fibrinoïde. Cylindre hématique (étoile)
- Image 16: Lésions évocatrices de syndrome de Goodpasture
- Figure 17: Dépôt linéaire d'IgG le long de MBG
- Figure18: GN segmentaire et focale au contact d'un dépôt fibrinoïde
- Image 19: Aspect des dépôts granuleux et mésangiaux d'immunoglobulines
- Figure 17 : Image montrant une cryoprécipitation

Figure18 : Répartition des patients par tranches d'âge

Figure 19 : Répartition des patients selon l'origine géographique

Figure 20: Circonstances de découverte des vascularites avec atteinte rénale

Figure 21: Manifestations extra-rénales chez nos patients

Figure 22: Répartition des patients selon la valeur de créatininémie

Figure 23 : La répartition des ANCA selon la spécificité

Figure 24 : Types de glomérulopathies retrouvées à la biopsie rénale

Figure 25 : les différentes complications non infectieuses dans notre série

Figure 26 : Evolution des vascularites après 6 mois du traitement

Figure 27 : Résultats d'évolution après un an de maladie

LISTE DES TABLEAUX

- Tableau 1 : Critères diagnostiques de la maladie de Horton selon ACR 1990
- Tableau 2 : Critères diagnostiques de la maladie de Takayasu selon ACR 1990
- Tableau 3: Critères diagnostiques de la periartérite noueuse selon ACR1990
- Tableau 4 : Critères diagnostiques de la granulomatose de Wegener selon ACR1990
- Tableau 5: Critères diagnostiques du syndrome Churg-Strauss selon ACR 1990
- Tableau 6 : Critères diagnostiques de purpura rhumatoïde selon ACR 1990
- Tableau 7 : Classification des vascularites en fonction de la taille des vaisseaux (Chapel Hill 1993)
- Tableau8 : Classification de Chapel Hill 2012
- Tableau 9: Critères de diagnostic de la maladie de Kawasaki
- Tableau 10 : Fréquence spécificité des ANCA au cours des vascularites nécrosante systémiques
- Tableau 11: La classification d'ISKDC modifiée par Heaton en 1977 (classification enfant)
- Tableau 12: Classification histologique des lésions glomérulaires du purpura rhumatoïde de l'adulte
- Tableau 13: Adaptation des doses de cyclophosphamide chez l'insuffisant rénal.
- Tableau14 : Manifestations générales et rénales chez nos patients
- Tableau 15: Résultats des principaux paramètres biologiques chez nos patients.
- Tableau16 : Principales caractéristiques des biopsies rénales dans notre série.
- Tableau 17 : les types des vascularites diagnostiquées chez nos patients
- Tableau 18 : les différentes infections objectivées chez nos patients
- Tableau 19 : Causes de décès et son délai de survenue dans notre série
- Tableau 20 : Facteurs liés au décès dans notre série.
- Tableau 21 : facteurs liés à la non récupération de la fonction rénale.

Tableau 22:Fréquence de l'atteinte rénale au cours des vascularites associées aux ANCA selon la littérature.

Tableau 23: âge moyen de survenue de vascularite selon les séries

Tableau 24 : Comparaison des Sex-ratio au cours des vascularites.

Tableau 25: Manifestations rénales au cours des vascularites selon les différentes séries.

Tableau 26 : Comparaison de la créatininémie et de la protéinurie de 24h moyennes entre notre série et les série nationales.

Tableau 27: Spécificité des ANCA selon le type des vascularites à ANCA.

Tableau 28: évolution de vascularite avec atteinte rénal après 1an de traitement

Tableau 29 : Recours à l'épuration extra-rénale dans les différentes séries.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	9
RAPPEL	12
1-Classification des vascularites systémiques	13
1.1 -Classification ACR 1990	13
1.2-Classification de Chapel Hill	17
1.2.1-Classification de Chapel Hill 1993	17
1.2.2-Classification de Chapel Hill 2012	19
1.3-Classification des vascularites chez l'enfant	20
2-Vascularites des vaisseaux de gros calibre	21
2.1- Maladie de Takayasu	21
2.1.1-Manifestations cliniques	21
2.1.2-Exploration vasculaire	21
2.1.3-Histologie	22
2.1.4-Traitement	22
2.1.5-Atteinte rénale au cours de maladie de Takayasu	22
2.2- Maladie de Horton	23
2.2.1- Manifestations cliniques	23
2.2.2- Atteinte rénale au cours de la maladie de Horton	25
2.2.3 Traitement	25
3- Vascularites des vaisseaux de moyen calibre	26
3.1-Périartérite noueuse	26
3.1.1-Manifestations cliniques	26
3.1.2-Traitement	28
3.1.3-Atteinte rénale au cours de PAN	29
3.2-Maladie de Kawasaki	30
3.2.1 Diagnostic	30
3.2.2 Atteinte rénale au cours de Kawasaki	31

3.2.3 Traitement	32
4- Vascularites des vaisseaux de petit calibre	33
4.1-Vascularites des vaisseaux de petit calibre associées aux ANCA	33
4.1.1- Epidémiologie	34
4.1.2- Pathogénie	34
4.1.3- Physiopathologie des glomérulonéphrites associées aux ANCA ..	37
4.1.4- Manifestations cliniques	38
4.1.5-Atteinte rénale au cours des vascularites à ANCA	40
4.1.6-Particularités des manifestations selon le type de vascularite	46
4.1.6.1.Granulomateuse avec polyangéite (GPA)	46
4.1.6.2-Polyangeite microscopique.....	47
4.1.6.3-: Syndrome du Churg-Strauss	48
4.1.7-Traitement	48
4.1.7.1- Moyens thérapeutiques	49
4.1.7.2 Traitements associés	51
4.1.7.3-Stratégies thérapeutiques des vascularites avec atteinte rénale.....	51
4.1.8-Modalités de Suivi	52
4.1.9- Pronostic	53
5-Vascularites des vaisseaux de petit calibre non associées aux ANCA	54
5.1- Maladie des Anticorps anti membrane basale glomérulaire	54
5.2- Purpura rhumatoïde	58
5.3- Vascularite cryoglobulinémique	63
MATERIEL ET METHODES	69
1. Type et population d'étude:	70
2. Etapes de détermination de la population d'étude:	70
2.1. Critères d'inclusion :.....	71
2.2. Critères d'exclusion :.....	71

3. Recueil des données :	71
4. Les modalités thérapeutiques :	72
5. Définitions :	73
6. Analyse statistique :	76
RESULTATS	77
I. Données générales :	78
II. Données épidémiologiques :	78
III. Données cliniques :	80
IV. Données paracliniques :	83
V. Prise en charge thérapeutique :	88
VI Evolution :	89
VII facteurs pronostic :	92
DISCUSSION	94
COCLUSION	106
RESUME	108
BIBLIOGRAPHIE	115
ANNEXE	130

INTRODUCTION

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 [1].

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 [2].

Les vascularites systémiques sont parfois graves et engagent le pronostic vital. La morbi-mortalité est la conséquence de manifestations multi-viscérales en particulier rénales [3].

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

L'objectif de ce travail est :

- Décrire les différents aspects relatifs aux atteintes rénales au cours des vascularites de petits vaisseaux dans le service de Néphrologie du CHU HASSAN II de Fès
- Apprécier les facteurs prédictifs d'une évolution défavorable.

RAPPEL

1. Classification des vascularites systémiques:

L'hétérogénéité des vascularites systémiques, leurs différentes étiopathogénies, constituent les principaux obstacles à établir une classification pertinente et consensuelle [2]. La plupart des classifications proposées, se basent sur des critères cliniques et histologiques à savoir la classification de Zeek (1953), classification de Fauci (1978), classification de Lie (1988) et la classification de Kahn et Peltie.

Les deux classifications les plus utilisées sont la classification de l'ACR 1990 qui repose sur des critères cliniques et la classification de Chapel Hill établie en 1993 puis modifiée en 2012. Elle repose essentiellement sur des critères histologiques.

1.1 Classification de l'ACR 1990:

La classification de L'ACR a été établie en 1990, à partir d'une liste de critères spécifiques. Par ailleurs ces critères diagnostiques font l'objet de certaines critiques, en effet, ils ne distinguent pas entre la périartérite noueuse et la polyangéite microscopique et ils ne tiennent pas compte de la biologie, en particulier des ANCA [2]. Les tableaux suivants (de 1 à 6) illustrent les critères diagnostiques des différentes vascularites.

Tableau1: Critères diagnostiques de la maladie de Horton selon ACR 1990 [4]

- Age > 50 ans au début des symptômes
- Céphalées inhabituelles
- Anomalies cliniques des artères temporales à type de douleurs provoquées par la palpation ou diminution du pouls ou claudication de la mâchoire
- Augmentation de la VS = 50 mm/h
- Infiltrats de granulocytes ou de cellules mononuclées avec habituellement présence de cellules géantes dans la paroi artérielle

Diagnostic probable si 3 critères ou + (sensibilité = 94 %, spécificité = 91 %)

Tableau 2: Critères diagnostiques de la maladie de Takayasu selon ACR 1990 [4]

- Age = 40 ans au début des symptômes
- Claudication d'un membre, surtout membre supérieur
- Diminution des pouls aux membres supérieurs
- Asymétrie tensionnelle > 10 mm Hg pour la pression systolique aux bras
- Souffles sous-claviers ou de l'aorte abdominale
- Anomalies artériographiques à type de sténose ou occlusion de l'aorte

Diagnostic probable si 3 critères ou + (sensibilité = 91 %, spécificité = 98 %)

Tableau 3: Critères diagnostiques de périartérite noueuse selon ACR1990 [5]

Chez un sujet atteint de vascularite, la présence de 3 des 10 critères suivants permettent le classement comme périartérite noueuse avec une sensibilité de 82,2 % et une spécificité de 86 % :

- Amaigrissement > 4 kg
- Livedo reticularis
- Douleur ou sensibilité testiculaire
- Myalgies diffuses, faiblesse musculaire ou sensibilité des membres inférieurs
- Mono- ou polyneuropathie
- Pression diastolique > 90 mmHg
- Insuffisance rénale (urée > 400 mg/l ou créatininémie > 15 mg/l)
- Marqueurs sériques de l'hépatite B (antigène HBs ou anticorps anti-HBc)
- Anomalies artériographies (anévrismes et/ou occlusions des artères viscérales)
- Biopsie d'une artère de petit ou moyen calibre montrant la présence de polynucléaires dans la paroi artérielle

Tableau 4 : Critères diagnostiques de la granulomatose de Wegener selon ACR1990 [5]

Inflammation nasale ou buccale : ulcérations buccales douloureuses ou non, ou écoulement nasal purulent ou sanglant

- Anomalies radiographiques pulmonaires à type de nodules fixes, d'infiltrats ou d'images excavées
- Anomalies du sédiment urinaire : micro hématurie (> 5 hématies/champ) ou cylindres hématiques
- Inflammation granulomateuse histologique dans la paroi d'une artère ou péri, voire extravasculaire (artère de moyen calibre ou artériole)

Diagnostic probable si 2 critères ou + (sensibilité = 88,2 %, spécificité = 92 %)

Tableau 5: Critères diagnostiques du syndrome Churg-Strauss selon ACR 1990[5]

Chez un sujet atteint de vascularite, la présence de 4 des 6 critères suivants permet le classement comme syndrome de Churg et Strauss avec une sensibilité de 85 % et une spécificité de 99,7% :

- 1) Asthme
- 2) Eosinophilie sanguine >10 %
- 3) Antécédent d'allergie
- 4) Infiltrats pulmonaires labiles
- 5) Douleur ou opacité sinusienne
- 6) Présence d'éosinophiles extravasculaires à la biopsie

Tableau 6 : Critères diagnostiques de purpura rhumatoïde selon ACR 1990 [4]

Diagnostic probable si 2 critères ou + (sensibilité = 87 %, spécificité = 88%)

- 1) Purpura vasculaire
- 2) Age < 20 ans au début des symptômes
- 3) Douleurs abdominales diffuses ou saignements digestifs
- 4) Atteinte artériolaire ou veinulaire avec granulocytes dans la paroi des vaisseaux

1.2 Classification de Chapel Hill:

1.2.1-Classification de Chapel Hill 1993:

Les vascularites systémiques sont classées selon le calibre du vaisseau atteint et la nature de l'infiltrat inflammatoire (présence d'une nécrose fibrinoïde de la paroi vasculaire et/ou d'un granulome extravasculaire). Trois groupes de vascularites ont été identifiées (Figure 1), les vascularites des gros vaisseaux qui affectent l'aorte et ses branches de division comme la maladie de Horton et l'artérite de Takayasu. Les vascularites de moyen calibre qui touchent les vaisseaux occupant une position intermédiaire à savoir la périartérite noueuse (PAN) et la maladie de Kawasaki et les vascularites de petit calibre qui touchent les capillaires et les vaisseaux pré- et post capillaires à savoir la granulomatose de Wegener (GW), le syndrome de Churg et Strauss (SCS), la polyangéite microscopique (PAM), le syndrome de Goodpasture, le purpura rhumatoïde et la cryoglobulinémie mixte essentielle (Tableau 7).

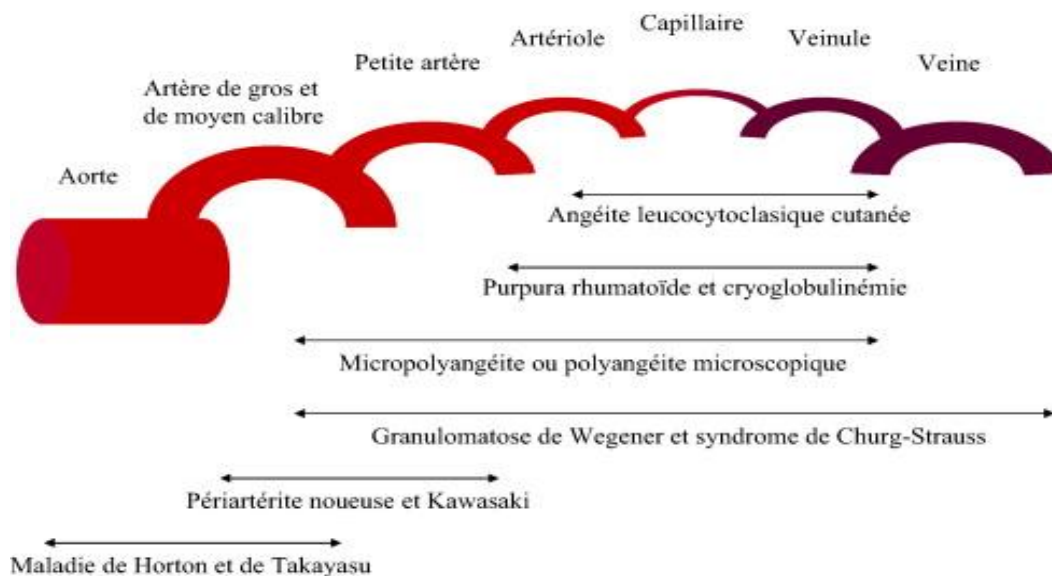


Figure1 : Classification de Chapel Hill montrant les trois types de vaisseaux atteints

[6]

**Tableau 7: Classification des vascularites en fonction de la taille des vaisseaux
(Chapel Hill 1993) [6]**

Noms		Définitions
Vascularites des vaisseaux de gros calibre	Artérite à cellule géante (artérite temporale)	Artérite granulomateuse de l'aorte et de ses principales branches de division atteignant avec prédilection les branches de la carotide externe. Atteinte fréquente de l'artère temporale. Survient habituellement chez des patients âgés de plus de 50 ans et souvent associée à une pseudo-polyarthrite rhizomélique.
	Artérite de Takayasu	Artérite granulomateuse de l'aorte et de ses principales branches de division. Survient habituellement chez des patients âgés de moins de 50 ans.
Vascularites des vaisseaux de moyen calibre	Périarthrite noueuse	Vascularite nécrosante des artères de moyen et petit calibre sans glomérulonéphrite, ni vascularite des artérioles, capillaires et veinules.
	Maladie de Kawasaki	Vascularite intéressant les vaisseaux de gros, moyen et petit calibre associée à un syndrome lympho-cutanéomuqueux. Atteinte fréquente des artères coronaires. Aorte et veines peuvent être atteintes. Survient habituellement chez l'enfant.
Vascularites des vaisseaux de petit calibre	Granulomatose de Wegener*	Granulomatose de l'appareil respiratoire associée à une vascularite nécrosante des vaisseaux de petit et moyen calibre (capillaires, veinules artérioles, artères). Glomérulonéphrite nécrosante fréquente.
	Syndrome de Churg et Strauss*	Granulomatose et infiltration éosinophilique de l'appareil respiratoire associée à une vascularite des vaisseaux de petit et moyen calibre. Asthme et hyperéosinophilie.
	Polyangéite microscopique*	Vascularite nécrosante avec peu ou sans dépôts immuns affectant les petits vaisseaux (capillaires, veinules, artérioles). Peut atteindre les artères de petit et moyen calibre. Glomérulonéphrite nécrosante très fréquente. Capillarite pulmonaire fréquemment observée.
	Purpura rhumatoïde de Henoch-Schönlein	Vascularite avec dépôts d'IgA affectant les petits vaisseaux (capillaires, veinules, artérioles). Atteint typiquement la peau, le tube digestif et le rein (glomérules). Arthralgies et arthrites fréquentes.
	Cryoglobulinémie mixte essentielle	Vascularite avec dépôts d'immunoglobulines affectant les petits vaisseaux (capillaires, veinules, artérioles). Présence d'une cryoglobulinémie. La peau et le rein (glomérules) sont souvent atteints.
	Vascularites cutanées leucocytoclasiques	Vascularites cutanées leucocytoclasiques isolées sans vascularite systémique ni glomérulonéphrite.

1.2.2-Classification de Chapel Hill 2102:

En raison des progrès effectués en matière de compréhension des vascularites, la classification de Chapel Hill a été modifiée en 2011 puis en 2012 dont les principaux objectifs étaient la mise en valeur des ANCA en individualisant le groupe des vascularites associées aux ANCA, la modification de la nomenclature de certaines vascularites et l'inclusion d'autres vascularites (Tableau 2) [7].

Tableau 8 : Classification de Chapel Hill 2012[7]

<p><u>Vascularite des gros vaisseaux (LVV)</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Artérite de Takayasu (TAK)• Artérite à cellules géantes (GCA) <p><u>Vascularite des moyens vaisseaux (MVV)</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Périartérite noueuse (PAN)• Maladie de Kawasaki (KD) <p><u>Vascularite des petits vaisseaux (SVV)</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Vascularite associée aux ANCA (AAV)<ul style="list-style-type: none">ü Polyangéite microscopique (MPA)ü Granulomatose avec polyangéite (GPA)ü Granulomatose avec polyangéite et éosinophilie (EGPA)• Vascularite à complexe immun<ul style="list-style-type: none">ü Maladie des Ac anti MBGü Vascularite cryoglobulinémiqueü Vascularite à dépôt IgA (purpura rhumatoïde)ü Vascularite urticarienne hypocomplémentémique (Mac Duffie)• Vascularite des vaisseaux variables (VVV)<ul style="list-style-type: none">ü Maladie de Behçet (BD)ü Syndrome de Cogan• Vascularite d'organe unique (SOV) :<ul style="list-style-type: none">ü vascularite cutanée leucocytoclasiqueü artérite cutanéeü angéite primaire du SNC (PACNS)ü aortite isolée• vascularite associée aux maladies de système<ul style="list-style-type: none">ü vascularite lupiqueü vascularite rhumatoïdeü vascularite sarcoidienne• vascularite avec étiologie probable :<ul style="list-style-type: none">ü vascularite cryoglobulinémique associée au VHCü vascularite médicamenteuse à complexe immunü vascularite médicamenteuse associée aux ANCAü vascularite associée aux cancers

1.3. Classification des vascularites chez l'enfant:

Les systèmes ACR 1990 et Chapel-Hill 1994 ne sont pas valables tels quels chez l'enfant. D'une part, les maladies sont différentes, par exemple la MK et la PAN cutanée ne sont pas incluses dans la classification de l'ACR 1990. L'artérite temporale à cellules géantes de Horton n'est pas décrite chez l'enfant. D'autre part, les manifestations cliniques différentes en fonction de l'âge. Deux conférences ont été organisées sous l'égide de l'EULAR/PRES, la 1ère à Vienne en 2005 où une nomenclature pédiatrique spécifique inspirée de celle de Chapel-Hill a été proposée pour mettre en valeur les spécificités pédiatriques des vascularites, et la 2ème à Ankara en 2009 où une autre classification des vascularites primitives de l'enfant a été proposée [8].

2-Vascularites des gros vaisseaux

2.1-Maladie de Takayasu :

La maladie de Takayasu est une artérite inflammatoire non spécifique des artères de gros et moyen calibre (l'aorte et ses branches principales, les artères pulmonaires); décrite pour la 1ère fois par Dr. Mokito Takayasu en 1908. Elle est plus fréquente en Asie, et en Amérique du Sud. Elle touche surtout la femme avant l'âge de 40ans [9]. L'atteinte rénale au cours de maladie de Takayasu se manifeste par une sténose uni ou bilatérale des artères rénale responsable d'HTA rénovasculaire [10].

2.1.1- Manifestations cliniques:

La maladie évolue classiquement en deux phases:

La phase systémique ou préocclusive : se manifeste cliniquement par des signes généraux non spécifiques : la fièvre est présente dans presque la moitié des cas avant le diagnostic, les sueurs nocturnes, un amaigrissement, les arthralgies et les myalgies. Parfois elle se manifeste par des signes ophtalmologiques (épisclérite, uvéite) et des signes cutanés (érythème noueux, hypodermite nodulaire, ulcérations cutanées). La phase systémique passe souvent inaperçue [11].

La Phase occlusive : marquée par des tableaux cliniques très polymorphes avec des manifestations ischémiques des troncs aortiques et supra-aortiques. Elle est secondaire au développement de sténoses ou d'anévrismes artériels [10].

2.1.2- Exploration vasculaire:

Le diagnostic de la maladie de Takayasu repose en grande partie sur l'imagerie vasculaire. L'artériographie est considérée comme l'examen de référence [12]. L'Echo-doppler est largement utilisé, il permet de détecter des lésions carotidiennes avec une sensibilité qui peut être supérieure à celle de l'angiographie [13].

2.1.3- Histologie:

L'histologie n'est pas nécessaire au diagnostic. La biopsie artérielle est réservée aux patients nécessitant un geste de revascularisation. En phase aiguë: les anomalies prédominent au niveau de l'adventice, qui est le siège d'un infiltrat inflammatoire lymphocytaire et parfois gigantomégaclaire. À la phase chronique, l'adventice est épaissie par la fibrose et l'intima peut être le siège de dépôts calciques associés à des lésions d'athérosclérose [10].

2.1.4- Traitement :

– Traitement médical:

Il repose sur la corticothérapie (prédnisone) à raison de 0,7 à 1mg/kg/j pendant au moins un mois avec un éventuel sevrage progressif sur 12 à 24 mois. Dans les formes corticodépendantes ou corticorésistantes, d'autres immunosuppresseurs sont indiqués à savoir l'Azathioprine, le Cyclophosphamide, la méthotrexate, le mycophénolate mofétil et les anti-TNF [10,14].

– Revascularisation:

Deux techniques de revascularisation sont utilisées, la chirurgie et l'angioplastie. En général, le geste de revascularisation ne doit pas être pratiqué en phase inflammatoire du fait du risque de sténose [10].

2.1.5-Atteinte rénale au cours de la maladie de Takayasu

L'atteinte rénale au cours de cette vascularite est principalement secondaire à l'HTA rénovasculaire et/ou à la néphropathie ischémique, en rapport avec une sténose de l'artère rénale. L'atteinte glomérulaire est très rare.

De rares cas ont été décrits, présentant un syndrome néphrotique au cours de l'évolution de la maladie de Takayasu avec à la biopsie rénale souvent des GNMP de type I. La survenue d'une glomérulonéphrite au cours de la maladie de Takayasu aggrave le pronostic de la maladie [15,16].

Le traitement repose sur le contrôle de l'HTA. L'utilisation des IEC ou de Sartans est contre indiquée en cas de sténose bilatérale ou en cas de sténose unilatérale sur rein unique. Dans les très rares cas de glomérulopathie, la corticothérapie est utilisée. Le traitement des lésions vasculaires rénales repose sur : l'angioplastie parfois associée à la mise en place d'un stent voire une chirurgie de revascularisation. La revascularisation est toujours difficile du fait de la nature fibreuse des lésions. La revascularisation d'une sténose de l'artère rénale est indiquée en cas d'hypertension artérielle sévère résistante ou en cas de présence d'un anévrisme de l'artère rénale avec risque de rupture [17].

2.2-Maladie de Horton:

La vascularite à cellules géantes ou la maladie de Horton (MH) est une vascularite systémique touchant les artères de moyen et de gros calibre avec prédilection les branches de la carotide externe et l'artère temporale superficielle. Décrite en 1890 par Hutchinson, et étudiée de manière plus précise sur le plan clinique et histologique en 1932 par Bayard Taylor Horton [18]. Elle touche les sujets de plus de 50 ans. Elle est responsable d'une part d'une inflammation zonale artérielle responsable d'une sténose et d'autre part d'une inflammation systémique expliquant une pseudo-polyarthrite rhizomélisque (PPR). Sur le plan histologique on trouve une infiltration des parois artérielles par des cellules inflammatoire avec la présence des cellules géantes [19].

2.2.1- Manifestations cliniques :

Le début est souvent progressif et d'apparence banale, les principaux signes sont :

- Céphalées : présentes dans 60 % des cas, elles sont typiquement de localisation temporale, uni- ou bilatérales à type de brûlures superficielles, souvent

pulsatiles, accentuées par le moindre attouchement de la tête. Elles sont associées dans un tiers des cas à des claudications de la mâchoire [19]. À l'examen clinique, l'artère temporale apparaît tortueuse et indurée (figure 2). La biopsie de l'artère temporale reste le meilleur moyen pour poser le diagnostic; elle montre une infiltration granulomateuse à cellules géantes au niveau de la media avec une rupture de la limitante élastique interne [20].



Figure 2: Aspect typique d'artère temporale au cours de la maladie de Horton [20]

- Signes généraux : une altération de l'état général avec une fièvre sont observées une fois sur deux. Dans 10 à 15% des cas, ces signes généraux peuvent être isolés.

Les manifestations articulaires sont présents dans environ la moitié des cas, il s'agit souvent d'un tableau de pseudopolyarthrite rhizomélique qui se caractérise par un enraidissement douloureux des deux épaules, associé à des cervicalgies. La ceinture pelvienne peut également être touchée avec des douleurs au niveau de la racine des cuisses [20, 21].

- Complications : elles sont essentiellement vasculaires et ischémiques. Elles sont le plus souvent brutales et irréversibles. Elles peuvent mettre en jeu le pronostic fonctionnel et/ou vital des patients. Parmi ces complications, une

amaurose définitive avec le risque de cécité bilatérale définitive, un AVC par une atteinte des artères vertébrales et du tronc basilaire [22].

2.2.2-Atteinte rénale au cours de la maladie de Horton :

L'atteinte rénale au cours de la maladie de Horton constitue une complication vasculaire très rare. Certains patients peuvent développer des anomalies urinaires minimales à type d'hématurie microscopique et/ou protéinurie de faible débit, sans anomalie histologique rénale. D'autres atteintes rénales sont encore plus rares [23] :

- Amylose glomérulaire AA secondaire à l'inflammation chronique.
- HTA rénovasculaire par une sténose des artères rénales.

2.2.3-Traitement:

Le traitement repose sur la corticothérapie prescrite à une posologie de 0,7 à 1 mg/kg/j. La dégression se fait d'une façon lente et progressive avec la recherche d'une dose minimale efficace sans rechute. Un traitement d'entretien de 24 à 36 mois est souvent proposé. L'utilisation des antiagrégants plaquettaires permet de réduire les événements cardio-vasculaires chez ces patients [24]. En cas de manifestations oculaires, la corticothérapie doit être immédiatement introduite, associée à un traitement anticoagulant. Les immunosuppresseurs sont indiqués dans les formes corticorésistantes de la maladie [25].

3. Vascularités des vaisseaux de moyen calibre:

3.1- Périartérite noueuse:

Décrite par Kussmaul et Maier en 1866, la périartérite noueuse (PAN) touche typiquement les vaisseaux artériels de petit et moyen calibre dans les zones de turbulence, en particulier au niveau des bifurcations. Au stade aigu, elle se caractérise par une nécrose fibrinoïde et inflammatoire de la paroi vasculaire avec une thrombose, une accumulation des PNN, une leucocytoclasie et un infiltrat des lymphocytes. Le stade de cicatrisation est marqué par la survenue des sténoses et des micro-anévrysmes bien visualisés sur l'artériographie. Ils sont responsables des ischémies parenchymateuses et des infarctus [26].

C'est une affection rare, survenant à tout âge mais surtout entre 40 et 60 ans. Depuis la diffusion de la vaccination contre l'hépatite B, les formes associées à ce virus sont devenues plus rares, passant de 30 % à moins de 10 % des cas.

L'atteinte rénale est présente dans 60 à 80 % des cas. Elle est souvent la conséquence d'une néphropathie vasculaire responsable d'infarctus rénaux et d'hypertension artérielle [27].

3.1.1- Manifestations cliniques :

Elle se manifeste par une altération de l'état général avec un amaigrissement souvent important et une fièvre. Les myalgies sont fréquentes, parfois très intenses, diffuses, spontanées ou aggravées par la pression des masses musculaires. Les arthralgies touchent souvent les grosses articulations [27].

Les manifestations cutanées sont variables, avec une fréquence allant de 25 à 60 % des cas selon les séries de la littérature. Elles révèlent parfois la maladie ou apparaissent au cours de son évolution. Il s'agit d'un purpura vasculaire (Figure 3), de nodules sous-cutanés, des lésions nécrotiques. La biopsie cutanée montre

souvent des images de vascularite leucocytoclasique des petits vaisseaux dermiques avec une atteinte des artérioles hypodermiques. En immunofluorescence, il existe des dépôts d'immunoglobulines IgG, IgM et de complément sur les parois vasculaires [27].



Figure 3: Aspect de purpura vasculaire au cours de PAN [27]

Les signes neurologiques sont essentiellement périphériques. Ils sont observés dans 50 à 70 % des cas. Il s'agit le plus souvent des multinévrites motrices ou sensitivomotrices, asymétriques [27].

Les manifestations cardiaques sont la conséquence de l'atteinte des artères coronaires ou de l'hypertension artérielle maligne.

Les signes digestifs de cette vascularite touchent souvent l'intestin grêle. Elle est responsable de douleurs, des hémorragies ou des perforations [27].

D'autres manifestations peuvent être observées au cours de la PAN notamment une atteinte oculaire (détachement de la rétine, vascularite rétinienne, etc.) et une atteinte urologique...

3.1.2-Traitement:

Le choix du traitement dépend essentiellement de trois éléments: l'âge, la présence ou pas d'une infection virale associée et la sévérité de la maladie.

Parmi les scores de gravité utilisés, le Five Factor Score (FFS), un score établi par Guillevin et al. Il comporte cinq éléments d'évaluation : une protéinurie supérieure à 1g/24H (1 point), une insuffisance rénale avec une créatininémie supérieure à 140 μ mo/l (1 point), une cardiomyopathie (1 point), une atteinte digestive sévère (1point), une atteinte du système nerveux central (1point). Lorsque le FFS est à 0, la probabilité de décès est de 12% à 5ans, le pourcentage de décès est à 25% pour 1 point et il augmente à 50% lorsque le score est supérieur ou égal à 2 points [28].

- En l'absence d'infection virale associée [29]:

Le traitement repose sur la corticothérapie à raison de 1 mg/kg/j, précédé parfois de bolus de méthylprednisolone à la dose de 15 mg/kg/j.

La dégression de la corticothérapie commence à partir de la 4ème semaine, lorsqu'il y a une amélioration des signes cliniques et une normalisation de la VS et de la CRP. La durée du traitement varie entre 9 et 12 mois.

L'utilisation du score pronostique est un élément clé dans la décision thérapeutique. Lorsque le FFS est égal ou supérieur à 1, le cyclophosphamide doit être associé systématiquement aux corticoïdes.

- PAN associée à une infection virale [30] :

La prescription des corticoïdes avec des immunosuppresseurs stimule la réplication virale, aggrave l'évolution des hépatites chroniques et facilite la progression vers la cirrhose. Plusieurs protocoles reposent sur l'utilisation initiale de la corticothérapie pour contrôler les manifestations sévères de la périartérite noueuse, l'arrêt brutal de la corticothérapie facilite la séroconversion.

Du fait de l'efficacité des médicaments antiviraux dans l'hépatite chronique B et des échanges plasmatiques dans la PAN, une approche combinant les deux traitements a été proposée par certaines équipes.

3.1.3-Atteinte rénale au cours de la PAN :

L'atteinte rénale est présente dans 60 à 80 % des cas. Elle est due à la néphropathie vasculaire responsable d'infarctus rénaux, d'une hypertension artérielle. L'évolution peut se faire vers l'oligoanurie et l'insuffisance rénale chronique nécessitant la mise en dialyse. L'atteinte glomérulaire est beaucoup plus rare. La biopsie rénale est à éviter, en raison de la présence de microanévrismes[31].

Le diagnostic repose sur l'artériographie qui révèle des micro-anévrismes ou des sténoses des artères rénales. L'angiographie rénale, réalisée en cas de doute diagnostique, montre au niveau des vaisseaux de moyen calibre, des sténoses segmentaires et des microanévrismes de taille variable de 1 à 5 mm voire plus (figure 4) [30].



Figure 4: Image radiologique d'anévrismes et infarctus rénaux au cours d'une PAN [30]

Le traitement de la vascularite n'est pas modifié par la présence d'une atteinte rénale. Dans les formes peu sévères, un traitement par corticoïdes seuls permet d'obtenir une rémission. Dans les formes plus sévères, l'association de la corticothérapie et le cyclophosphamide intraveineux est indiquée. Un relais par aziathiopine pendant 12 mois est nécessaire [29].

3.2- Maladie de Kawasaki :

Décrite pour la 1^{ère} fois en 1967 par Tamisaku Kawasaki au Japon, la maladie de Kawasaki ou le syndrome adénomato-cutanéomuqueux est une vascularite des vaisseaux de moyen et de petit calibre qui affecte préférentiellement l'enfant d'âge préscolaire (moins de 5ans). Elle constitue la seconde vascularite la plus fréquente de l'enfant après le purpura rhumatoïde [32]. Le pronostic est lié à l'atteinte cardiaque avec la présence d'anévrysmes coronariens dans 15 à 25% des cas dont l'apparition peut être prévenue par l'administration précoce d'immunoglobulines polyvalentes [33].

L'incidence de maladie de Kawasaki augmente à travers le monde, elle reste toujours plus élevée en Asie et en Australie, atteignant 240 cas pour 100.000 au Japon en 2010[34].

L'atteinte rénale au cours de la maladie de Kawasaki est une complication rare, elle concerne moins de 1% des cas. Le pronostic rénal est excellent [35].

La gravité de cette vascularite est liée principalement à l'atteinte cardiaque et au développement des anévrysmes coronaires.

3.2.1- Diagnostic :

Forme typique:

Le diagnostic de la maladie de Kawasaki repose sur des critères cliniques (Tableau 9). La fièvre est un critère constant et indispensable au diagnostic.

Tableau 9: Critères de diagnostic de la maladie de Kawasaki [36]

- Fièvre durant 5 jours ou plus sans explication associée à 4 des signes suivants :
- Conjonctivite bilatérale
- Atteinte des muqueuses : fissurations labiales, pharynx érythémateux ou langue framboisée
- Anomalie des extrémités : érythème des paumes et plantes, œdèmes des mains et des pieds ou desquamation périphérique ou généralisée
- Rash cutané, exanthème polymorphe
- Adénopathies cervicales
- 80 % des cas ont < 4 ans ; rare après 8 ans

Selon les recommandations de l'American Heart Association (AHA) et l'American Academy of pediatrics (AAP), le diagnostic est également retenu chez les patients qui présentent moins de quatre signes cliniques associés à des anomalies coronaires [36].

3.2.2-Atteinte rénale au cours de Kawasaki:

L'atteinte rénale au cours de Kawasaki est une complication rare. Elle concerne moins de 1 % des cas. Elle se manifeste par une hématurie microscopique, une protéinurie modérée, et parfois une insuffisance rénale. Les lésions histologiques sont caractérisées par une inflammation non spécifique avec une nécrose fibrinoïde associée à une composante œdémateuse importante. L'atteinte transmurale est parfois la cause d'anévrysmes artériels [31].

3.2.3- Traitement:

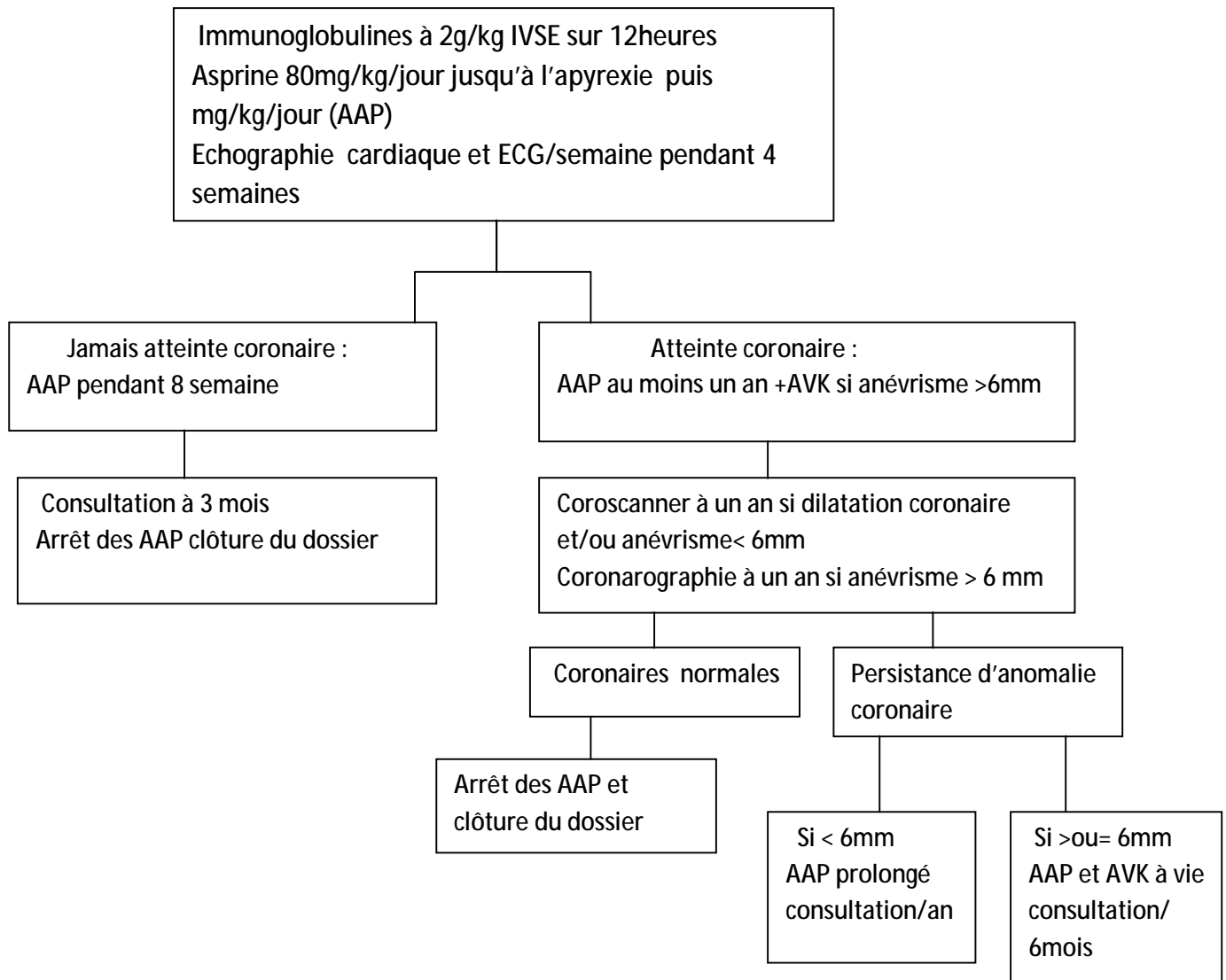


Figure 5: schéma illustre les modalités de prise en charge de la maladie de Kawasaki proposé par l'AHA [33]

4-Vascularités des petits vaisseaux:

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

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

Dans ce chapitre nous allons détailler les différents types de ces vascularites, ainsi que la maladie de Goodpasture.

4.1-Les vascularités des vaisseaux de petit calibre associées aux ANCA :

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 [37].

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 [38].

4.1.1-Epidémiologie :

L'Incidence annuelle de ce type de vascularite est estimée entre 10 et 15 nouveaux cas par million d'habitants [38]

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 [39,40].

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 [41].

L'EGPA s'observe à tout âge. La prévalence est estimée entre 10,7 à 13,4 millions d'habitants [42].

4.1.2-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) [43,44]. 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 [47]. 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. [43,44].

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 [45]. Ainsi, on distingue deux groupes de vascularites: microvascularites à ANCA positifs et microvascularites à ANCA négatifs.

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 [46].

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.

a-Immunofluorescence indirecte (IFI): permet de reconnaître 3 aspects qui sont dus à la redistribution des Ag solubles du cytoplasme durant la préparation des PNN et la fixation à l'alcool : p ANCA, c ANCA et x ANCA (figure 6) [48].

✓ c ANCA : correspond à une fluorescence cytoplasmique diffuse des PNN et des monocytes. Ils sont détectables chez 60 à 90% des patients atteints d'une GPA systémique et 50 à 75% de ceux présentant une forme localisée [44].

- ✓ P ANCA : correspond à une fluorescence périnucléaire, retrouvée chez 50 à 75% des patients atteints de PAM et chez 34 à 47% des patients atteints SCS [44].
- ✓ xANCA : la fluorescence est atypique [46].

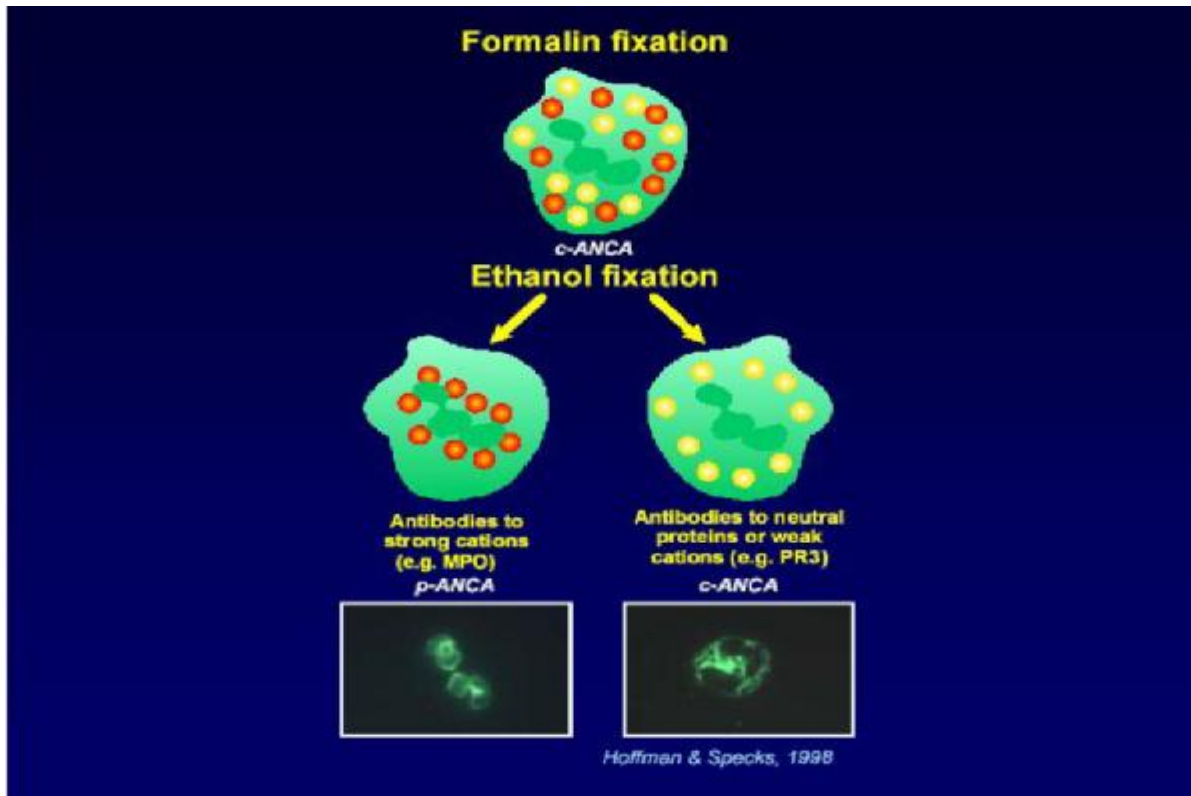


Figure 6 : les aspects pANCA et cANCA en immunofluorescence indirecte [46]

b-ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay):

Permet de rechercher la cible antigénique et de préciser la spécificité des ANCA.

En IF les cANCA correspondent presque toujours à des ANCA anti PR3 en ELISA, et les pANCA correspondent approximativement à 90% des cas des ANCA anti MPO. Alors que la fluorescence atypique peut se rencontrer dans une grande variété d'affection notamment les maladies inflammatoires chroniques intestinales, certaines maladies auto immunes et certaines infections comme la tuberculose.

c-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 [43].

4.1.3 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 des 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 [43,44,48]:

- 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.

4.1.4 Manifestations cliniques des vascularites à petits vaisseaux associées

aux ANCA:

Les manifestations communes des vascularites associées aux ANCA résultent essentiellement de l'atteinte inflammatoire vasculaire des différents organes.

- Signes non spécifiques :

Les signes non spécifiques observés au cours des vascularites sont : l'altération de l'état général, la fièvre, les myalgies, les arthralgies d'horaire inflammatoire rarement des arthrites et parfois un syndrome inflammatoire inexplicé. Ces symptômes peuvent précéder ou accompagner l'atteinte d'autres organes [37].

- Signes extra-rénaux :

Atteinte cutaneo-muqueuse se manifeste généralement par un purpura vasculaire, des hémorragies sous-unguéales, un urticaire, une nécrose digitale, des ulcérations (figure 7) [49].



Figure 7 : image d'ulcérations cutanées au cours de la GPA [27]

Atteinte pulmonaire peut être révélée par une toux, une dyspnée, une hémoptysie, une douleur thoracique ou une détresse respiratoire. La radiographie thoracique montre souvent un syndrome alvéolo-interstitiel, des nodules pulmonaires ou une hémorragie alvéolaire (figure 8) [50].

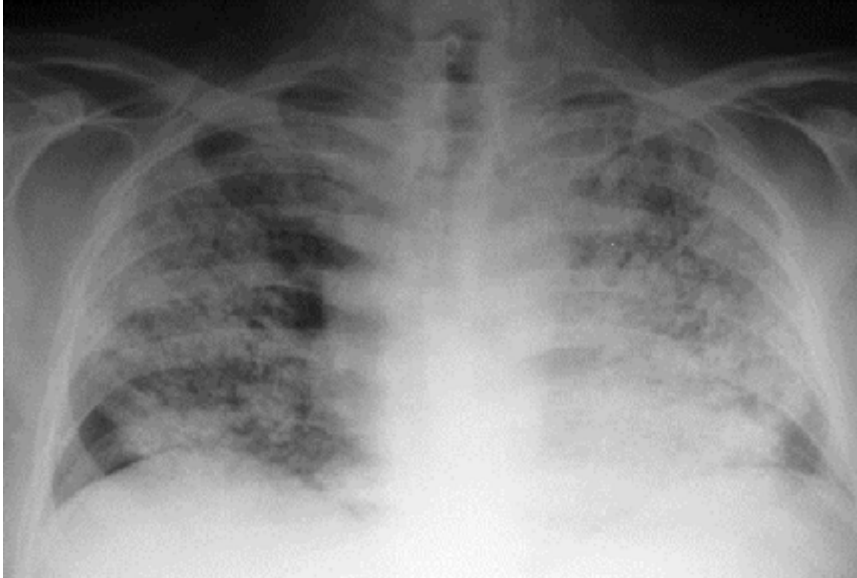


Figure 8 : image radiologique d'hémorragie alvéolaire au cours d'une vascularite associée aux ANCA[50]

Atteinte ORL : des manifestations oro-pharyngées se révèlent par une rhinite croûteuse, des épistaxis, une déformation du cartilage nasal, une sténose sous-glottique, une otite moyenne, une surdité unilatérale et une sinusite. [49]



Figure 9 : Ulcération du voile du palais au cours d'une granulomatose de Wegener [49]

[49]

Atteinte ophtalmologique : elle se manifeste le plus souvent par une épisclérite, une uvéite et une exophtalmie

Atteinte digestive elle peut se manifester par une ulcération buccale, des douleurs abdominales, une diarrhée sanglante, une perforation digestive [49].

Atteinte du système nerveux : elle peut se révéler par une neuropathie périphérique (multinévrite ou polynévrite symétrique) ou une atteinte centrale [49].

4.1.5 Atteinte rénale

- Tableau clinique:

Le syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive (GNRP) est l'expression clinique de la micro angéite nécrosante glomérulaire. L'atteinte rénale 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 [51,52].

La triade: protéinurie, hématurie et insuffisance rénale rapidement progressive est quasi constante [37] :

- 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 de globules rouges supérieur à 10/mm³. L'origine glomérulaire de l'hématurie est confirmée par la présence de cylindre 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.

- Biologie :

Le syndrome inflammatoire est très fréquent avec une augmentation des taux d'urée et créatinine sanguins d'une manière rapidement progressive [52].

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 (Tableau 10). Les taux des fractions du complément sont habituellement normaux.

Tableau 10 : Fréquence et spécificité des ANCA au cours des vascularites nécrosantes systémiques [37]

MALADIE	ANCA +		ANCA -
	PR3	MPO	
■ Polyangéite microscopique	40	50	10
■ Granulomatose de Wegener	70	25	5
■ Syndrome de Churg et Strauss	10	70	20

- 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 écho-guidage [53].

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[53].

a- 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 (figure 10, 11). L'image dominante est celle d'une glomérulonéphrite nécrosante segmentaire et focale. Dans les formes actives évoluées, les lésions peuvent devenir diffuses, affectant alors tous les glomérules [53,54].

- 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

segmentaire, associée à une infiltration pariétale par des cellules inflammatoires de tout type. Les lésions nécrotiques évoluent vers la sclérose (figure 12). Des thromboses peuvent être observées. Des granulomes périvasculaires sont parfois présents, constitués de nombreux macrophages organisés en palissade. [55]

- Atteinte tubulaire et interstitielle

Les lésions interstitielles sont souvent importantes. A la phase précoce, l'œdème 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 [52,55].

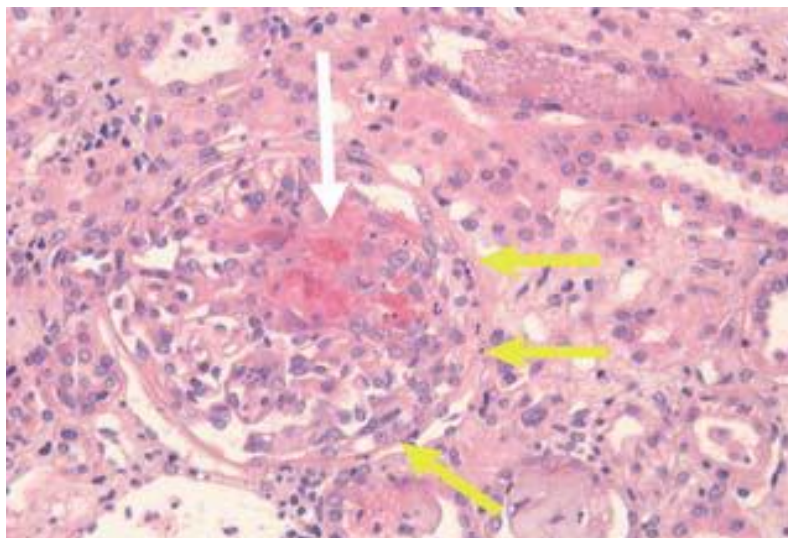


Figure 10: GN nérosante segmentaire au cours de PAM avec une nécrose focale d'un capillaire glomérulaire (flèche blanche) et un croissant cellulaire (flèches jaunes) [37]

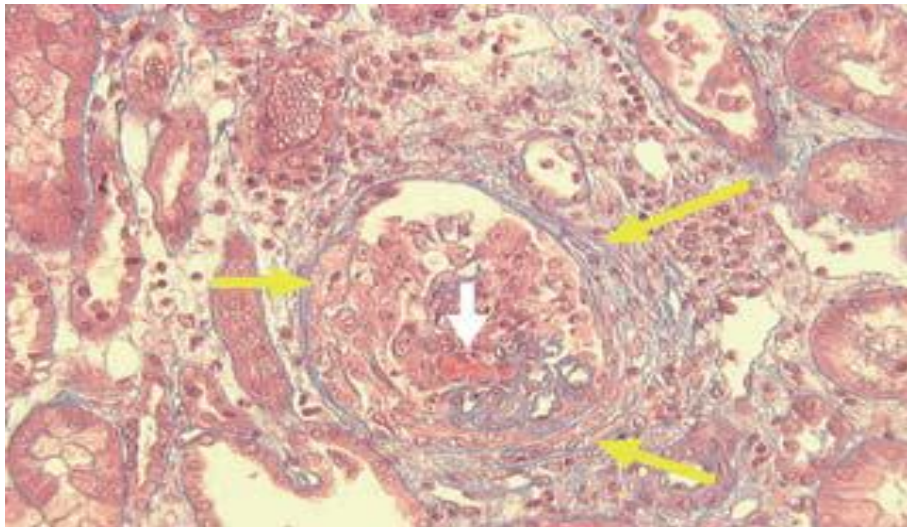


Figure 11 : Nécrose globale et croissant circonférentiel (flèches jaune) d'un glomérule au cours d'une vascularite pauci-immune [37]

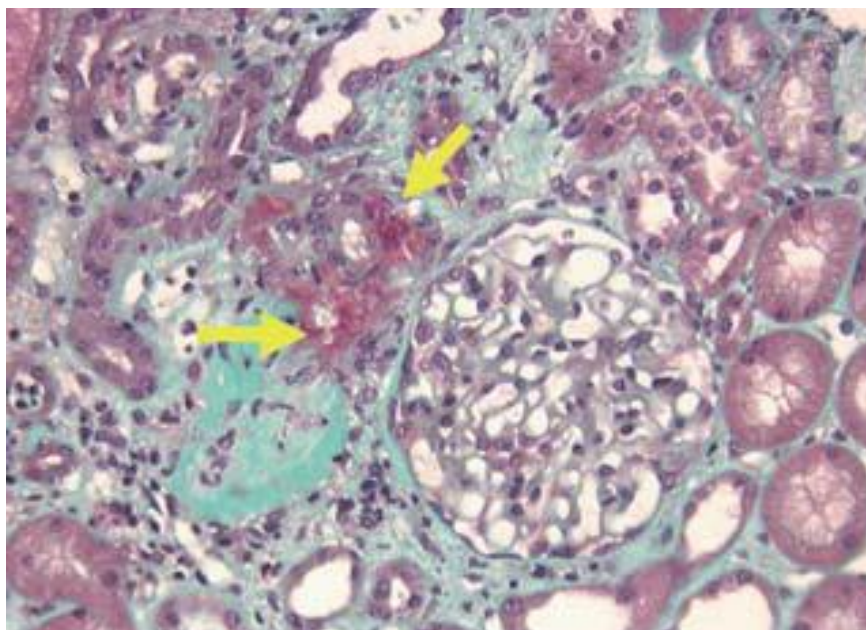


Figure 12: Aspect d'une angéite nécrosante d'une artère interlobulaire au cours d'une granulomatose de Wegener [37]

b- 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. [53]

c- Classification histopathologie des vascularites à ANCA [60, 63]:

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 [56] :

- ✓ 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 MEPEX, 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 [56].

4.1.6- Particularités des manifestations selon l'étiologie:

4.1.6.1. Granulomatose avec polyangéite (GPA) :

La granulomatose de Wegener actuellement nommée granulomatose avec polyangéite [64] était décrite pour la 1^{ère} fois en 1931 par H. Klinger [57].

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[58]. 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% [59].

L'atteinte rénale est très fréquente; elle varie entre 38 et 100 %. Elle est le plus souvent précédée d'une atteinte ORL évocatrice [60].

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 [61].

- Histologie:

L'aspect histologique traduit souvent une atteinte aigüe 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 pseudogranulomatose observée en périphérie d'un glomérule dont la capsule de Bowman est rompue [62].

4.1.6.2-Polyangeite microscopique:

Décrite en 1923 par Wohlwill, elle est considérée comme une forme microscopique de PAN. En 1994 la classification de Chapel Hill a permis d'individualiser et de différencier la PAN de la PAM [41].

a. Particularités cliniques:

L'atteinte rénale est quasi-constante, elle touche 79 à 100% des patients selon les séries. Elle est le plus souvent précédée de manifestations générales. Elle se manifeste sur le plan rénal par un syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive. Sur le plan histologique on trouve souvent des lésions de vascularite nécrosante pauci-immune des petits vaisseaux sans granulome, avec des indices de chronicité glomérulaire et tubulaire plus marqués [63].

L'atteinte pulmonaire est observée chez plus d'un tiers des patients atteints de PAM dont l'hémorragie alvéolaire est la plus redoutée responsable d'une détresse respiratoire voire un état de choc [64].

b. Particularités biologiques

Environ 50 à 70 % des patients ont des ANCA, essentiellement de type anti-MPO. L'existence de PAM sans ANCA détectables est observée chez 10 à 25 % des patients. Même lorsque la vascularite atteint le rein, la positivité des ANCA n'est pas absolue [65].

4.1.6.3- Syndrome du Churg-Strauss:

Décrit en 1951 par Churg et Strauss appelée initialement une angéite allergique et granulomateuse. Récemment nommé une granulomatose éosinophilique avec polyangéite (EGPA) [66].

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% [67]. 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 [68].

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 %)[69].

4.1.7-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 les organes atteints et les effets indésirables [48,49].

Dans le but d'améliorer la prise en charge thérapeutique des vascularites à ANCA+, EUVAS et GFEV et VCRC ont établis des scores de suivi, d'évaluations et de pronostic afin de codifier et de standardiser la prise en charge thérapeutique [60].

Les principaux scores utilisés sont : FFS (five factor score), BVAS (Birmingham vasculitis activity score) et VDI (vasculitis damage index) [2].

4.1.7.1- 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 [54].

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 [28,54]

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 GFEV, l'utilisation des immunoglobulines a permis d'induire une rémission chez des patients en échec thérapeutique [28].

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 [70].

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/j[54].

▼ 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 [71].

▼ Méthotrexate :

Il est utilisé en induction en cas de rechute, en particulier les rechute oropharyngées de la GPA. La dose hebdomadaire est de 0,3mg/kg [72].

▼ Mycophénolate mofétil :

Il est 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 [28].

▼ 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 [28].

7.1.7.2. Traitements associés :

Une prophylaxie par le cotrimoxazole est systématique pendant la durée du traitement pour prévenir la pneumonie à *Pneumocystis* sans oublier sans rôle immunomodulateur.

L'ostéoporose cortisonique doit être prévenue par l'utilisation de la vitamine D, des bisphosphonates (sauf contre-indication) et du calcium. La rééducation fonctionnelle est également nécessaire chez les malades ayant une neuropathie périphérique. La Pression artérielle doit être contrôlée par l'utilisation des antihypertenseurs[28].

4.1.7.3-Stratégies thérapeutiques des vascularites avec atteinte rénale:

a. Traitement de la vascularite rénale

Le traitement d'induction habituel est conforme au schéma des formes graves de vascularites systémiques nécrosantes, il comprend [28,37] :

- 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 3^{ème} mois.
- Le cyclophosphamide en perfusion intraveineuse toutes les 2 semaines pendant le 1^{er} mois puis toutes 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 µmol/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;

Une fois la rémission est obtenue, le traitement d'entretien repose sur l'association de la corticothérapie à faible dose et un immunosuppresseur (azathioprine, 2 mg/kg/j) pendant 18 mois environ.

Le traitement d'une première rechute est semblable au traitement de la poussée initiale. En cas de vascularite rénale réfractaire, les autres modalités thérapeutiques peuvent être utilisées à savoir : les immunoglobuline IV, le MMF, les anti-TNF α [40].

b. Traitement symptomatique non spécifique

Le contrôle tensionnel (< 130/80) et la réduction de la protéinurie (<0,5 g/j) sont 2 objectifs importants pour ralentir la progression de l'IR. Les diurétiques sont utilisés à forte dose en cas de surcharge hydrosodée.

La dialyse peut être indiquée en cas d'urgence métabolique, d'anurie ou d'OAP [37].

4.1.8- Modalités de suivi

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 liés à la maladie et aux traitements [55].

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.

4.1.9- 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) [37].

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 [37].

5-Vascularites des vaisseaux de petit calibre non associées aux ANCA

5.1-Maladie des Anticorps anti membrane basale glomérulaire

La maladie des anticorps anti membrane basale glomérulaire ou syndrome de Goodpasture est une maladie auto-immune caractérisée par une atteinte rénale constante de type GNEC avec dépôts linéaires d'Ig G sur la membrane basale glomérulaire (MBG).

L'atteinte rénale est souvent associée à une atteinte pulmonaire. Cette association définit le syndrome pneumo-rénal. Le syndrome de Goodpasture représente 10 à 20% des causes de glomérulonéphrite à croissant [73].

C'est une pathologie rare dont la prévalence est estimée à 1 cas par million d'habitants. Cette affection peut survenir à tout âge avec 2 pics de fréquence le 1er entre 30 et 40ans et le 2ème pic d'âge entre 60 et 80ans [74].

5.1.1 Physiopathologie :

La survenue du syndrome de Goodpasture est liée à la présence d'Ac anti-MBG. La cible des Ac anti-MBG est le domaine NC1 en C terminal de la chaîne α 3 du collagène de type IV. Les lésions se constituent en 2 phases: une phase hétérologue consiste à la fixation de l'AC sur la MBG et l'activation du complément. Une phase dite autologue qui se caractérise par la progression des réactions immunitaires aboutissant à la rupture de la MBG (responsable de la protéinurie) et l'afflux des lymphocytes T qui induisent la migration de macrophages et neutrophiles, médié par IL 12, IL 23 et finalement l'initiation d'un croissant extra-capillaire [75].

5.1.2 Clinique :

Signes rénaux :

Les signes rénaux sont révélateurs dans un quart des cas se résumant en Syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive et souvent grave pouvant

conduire à l'hémodialyse d'emblée. Une hématurie microscopique avec une protéinurie d'importance variable souvent associées[76].

Signes pulmonaires :

L'atteinte pulmonaire est inaugurale dans 37,5% des cas. Les symptômes révélateurs sont l'hémoptysie (86%), une dyspnée d'effort (72,4%), une toux (65,6%). La radiographie thoracique montre souvent des infiltrats bilatéraux de densité variable (de verre dépoli au poumon blanc dans les cas sévère), de topographie surtout péri-hilaire et basale. Le lavage broncho-alvéolaire (LBA) est indispensable pour confirmer le diagnostic d'hémorragie intra-alvéolaire [74].

Autres manifestations :

Des signes généraux peuvent s'observer et qui sont tout à fait semblable à ceux retrouvés dans toutes les vascularites à savoir: asthénie, amaigrissement, la fièvre, une crise hypertensive, signes articulaires (arthralgies +/- arthrites), myalgies et signes cutanées à type de purpuras vasculaires.

5.1.3 Biologie :

Un syndrome inflammatoire avec augmentation du taux de CRP et une insuffisance rénale biologique orientent vers le diagnostic. Une anémie par spoliation est constante et souvent intense.

La recherche des Ac anti MBG s'effectue par immunofluorescence indirecte type ELISA. Les titres d'anticorps élevés sont généralement corrélés à une progression rapide de la maladie [80].

5.1.4 Histologie rénale:

En MO: on observe un aspect non spécifique de la glomérulonéphrite extra capillaire diffus ou segmentaire et focale. Des lésions tubulo-interstitielles sont généralement présentes (infiltration ou fibrose interstitielle et atrophie tubulaire). Des lésions de vascularite sont exceptionnelles(figure 13) [77].

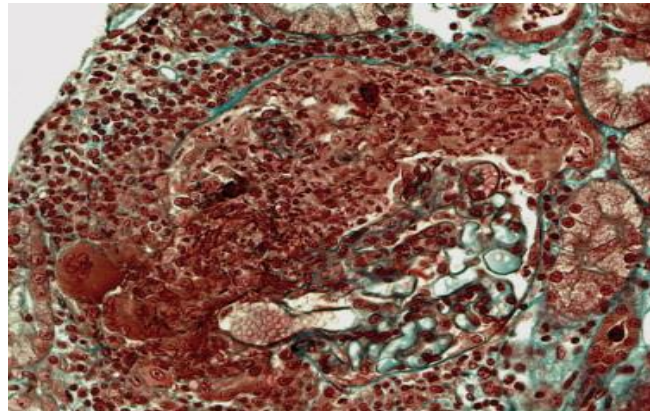


Image 13 : lésions évocatrices de syndrome de Goodpasture : présence de volumineuses cellules géantes au sein de la prolifération extracapillaire pure [78].

En immunofluorescence : on observe les dépôts linéaires et continus des immunoglobulines de type IgG le long de la membrane basale glomérulaire (parfois le long des tubules). Des dépôts de la fraction C3 de complément sont très fréquemment associés aux dépôts IgG (figure 14).

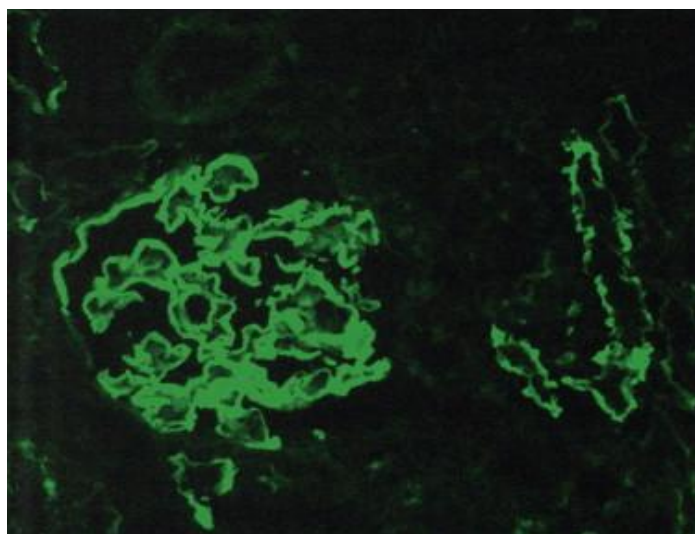


Figure 14: Dépôt linéaire d'IgG le long de MBG, de la capsule de Bowman et des vitrés tubulaires au cours de Syndrome de Goodpasture ; × 200 [78].

5.1.5 Traitement :

Le traitement standard de la maladie des Ac anti membrane basale consiste à l'association des corticoïdes, des immunosuppresseurs et des échanges plasmatiques (EP) [81,82].

Echanges plasmatiques:

Sont généralement recommandés dans le traitement du syndrome de Goodpasture, avec une prescription quotidienne ou tous les deux jours. Le nombre et la durée des EP dépendent de l'état clinique et le titrage des Ac anti MBG.

Corticoides :

Généralement la dose est de 1mg/kg/j de prédnisone précédée de 3 bolus de methylprednisolone

Cyclophosphamide :

Le cyclophosphamide peut être administré de façon intermittente, par voie intraveineuse toutes les 3 ou 4 semaines ou par voie orale. Cependant, aucune étude n'a montré l'efficacité de l'un par rapport à l'autre. La dose initiale recommandée de cyclophosphamide intermittente est de 750 mg/m². La dose initiale cyclophosphamide par voie orale est de 2mg/kg par jour.

La durée du traitement est basée sur le taux des anticorps anti-GBM qui doivent être surveillés toutes les 1 à 2 semaines jusqu'à la négativation. Si les titres des anticorps anti-MBG restent positifs après 3 à 4 mois, le traitement doit être poursuivi pendant 6 à 9 mois.

5.1.6 Pronostic :

Le pronostic a été amélioré de façon spectaculaire grâce à l'association de corticoïdes, immunosuppresseurs et échanges plasmatiques. Le taux de mortalité est passé de 90% dans les années 60 à 15-20% dans les dernières années. Le décès étant le plus souvent en rapport avec l'hémorragie pulmonaire. Les rechutes de la maladie anti-MBG sont rares [83].

5.2-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[84].

Le purpura rhumatoïde peut se manifester à tout âge de 5mois a 89 ans, mais principalement l'enfant âgé entre 2ans et 15ans, avec prédominance masculine. Il apparait plus fréquent chez la race blanche que la race noire avec une fréquence élevée à l'hiver et l'automne[85].

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 [85].

5.2.1 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 complexe difficile à éliminer. Les IgG et IgA normalement glycosylées forment des complexes immuns [86].

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 [86].

5.2.2 Manifestations cliniques :

Les symptômes du purpura rhumatoïde s'installent en quelques heures ou quelques jours. Elle évolue par poussées successives. Elle dure en moyenne quatre semaines.

- Signes cutanés : le purpura vasculaire est le 1^{er} signe, Il est symétrique, prédomine aux zones déclives en épargnant la paume des mains, la plante des pieds, le visage. Les lésions initiales sont punctiformes, puis se rejoignent et donnent naissance à un purpura polymorphe d'aspect pétéchial et infiltré, elles sont accompagnés de prurit et d'œdèmes et souvent douloureuses et parfois ecchymotiques au niveau des extrémités. Les lésions se régrossent progressivement pour disparaître en 15 jours La biopsie cutanée montre une vascularite leucocytoclasique des vaisseaux dermiques avec nécrose fibrinoïde et infiltrat périvasculaire. En immunofluorescence, on observe des dépôts granuleux d'IgA et de C3 dessinant la paroi du vaisseau [87].

-Atteinte articulaire : Les manifestations articulaires sont présentes dans deux tiers des cas. Ils se traduisent par des arthralgies inflammatoires des chevilles et des genoux rarement arthrite. Elles peuvent être associées à un gonflement périarticulaire secondaire à une synovite [89].

- Atteinte digestive :

Il s'agit de douleurs modérées de type colique mais pouvant être sévères conduisant alors à la laparotomie. Une hémorragie digestive occulte parfois gravissime peut être observée. L'endoscopie digestive retrouve un érythème de la muqueuse avec purpura pétéchial, des érosions, voire de véritables plages de nécrose de la paroi digestive. Chez l'enfant, l'invagination intestinale est une complication classique de l'atteinte digestive, elle représente 80 % des complications chirurgicales du purpura rhumatoïde chez l'enfant [90].

- 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 [91,92].

5.2.3 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 (tableau 11,12). Toutes sont fondées sur le degré de prolifération endocapillaire, le nombre de croissants et l'importance de la sclérose glomérulaire (figure 15) [84].

Tableau 11: Classification d'ISKDC modifiée par Heaton en 1977 (classification enfant) [93].

- I. Pas de lésion glomérulaire
 - II. Prolifération mésangiale pure
 - III. Prolifération mésangiale avec croissants (< 50 % des glomérules)
 - IV. Prolifération mésangiale avec croissants (de 50 à 75 % des glomérules)
 - V. Prolifération mésangiale avec croissants (> 75 % des glomérules)
 - VI. Glomérulonéphrite membranoproliférative.
- Chaque classe est divisée en a : focale ; b : diffuse

Tableau 12: Classification histologique des lésions glomérulaires du purpura rhumatoïde de l'adulte [89].

- 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

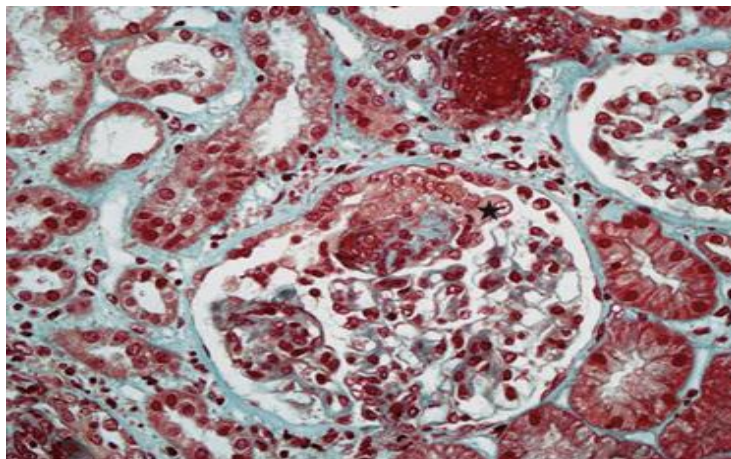


Figure15: GN segmentaire et focale au contact d'un dépôt fibrinoïde. Cylindre hématurique (étoile)

L'étude en immunofluorescence : confirme le diagnostic de la glomérulonéphrite à dépôts d'IgA. Les dépôts mésangiaux sont présents dans tous les glomérules, leur abondance est variable et ils peuvent même déborder le long des parois des capillaires glomérulaires. Des dépôts de complément C3, IgG et IgM sont observés(figure 16) [84].

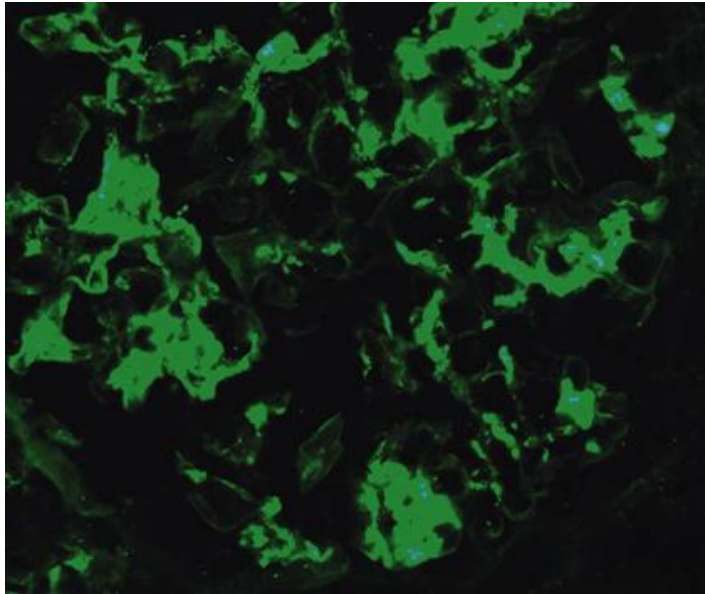


Figure 16 : Aspect des dépôts granuleux et mésangiaux d'immunoglobulines [84]

5.2.4 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 [88].

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 [88].

5.2.5 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 [88].

5.3-Vascularité cryoglobulinémique :

La cryoglobulinémie est définie par la présence persistante dans le sang d'immunoglobulines anormales, précipitant à basse température et se dissolvant lors du réchauffement.

La cryoglobuline peut rester une anomalie biologique isolée ou être responsable d'une vascularite des vaisseaux de petit calibre avec une atteinte préférentielle de la peau, des articulations, du système nerveux périphérique et du rein.

La description initiale clinique et physicochimique d'une cryoglobulinémie est attribuée à Wintrobe et Buell en 1933. Les progrès dans la physiopathologie et la prise en charge thérapeutique feront suite à la découverte du virus de l'hépatite C (VHC) en 1989 [95].

5.3.1 Classification :

Depuis 1974, la classification de Brouet est la plus utilisée, elle se base sur l'analyse immunochimique. Elle permet de définir trois types de cryoglobuline [94,95] :

Les cryoglobulines de type I (6 à 25%): sont composées d'immunoglobulines monoclonales, le plus souvent une IgM, plus rarement une IgG ; elles s'observent au cours des hémopathies lymphoïdes. Elles sont généralement abondantes (> 1 g/l) et leur cryoprécipitation est rapide sous forme de flocculat gélatineux ou cristallin [3].

Les cryoglobulinémies mixtes (CM) : se définissent par la présence de plusieurs immunoglobulines. Elles s'observent au cours des connectivites (lupus, sd de syndrome de Gougerot-Sjögren), des infections (virale VHC++, bactérienne, parasitaire..) des néoplasies, et des hémopathies lymphoïdes B. et on distingue :

- Ø Les CM de type II (25 à 62%) : qui sont composées de deux types d'immunoglobulines, l'une monoclonale et les autres polyclonales. Le plus souvent, il s'agit d'une IgM monoclonale associée à des IgG et IgA polyclonales (IgM à activité facteur rhumatoïde anti-IgG).
- Ø Les cryoglobulinémies mixtes de type III (32 à 50%) sont caractérisées par des complexes d'IgG polyclonales et d'IgM polyclonales, plus rarement des IgA polyclonales, de taux souvent faible et dont la cryoprécipitation est plus lente.

En l'absence d'étiologie évidente on parle de cryoglobulinémie mixtes essentielles.

5.3.2 Manifestations cliniques des cryoglobulinémiee essentielles mixtes

Manifestation cutanés : L'atteinte cutanée est pratiquement constante. Elle se manifeste essentiellement par un purpura déclive, par des lésions papuleuses urticariennes, des lésions nécrotiques évoluant par poussées. Un syndrome de Raynaud et une acrocyanose sont observés chez 25 % des patients [27].

Manifestations articulaires : il s'agit principalement des arthralgies touchant les mains, les poignets et les genoux, plus rarement les chevilles ou les coudes. Elles sont bilatérales, symétriques, non déformantes et non migratrices. Elles sont retrouvées chez 50 à 83% des patients [94].

Manifestations neurologiques : Le tableau clinique le plus fréquent est celui d'une polyneuropathie sensitive ou sensitivomotrice distale, prédominant aux membres inférieurs. L'évolution prolongée se fait par poussées, avec stabilisation, rémission ou exacerbation des symptômes, parfois déclenchés par une exposition au froid [94].

5.3.3 Atteinte rénale au cours de vascularite cryoglobulinimique :

L'atteinte rénale est habituellement retardée, elle se manifeste par une protéinurie, une hématurie microscopique et parfois une insuffisance rénale. Un syndrome néphrotique impur ou un syndrome néphrétique peuvent être observés. Une HTA est fréquente dès l'apparition de la néphropathie [96].

En microscopie optique [94]:

Atteinte glomérulaire : il s'agit d'une GNMP type II dont certaines particularités permettent d'évoquer le diagnostic de cryoglobulinémie: infiltrat monocytaire important, volumineux thrombi intraluminaux amorphes et éosinophiles, membrane basale glomérulaire épaissie de façon diffuse avec aspect en double contour, prolifération extracapillaire très rare. Dans des cas (<20%) on peut observer une glomérulonéphrite mésangioproliférative ou segmentaire et focale.

Atteinte vasculaire : Il existe souvent une vascularite des vaisseaux de petit et moyen calibre, avec une nécrose fibrinoïde de la paroi et une infiltration périvasculaire monocytaire.

Atteinte interstitielle : des lésions de fibrose interstitielles sont rapportés dans 70% à 90% de GNMP et 50% de GN mesangioprolifératives.

En immunofluorescence : des dépôts sous-endothéliaux intraglomérulaires d'IgG et/ou d'IgM identiques à ceux du cryoprécipité et de fractions du complément sérique [94].

5.3.4 Diagnostic biologique :

Les cryoglobulines sont des immunoglobulines ayant la propriété de précipiter lorsque la température est inférieure à 37°. Leur recherche dans le sang nécessite des techniques sensibles et spécifiques qui doivent également permettre de préciser leur taux et leur type.

a. Conditions du prélèvement :

Le prélèvement doit être effectué chez un sujet à jeun depuis 12 heures. Dix millilitres de sang, au minimum, sont prélevés dans un tube sec préalablement réchauffé à 37 °C [2]. Les prélèvements sont transportés au laboratoire dans des boîtes calorifugées. Ils sont alors maintenus à 37 °C (étuve) pendant au moins deux heures jusqu'à coagulation complète, puis centrifugés à 37 °C à 3000 tours par minute, pendant 15 minutes. Après centrifugation, sérum est décanté dans des tubes qui sont secondairement placés à +4°C pendant sept jours [94,97].

b. Détection de la cryoglobuline :

Un examen régulier des tubes à partir de la 24^{ème} heure, puis chaque jour pendant sept jours, permet de visualiser le cryoprécipité. La recherche d'une cryoglobuline est considérée négative si aucun précipité n'est apparu au fond du tube, à l'œil nu, après un délai de sept jours à +4°C (figure 17).



figure17 : Image montrant une cryoprécipitation (tube droit), tube gauche témoin

c. Dosage quantitatif :

Une fois la cryoglobulinémie détectée, il faut compléter l'analyse par le dosage quantitatif appelé cryocrite, la plupart des équipes utilisent un seuil de positivité de 50 mg/dl.

d. Typage :

Le typage immunochimique, par immunfixation ou par empreinte (*western-blot*), permet le classement de la cryoglobuline (type I, mixte type II ou type III) et orientation étiologique. (Voire classification de cryoglobulinémie).

5.3.5 Traitement :

Le traitement des vascularites cryoglobulinémiques mixte essentielle repose sur l'association des corticoïdes-échanges plasmatiques avec un relais par les immunosuppresseurs (aucun consensus) [94].

Les CM liées au VHC ne justifient un traitement que si elles sont symptomatiques. Le traitement repose sur l'association des antiviraux anti-VHC optimale à savoir Peg-interféron-alpha et ribavirine. L'utilisation des corticoïdes est indiquée dans les formes sévères de la vascularite. L'association des corticoïdes avec les antiviraux est réservée aux formes graves, alors que les immunosuppresseurs sont indiqués dans les formes résistantes [97].

5.3.6 Evolution de l'atteinte rénale au cours de CM :

Une rémission prolongée, partielle ou complète, parfois spontanée, peut être observée. Les anomalies urinaires, notamment la protéinurie et l'hématurie, peuvent persister, avec un débit de filtration glomérulaire normal. À un stade tardif, une insuffisance rénale chronique apparaît fréquente mais modérée [94].

Les facteurs de risque de progression de l'insuffisance rénale vers un stade terminal sont une créatininémie supérieur à 130 $\mu\text{mol/l}$ à l'admission, une protéinurie néphrotique, un âge supérieur à 50 ans et la présence d'une hypertension artérielle au moment du diagnostic. La présence d'une atteinte rénale est un facteur de risque majeur de mortalité [94].

MATERIEL ET METHODES

1. Type et population d'étude:

La vascularite rénale est une pathologie dont le pronostic reste péjoratif en l'absence de dépistage et de prise en charge précoce. Ainsi nous avons jugé nécessaire de réaliser ce travail. C'est est une étude rétrospective menée dans le service de néphrologie du CHU Hassan II de Fès durant une période comprise entre Avril 2009 et Avril 2012. Le but de ce travail est d'apprécier :

- Le profil épidémiologique des atteintes rénales au cours des vascularites en analysant les caractéristiques cliniques, biologiques, immunologiques, histologiques et évolutives de l'atteinte rénale au cours des vascularites.
- Les facteurs prédictifs d'une évolution défavorable

Nous avons ainsi inclus tous les patients suivis pour une vascularite systémique avec une atteinte rénale admis dans le service de néphrologie du CHU Hassan II de Fès durant la période de l'étude.

2. Etapes de détermination de la population d'étude:

Nous avons déterminé la population de cette étude en se basant sur la confrontation anatomoclinique, biologique et immunologique:

- En première étape, nous avons colligé toutes les biopsies rénales réalisées durant la période d'étude, dont l'aspect oriente vers une vascularite rénale incluant les glomérulonéphrites extracapillaires pauci-immunes, à complexe immuns ou à dépôts linéaires de IgG.
- En deuxième étape: nous avons sélectionné les dossiers des patients présentant une suspicion de vascularite à la biopsie rénale afin d'analyser les paramètres cliniques, biologiques, immunologiques. Par la suite une confrontation clinique, biologique et histologique a été réalisée afin de

confirmer ou éliminer le diagnostic positif de la vascularite systémique des petits vaisseaux avec atteinte rénale.

2.1. Critères d'inclusion :

Nous avons inclus dans cette étude les patients ayant une vascularite des petits vaisseaux diagnostiquée au sein du service de néphrologie, selon les critères de l'ACR 1990 et la classification de Chapel Hill 1993 auxquels nous avons ajouté les cas de syndrome de Goodpasture.

L'atteinte rénale a été retenue devant la présence d'un ou plusieurs parmi les critères suivants :

- une insuffisance rénale : créatininémie supérieure à 15 mg/l ;
- une protéinurie supérieure à 0,3 g/24h.
- une hématurie microscopique ou macroscopique.

2.2. Critères d'exclusion :

Nous avons exclu de cette étude les vascularites des gros et moyens vaisseaux, les vascularites secondaires à savoir: les angéites lupiques, infectieuses, médicamenteuses et les angéites liées aux affections malignes.

Nous n'avons pas inclus les vascularites diagnostiquées dans les autres services.

3. Recueil des données :

Diverses données démographiques, cliniques et paracliniques ont été recueillies et analysées pour chaque patient selon une fiche d'exploitation préétablie (Voir annexe).

- L'identification : nom, prénom, âge, sexe, origine géographique.

- Les données cliniques :
 - Ø Circonstances de découverte
 - Ø Antécédents personnels et familiaux
 - Ø Examen physique: signes généraux, manifestations rénales (syndrome œdémateux, sédiment urinaire actif, diurèse) et les manifestations extra-rénales (pulmonaires, ORL, cutanéomuqueuses et articulaires..)
- Les données paracliniques: biologiques, immunologiques, radiologiques et anatomo-pathologiques
 - biologie standard : urée sanguine, créatininémie, hémoglobine, globules blancs, plaquettes, CRP, protéinurie de 24 heures, ECBU.....
 - bilan immunologique : ANCA, Ac anti-MBG, AAN, Anti-DNA, Cryoglobulinémie, complément sérique.....
 - Bilan radiologique : échographie rénale, radiologie pulmonaire, scanner thoraco-abdominal.
 - Histologie rénale avec analyse en microscopie optique et en immunofluorescence.

4. Les modalités thérapeutiques :

Le protocole de traitement adopté dans le service de Néphrologie CHU Hassan II Fès repose sur les recommandations d'EULAR [95]. Il comprend deux volets, un traitement d'induction et un traitement d'entretien.

Ø Traitement d'induction :

Les corticoïdes :

- Bolus IV de méthylprédnisolone (Solumédrol ®) à la dose de 7,5 à 15 mg/kg/j pendant 3 jours relayé par voie orale, sans oublier d'associer un traitement adjuvant.

- o La dégression de la corticothérapie (cortancyl®) se fait selon le protocole suivant : 1mg/kg/j à 1 semaine ; 0,5mg/kg/j à 2 semaines ; 0,4mg/kg/j à 3 semaines ; 0,33mg/kg/j à 6 semaines ; 0,25 mg/kg/j à 8 semaines ; 15mg/j à 16 semaines ; 10mg/j à 6 mois,

Le cyclophosphamide (Endoxan®) : est administré sous forme de bolus en IV.

La dose est adaptée en fonction de l'âge et de la fonction rénale (tableau 13)

Tableau 13: Adaptation des doses de cyclophosphamide chez l'insuffisant rénal.

Age (ans)	Créatininémie mg/l		
	<34	34-56	>56
<60	15 mg/kg bolus	12,5 mg/kg bolus	10 mg/kg bolus
60-70	12,5 mg/kg bolus	10 mg/kg bolus	7,5 mg/kg bolus
>70	10 mg/kg bolus	7,5 mg/kg bolus	Contre-indication

- o Un bolus toutes les 2 semaines pour les 3 premiers bolus ;
- o Puis un bolus toutes les 3 semaines pour les 3 à 6 bolus suivants.
- o La dose maximale de chaque bolus est limitée à 1200 mg.
- o Une hydratation préalable et durant la perfusion est indispensable.
- o Toujours associer du Bactrim® 800mg/2j ou 400mg/j
- o Surveillance NFS-plaquettes avant chaque perfusion
- o Si taux de leucocytes < 4000/mm³ à la date programmée du bolus, la dose sera réduite de 25% voire reportée en cas de cytopénie franche (PNN < 1000mm³)

Ø Traitement d'entretien :

- Azathioprine (Imurel®) : 2mg/kg/j pendant 18 à 24 mois.

- NFS/semaine pendant 8 semaines, puis chaque 3 mois.
- Prédnisone (cortancyl®) ≤10mg/j
 - 10mg/j à 6 mois ;
 - 7,5mg/j à 12 mois
 - 5mg/j à 18 mois
 - Arrêt de la corticothérapie à 24 mois.

5. Définitions :

- HTA : est définie par une pression artérielle systolique et/ou diastolique supérieure ou égale respectivement à 140mmHg et 90 mmHg.
Chez le patient diabétique ou ayant une protéinurie supérieure à 1g/j, le patient est considéré comme hypertendu au-delà d'une PAS à 130 mmHg et/ou une d'une PAD à 80 mmHg.
- Oligurie : Diurèse inférieure à 500ml/jour.
- Anurie : Diurèse nulle ou inférieure à 100ml/jour.
- Protéinurie de 24h : elle est considérée positive à partir d'une valeur de 300mg/24h, en l'absence d'infection urinaire.
- Hématurie microscopique : définie par la présence de plus de 5 hématies par mm³ à l'examen cytologique des urines en dehors d'une infection urinaire et de la période menstruelle.
- GNEC : diagnostic histologique. c'est la présence d'une prolifération extracapillaire touchant au moins 30% des glomérules. Les croissants sont formés par deux assises ou plus des cellules comblant plus au moins la chambre urinaire de filtration. On distingue trois types, une GNEC à complexe immun, une GNEC à dépôt linéaire d'IgG et une GNEC pauci-

immune qui se caractérise par l'absence de dépôts immuns à l'immunofluorescence

- Rémission complète: normalisation de la fonction rénale, du sédiment urinaire (hématurie) et la disparition des symptômes systémiques de la vascularite. La persistance d'une protéinurie n'est pas indicative de vascularite active puisqu'elle peut être le résultat de fibrose ou glomérulosclérose.
- Rémission partielle : elle est plus difficile à définir. Dans le rein, une rémission partielle se réfère à la persistance de l'hématurie malgré l'amélioration ou la stabilisation du taux de créatinine sérique et de la disparition des signes extra rénaux.
- Maladie résistante :
- Déclin progressif de la fonction rénale, accompagné d'un sédiment urinaire anormal avec hématurie et/ou cylindres hématiques.
- Persistance ou apparition de nouveaux symptômes systémiques extrarénaux de vascularite malgré le traitement immunosuppresseur.
- Rechute : Réapparition de manifestation(s) ou apparition de nouvelle(s) manifestation(s) liées à la vascularite: augmentation rapide de la créatininémie accompagnée d'hématurie; hémoptysie, hémorragie pulmonaire, présence à la biopsie rénale de lésions nécrosantes et/ou des croissants cellulaires.

6. Analyse statistique :

Les données recueillies ont été saisies sur le logiciel Excel 2010, puis analysées par le logiciel SPSS 17.0. L'analyse statistique des données a été réalisée en collaboration avec l'équipe du laboratoire d'épidémiologie de la faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès. Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne \pm écart-type et les variables qualitatives en pourcentages. Nous avons comparé les moyennes obtenues grâce au test statistique de Student et les pourcentages par le test de Chi². Les résultats étaient significatifs si $p < 0,05$. Les analyses univariée et multivariée ont par la suite été utilisées pour ressortir les facteurs liés à une évolution défavorable.

RESULTATS

I. Données générales :

Nous avons colligé au total 58 dossiers sur la durée de l'étude ayant une présomption de vascularite rénale sur des critères histologiques. Parmi ces dossiers, 28 ont été exclus, soit par manque des données nécessaires à leur exploitation (5 dossiers), soit parce qu'ils ne répondaient pas aux critères d'inclusion (23 dossiers). En effet, une néphropathie lupique a été retrouvée dans quinze cas, une GNA maligne dans six cas et une maladie de Berger dans deux cas.

Finalement, nous avons retenu 30 dossiers de patients présentant une atteinte rénale secondaire à une vascularite systémique des petits vaisseaux.

II. Données épidémiologiques :

L'âge moyen de nos patients est de $46,5 \pm 16,17$ ans, avec des extrêmes allant de 23 ans à 76 ans. Ils ont été classés par tranche d'âge (<à 35 ans, entre 35 et 55ans, et >à 55 ans). 43% étaient âgés de 35 à 55 ans (figure 18)

Nous avons noté une prédominance féminine (un sex-ratio H/F à 0,67). Douze cas (40%) étaient originaires de Fès et onze cas (36,7%) de Mèknes (Figure 19)

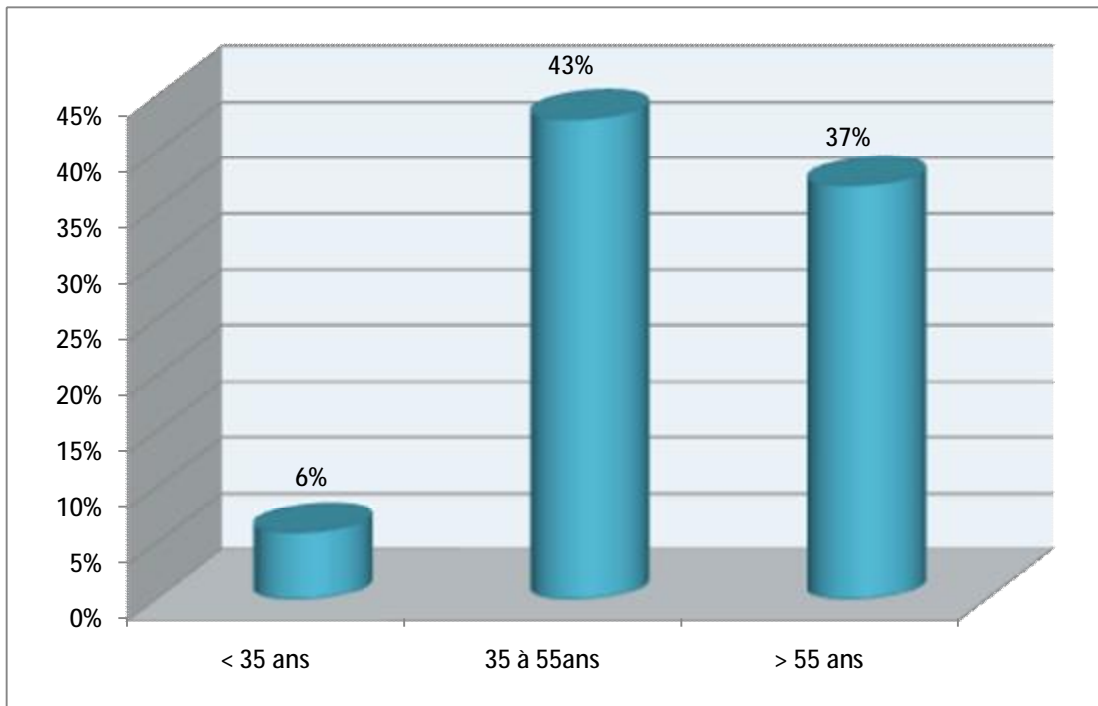


Figure18 : Répartition des patients par tranches d'âge.

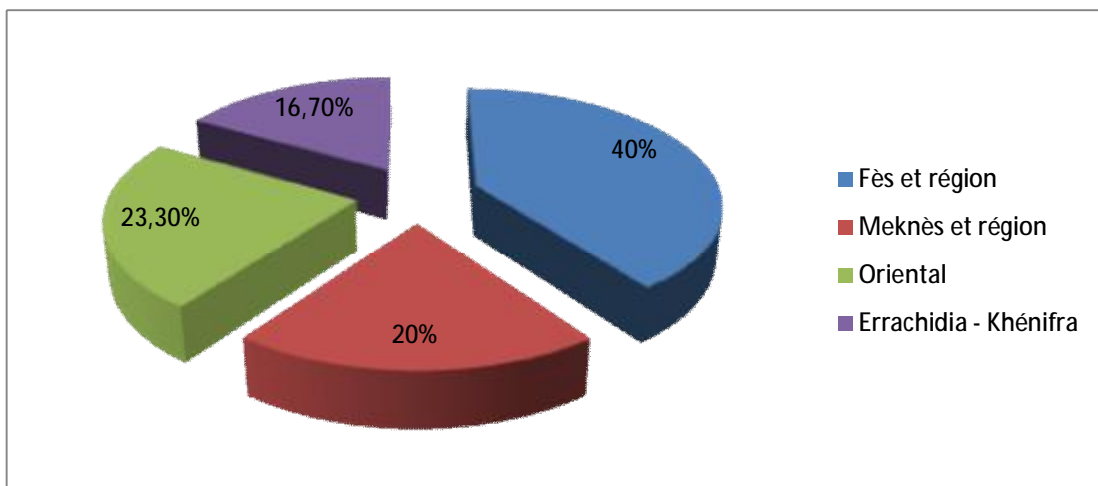


Figure 19 : Répartition des patients selon l'origine géographique

III. Données cliniques :

1. Antécédents:

Quatre patients avaient une hypertension artérielle essentielle, trois patients étaient diabétiques, et deux patients étaient asthmatiques. Les antécédents ORL ont été dominés par des sinusites et des épistaxis dans quatre cas. Les otites chroniques et les rhinorrhées ont été notés dans deux cas. Douze patients étaient des tabagiques chroniques.

2. Circonstances de découverte :

Les vascularites ont été révélées par des signes rénaux dans 53,3% des cas. Le tableau clinique était dominé par un syndrome œdémateux dans quatorze cas et une anurie complète dans deux cas. Les hémoptysies, les épistaxis et les purpuras ont été notés chez sept, trois et quatre patients respectivement (Figure 20).

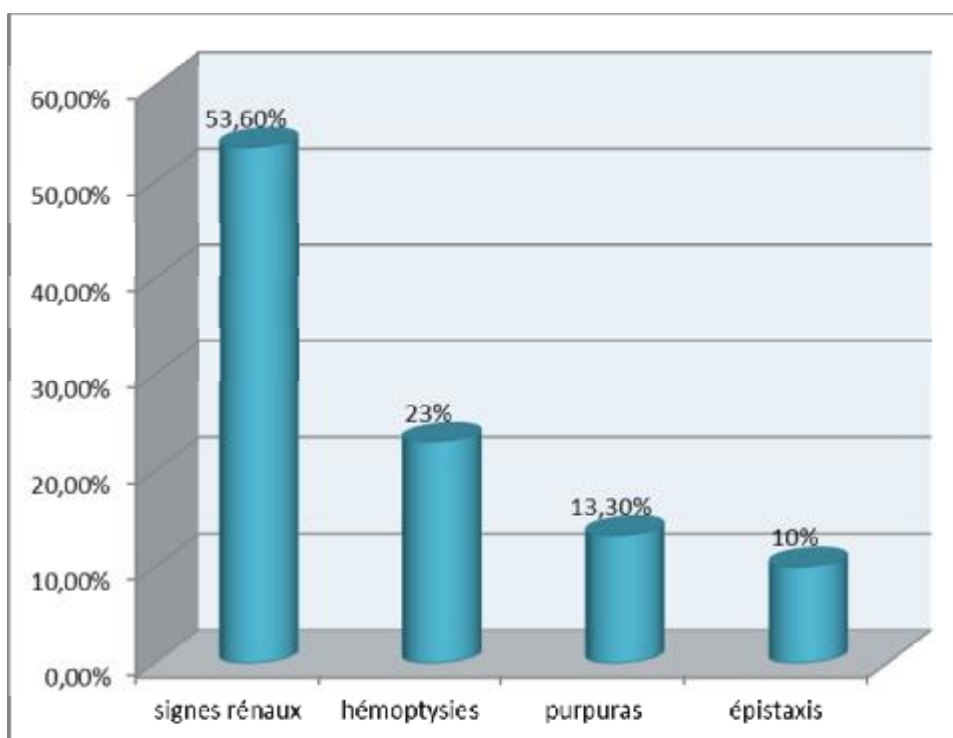


Figure 20: Circonstances de découverte des vascularites avec atteinte rénale.

3. Données de l'examen physique :

3.1. Manifestation générales et rénales:

Nous avons objectivé une altération de l'état général dans 76,6% des cas, une hypertension artérielle chez 63,3% des patients, et un syndrome œdémateux chez 46,6% des patients (tableau 14)

Tableau14 : Manifestations générales et rénales chez nos patients.

	Nombre de patients	Pourcentage(%)
AEG	23	76,6
HTA	17	56,7
Syndrome œdémateux	14	46,6
Sédiment urinaire		
✓ Hématurie	30	100
✓ Protéinurie	30	100
Diurèse		
✓ Conservée	19	63,3
✓ Oligurie	9	30
✓ Anurie	2	6,7

3.2. les signes extra-rénaux

Les signes pleuropulmonaires ont été retrouvés dans 66,6% des cas, dominés par les hémoptysies (23%). Nous avons noté des signes cutanés et des arthralgies dans 40% des cas chacun.

A l'examen ORL, 30% des patients avaient des aspects inflammatoires non spécifiques nasaux et buccaux. (Figure 21)

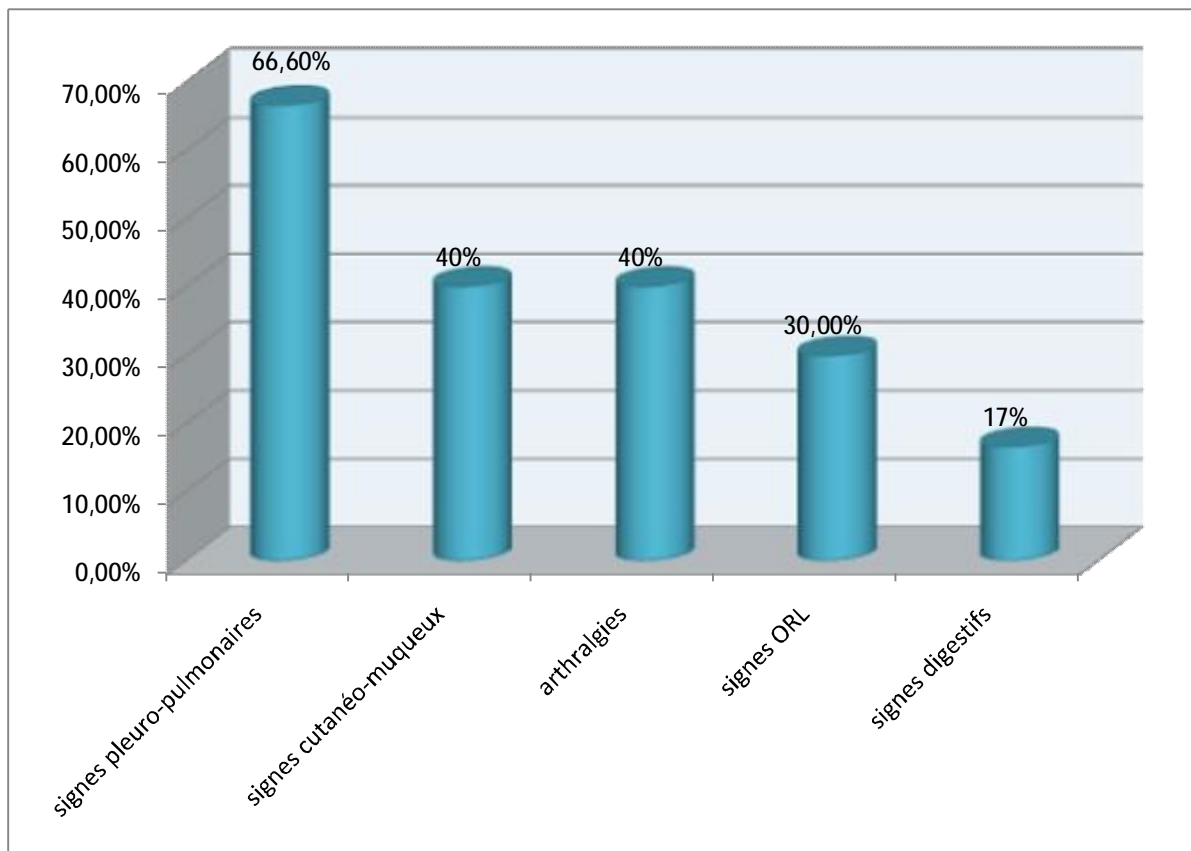


Figure 21: Manifestations extra-rénales chez nos patients.

IV. Données paracliniques :

1. Bilan biologique « standard » :

A l'admission, tous nos patients avaient une insuffisance rénale dont les deux tiers avaient une insuffisance rénale rapidement progressive, avec une créatininémie moyenne à $72,4 \pm 49,16$ mg/l. Une valeur de créatininémie supérieure à 56mg/l ($>500 \mu\text{mol/l}$) était observée chez 60% des patients (figure 22). La protéinurie de 24h était positive chez tous nos patients avec une moyenne de $1,8 \pm 1,15$ g/24h. Elle était néphrotique dans 13,3% des cas.

Les anomalies hématologiques étaient dominées par une anémie dans 90% des cas, nécessitant la transfusion dans 40% des cas, une hyperleucocytose dans 33,3% avec hyperéosinophilie dans 10% des cas, et une thrombocytose dans 13,3%.

Nous avons retrouvé un syndrome inflammatoire avec une $\text{CRP} > 20\text{mg/l}$ chez 24 patients (80%).

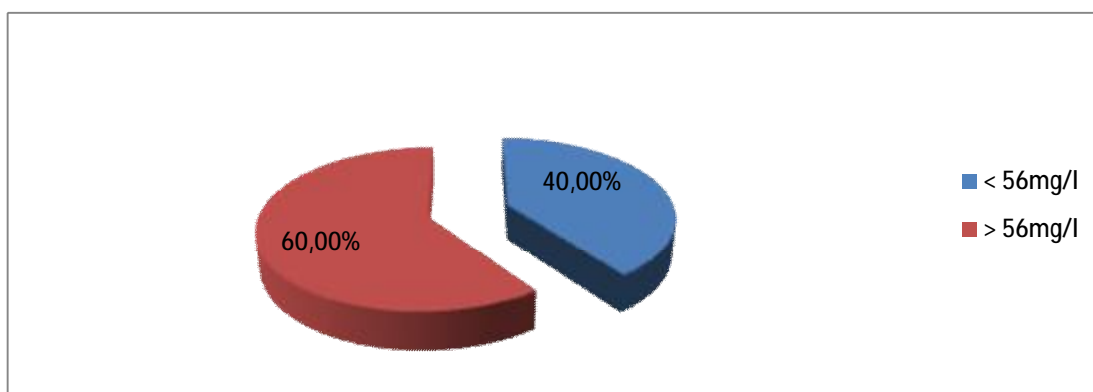


Figure 22: Répartition des patients selon la valeur de créatininémie

Tableau 15: Résultats des principaux paramètres biologiques chez nos patients.

Paramètre biologique	
Insuffisance rénale (%)	100
Créatininémie (mg/l)	72,4 ± 49,16
Protéinurie de 24 (g/24h)	1,8 ± 1,15
Albuminémie (g/l)	26,75 ± 7,51
Syndrome néphrotique (%)	13,3
Anémie (%)	90
Hyperleucocytose (%)	33,3
Hyperéosinophilie (%)	10
Thrombocytose (%)	13,3
Syndrome inflammatoire (%)	80

2. Bilan immunologique :

Les ANCA étaient positifs chez 19 patients (63,3%) avec la présence d'une spécificité anti-MPO dans sept cas (38,9%) et d'une spécificité anti-PR3 dans douze cas (63,1%) (Figure 23).

Les anticorps anti-membrane basale glomérulaire circulants ont été mis en évidence dans quatre cas. La recherche de la cryoglobulinémie est revenue positive dans deux cas. Une hypocomplémentémie C3 et C4 a été retrouvée chez 5 patients.



Figure 23 : La répartition des ANCA selon la spécificité

3. Examens radiologiques :

- Tous nos patients ont bénéficié d'une échographie rénale revenant normale. Aucun signe de chronicité ni d'anomalie urologique n'a été noté.
- Sur le plan pulmonaire, une radiographie thoracique a été systématiquement réalisée et complétée si besoin par une tomodensitométrie thoracique. Ces explorations radiologiques ont retrouvé un syndrome alvéolo-interstitiel chez 14 patients soit 46,6%, des images en verre dépoli en faveur d'une hémorragie alvéolaire dans sept cas (23,3%), des signes de fibrose pulmonaire dans deux cas (6,7%), et un épanchement pleural dans deux cas (6,7%)

4. bilan histologiques:

Le nombre moyen des glomérules était de 13 par carotte biopsique. La biopsie rénale a objectivé une glomérulonéphrite extra-capillaire pauci-immune dans 70% des cas et une glomérulonéphrite extra capillaire à complexes immuns dans sept cas (figure 24).

En microscope optique, la prolifération extracapillaire a été notée dans 28 cas, une prolifération endocapillaire dans 18 cas et une GNMP dans deux cas (6,7%) (Tableau 16).

Tableau16 : Principales caractéristiques des biopsies rénales dans notre série.

	Nombre	%
Nombre de glomérules	13	-
Nombre de glomérules sains	1,4	10,8
Glomérules scléreux	4,57	35,2
Prolifération extra capillaire	28	93,3
Prolifération endocapillaire	18	60
Atteinte vasculaire	25	83,3
Atteinte tubulo-interstitielle	28	93,3

En immunofluorescence, les dépôts linéaires des Ac anti-MBG ont été retrouvés dans quatre cas (13,3%). L'IF est revenue négative (pas de dépôts) dans 70% des cas.

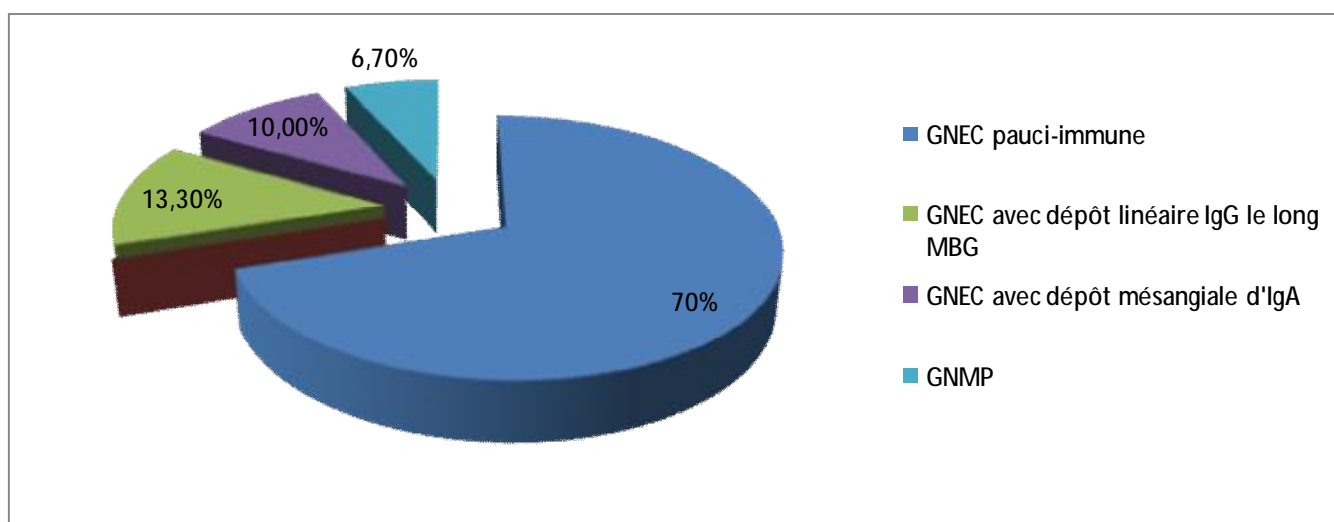


Figure 24 : Types de glomérulopathies retrouvées à la biopsie rénale

5. Autres investigations :

La fibroscopie œsogastroduodénale a été réalisée chez deux patients devant des hématomèses de faible abondance, développées au cours de leur hospitalisation. Les résultats étaient en faveur d'une bulbite ulcérate dans les deux cas. La biopsie n'a pas été réalisée en raison des troubles de crase.

Le lavage broncho-alvéolaire a été réalisé chez 10 patients et a retrouvé une hémorragie intra-alvéolaire dans 07 cas.

6. Etiologies :

Les étiologies des vascularites étaient dominées par la présence des vascularites associées aux ANCA OU pauci-immunes dans 21cas (70%), dont douze cas étaient en faveur d'une granulomatose de Wegener (40%), sept cas en faveur de la polyangéite microscopique (23,3%) et deux cas en faveur du syndrome de Churg et Strauss.

Les vascularites à complexe immuns ont été notées dans neuf cas (30%), réparties entre un syndrome de Goodpasture dans 13,3% des cas, un purpura rhumatoïde dans 10% des cas et une cryoglobulinémie mixte essentielle dans 6,7%.

Tableau 17 : les types des vascularites diagnostiquées chez nos patients

	Nombre	Pourcentage (%)
Groupe des vascularites associées aux ANCA	21	70
✓ GW	12	40
✓ PAM	7	23,3
✓ SCS	2	6,7
Groupe des vascularites non associées aux ANCA	9	30
✓ Syndrome de Goodpasture	4	13,3
✓ PR	3	10
✓ CM essentielle	2	6,7

V. Prise en charge thérapeutique :

- Durée d'hospitalisation :

Dans notre série, la durée moyenne d'hospitalisation était de $32,6 \pm 15$ jours, avec une durée minimale de 15 jours, et durée maximale de 65 jours.

- Traitement immunosuppresseur :

Tous nos patients ont été traités selon le protocole thérapeutique recommandé par l'EULAR 2009.

- Aucun patient n'a bénéficié d'échanges plasmatiques (non disponibles).
- Recours à la dialyse :

Seize patients ont bénéficié de dialyse conventionnelle à raison de 11 séances en moyenne. Les principales indications étaient la présence de troubles hydro-électrolytiques et l'oligurie.

VI. Evolution

1. Complications :

Les complications infectieuses ont été dominées par les infections urinaires chez 46,7% des patients et les infections pleuro-pulmonaires chez 23,3% des patients. Nous avons décelé au cours du suivi d'autres complications liées au traitement (figure 25). En effet, trois patients ont développé un diabète cortisonique et deux patients un syndrome dépressif secondaire à la corticothérapie.

Tableau 18 : les différentes infections objectivées chez nos patients.

	Nombre de patients	Pourcentage (%)
Infections urinaires	14	46,6
Pneumopathies	7	23,3
Gastro-entérites	3	10
Candidoses	3	10
Méningites	1	3,3
Infections sur KT d'hémodialyse	2	6,7

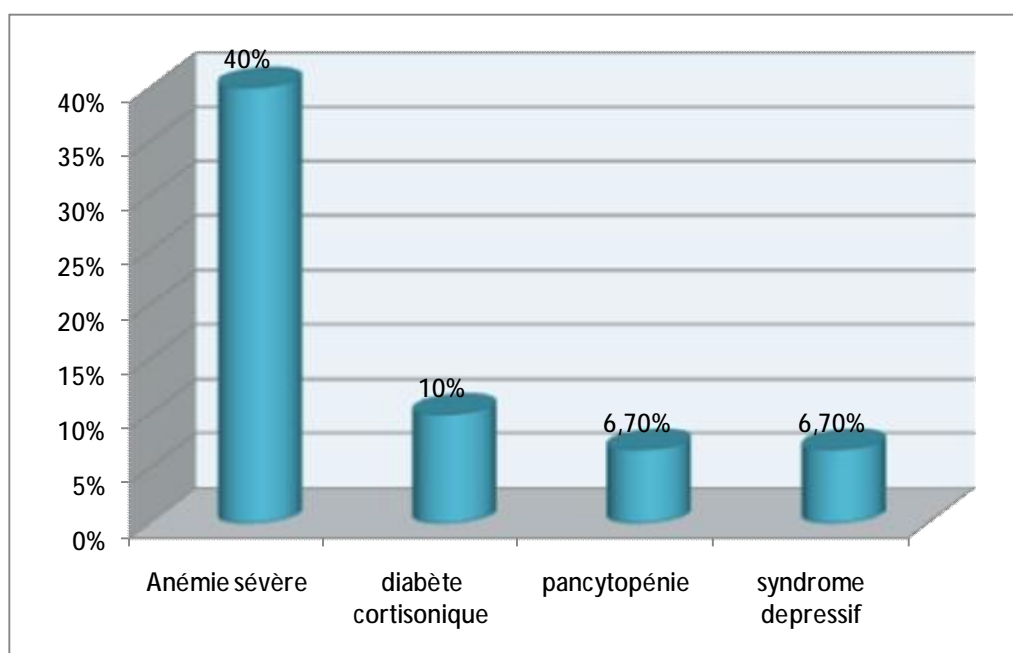


Figure 25 : les différentes complications non infectieuses dans notre série.

2. Evolution de la maladie :

2. 1. A la fin de la phase d'induction

L'évolution était marquée par une rémission complète chez huit patients et une rémission partielle dans trois cas. La forme résistante était notée dans huit cas (36,6%). Parmi nos patients, quatre ont été perdus de vue après 3 mois de traitement. Durant cette phase d'induction, nous avons noté le décès de sept patients (23,3%) (Figure 26). L'hémorragie alvéolaire représentait la 1^{ère} cause de décès, survenant chez quatre patients, l'état de choc a été noté dans trois cas (deux cas de choc septique et un seul cas de choc cardiogénique) (tableau 19).

Tableau 19 : Causes de décès et son délai de survenue dans notre série.

	Hémorragie alvéolaire	Choc septique	Choc cardiogénique
1 ^{er} mois	3 cas	-	1 cas
3 ^{ème} mois	1 cas	1 cas	-
4 ^{ème} mois	-	1 cas	-

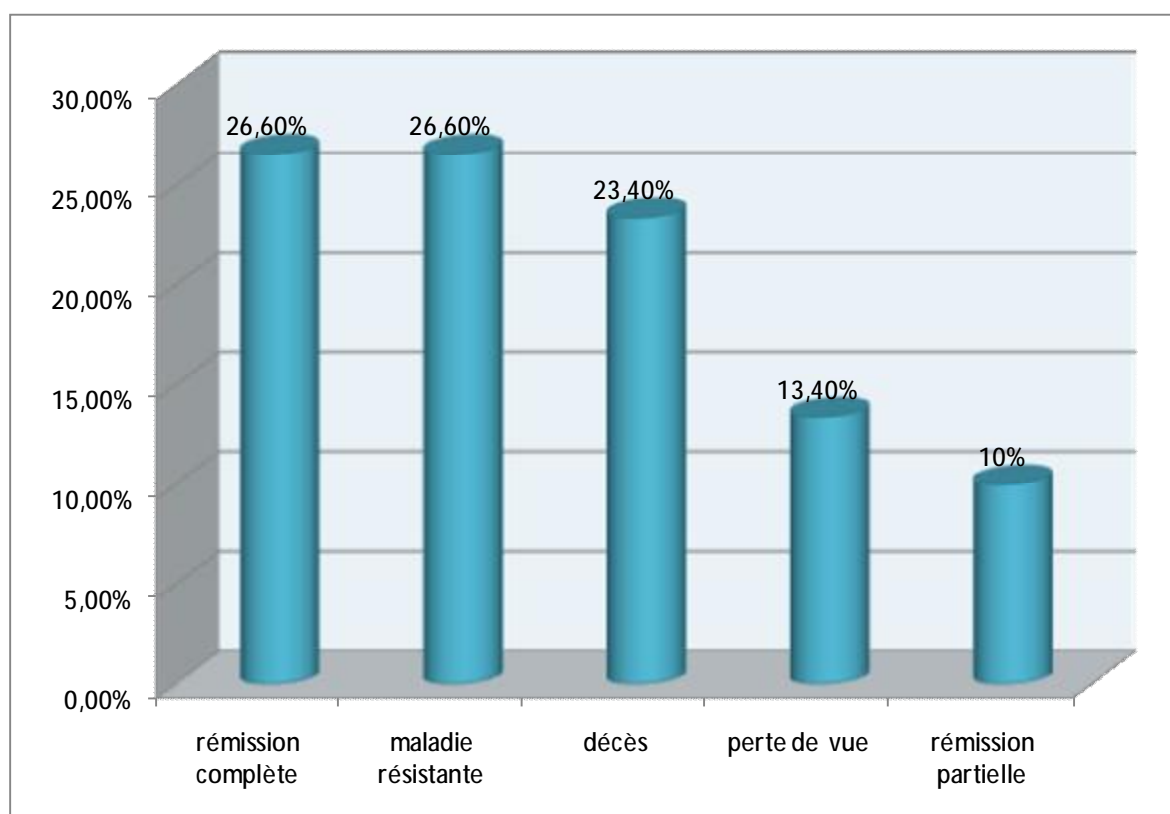


Figure 26 : Evolution des vascularites après 6 mois du traitement

1.1. Evolution à 1an:

La rémission a été maintenue chez sept patients. Neuf cas ont évolué vers l'IRCT nécessitant la mise en hémodialyse chronique.

La rechute a été notée chez quatre patients (13,3%), manifestée par l'apparition des hémoptysies dans trois cas, et l'augmentation de la créatininémie avec réapparition d'hématurie dans un seul cas. Ces cas de rechute ont été traités par le même traitement utilisé en phase d'induction.

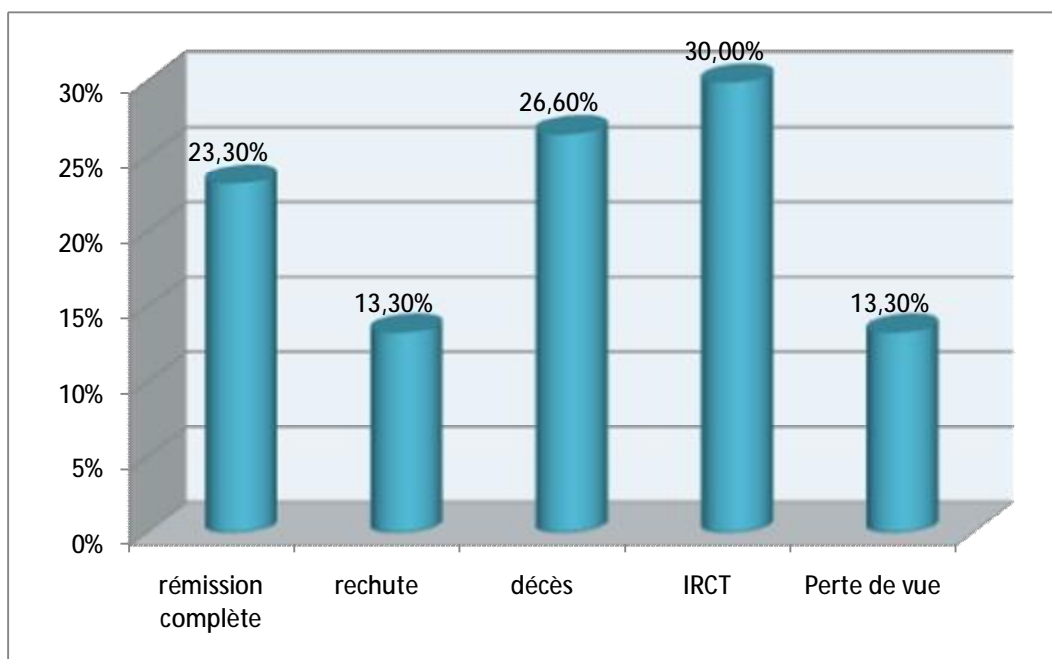


Figure 27 : Résultats d'évolution après un an de maladie

VII. Facteurs pronostiques :

- Facteurs liés au décès :

En comparant les patients décédés et les patients vivants, nous avons constaté que les patients décédés sont plus âgés, avec une prédominance féminine, plus hypertendus, avec une créatininémie à l'admission plus élevée $87,0 \pm 60,1$ versus $70,3 \pm 41,7$.

L'aspect « en pain à cacheter » est présent sur toutes les biopsies rénales des patients décédés. (Tableau 20).

En analyse univariée, plusieurs facteurs ont été étudiés: âge, HTA, anémie, bilan immunologique, caractéristiques histologiques... . Seuls l'HTA et la présence de glomérules en PAC étaient des facteurs statistiquement significatifs liés au décès, avec p respectivement à 0,04 et 0,02.

Tableau 20 : Facteurs liés au décès dans notre série.

	Non décédés	Décédés	Valeur de p
Age (ans)	$45,11 \pm 16,8$	$50,50 \pm 1,45$	0,43
Sex-ratio (H/F)	0,7	0,6	0,86
Altération de l'état général (%)	77,2%	100%	0,14
HTA (%)	45,5%	87%	0,04
Olig-anurie (%)	36,3%	37,5%	0,95
Créatinémie à l'admission (mg/l)	$70,27 \pm 41,74$	$87,00 \pm 60,09$	0,39
Protéinurie de 24h (g/j)	$1,36 \pm 1,04$	$1,87 \pm 0,99$	0,24
Syndrome néphrotique (%)	9,1%	25%	0,25
Hémoglobine (g/dl)	$7,6 \pm 1,79$	$8,5 \pm 1,192$	0,23
c-ANCA (%)	36,3%	50%	0,5
p ANCA (%)	27,27%	12,5%	0,39
Pains à cacheter (%)	54,54%	100%	0,02
Dépôt en IF (%)	3,8%	25%	0,71
Recours à la dialyse (%)	50%	62,5%	0,54
Complications (%)	77,2%	62,5%	0,41

- Facteurs liés à la non récupération de la fonction rénale :

A la comparaison de groupe des patients qui ont obtenu une rémission et le groupe des patients non améliorés, nous avons observé qu'il n'y a pas une différence d'âge. Par ailleurs, les patients non améliorés ont une altération de l'état général dans 91,3% contre 57,1%, comptent plus d'hypertendus, avec une créatininémie moyenne plus élevée $77,8 \pm 50,3$ versus $64,7 \pm 33,9$ mg/l, et un recours à la dialyse plus fréquent. (Tableau 21)

En analyse univariée, nous avons objectivé que le recours à la dialyse au moment du diagnostic est un facteur lié à la non amélioration de la fonction rénale ($p=0,018$).

Tableau 21 : facteurs liés à la non récupération de la fonction rénale.

	Récupération	Pas de récupération	Valeur de p
Age (ans)	$45,86 \pm 17,9$	$46,78 \pm 16,03$	0,89
Sex-ratio	0,4	0,76	0,48
Altération de l'état général (%)	57,14%	91,3%	0,34
HTA (%)	28,5%	65,2%	0,87
Olig-anurie (%)	14,3%	43,5%	0,16
Hémorragie alvéolaire (%)	28,5%	47,9%	0,36
Créatinémie à l'admission (mg/dl)	$64,71 \pm 33,94$	$77,78 \pm 50,30$	0,52
Protéinurie de 24h (g/j)	$1,39 \pm 1,57$	$1,89 \pm 0,838$	0,30
Syndrome néphrotique (g/dl)	28,6%	8,7%	0,16
Hémoglobine (g/dl)	$7,96 \pm 1,89$	$7,42 \pm 1,71$	0,51
c ANCA (%)	42,8%	39,1%	0,86
p ANCA (%)	28,6%	21,7%	0,78
Prolifération end capillaire (%)	57,4%	56,5%	0,97
Pains à cacheter (%)	28,5%	69,5%	0,54
Dépôt en IF (%)	14,2%	34,8%	0,30
Recours à la dialyse (%)	14,2%	65,2%	0,02
Complications (%)	57,2%	78,3%	0,26

DISCUSSION

Les vascularites forment un groupe d'affections différentes par leurs présentations cliniques, leurs aspects histologiques, leurs critères diagnostiques et leurs pronostics. Elles engagent souvent le pronostic vital à cause des manifestations multi-viscérales, des localisations particulières ou des complications liées aux traitements. Plusieurs publications essaient de les classer, mais aucune pour l'instant n'a pu proposer un algorithme simple et pratique appropriée à la clinique, à l'histopathologie et à l'épidémiologie. La plupart des classifications utilisées prennent en compte des critères cliniques et/ou histologiques.

L'atteinte rénale est une manifestation sévère des vascularites systémiques associées aux ANCA, survenant dans plus de 50% des cas au moment du diagnostic, et dans 70-85% des cas au cours du développement de la maladie (tableau 22) [49].

L'incidence et la prévalence annuelle des vascularites rénales en Europe est de 10-20/million/an et de 150-200/million respectivement [37]. Elles touchent souvent les blancs caucasiens. L'incidence annuelle des vascularites rénales à ANCA sans atteinte systémique est d'environ 6 à 7 par million d'habitants [37].

Les vascularites à ANCA sont la cause majeure de la glomérulonéphrite rapidement progressive à croissants. La fréquence de l'atteinte rénale au cours des vascularites des petits vaisseaux est très variable. Elle est estimée à 79% dans la maladie de Wegener, de 8 à 83% au cours de la PAM et de 10 à 20% dans le syndrome de Churg et Strauss [96]

L'atteinte rénale au cours du purpura rhumatoïde est estimée entre 45 à 85% des cas chez l'adulte [84]. Elle est plus fréquente et généralement plus sévère chez l'adulte. Elle survient généralement au cours du premier mois de la maladie, et parfois les anomalies urinaires peuvent s'observer après plusieurs mois d'évolution.

Nous avons remarqué une certaine différence entre notre série et d'autres séries concernant le type des vascularites à ANCA retrouvées. La vascularite la plus

fréquente dans notre série était une GW (40%), suivie d'une PAM (23,3%) et d'un Sd de churg et Strauss dans 6,7% (tableau13).

Tableau 22:Fréquence de l'atteinte rénale au cours des vascularites associées aux ANCA selon la littérature.

Série	Granulomatose de Wegener			Polyangéite microscopique			Sd. Churg et Strauss		
	Fauci 1983	Hoffman 1992	Aasanod 2000	D'Agati 1986	Guillvin 1999	Lauque 2000	Lanham 1984	Guillevin 1999	Sinico 2005
N	85	158	108	20	85	29	16	96	93
%	85%	77%	100%	100%	79%	97%	49%	16%	26,9%

(N : nombre de patient, % pourcentage des patients avec atteinte rénale)

L'atteinte rénale au cours des vascularites systémiques des petits vaisseaux survient généralement entre 40 et 70 ans. L'âge moyen de survenue de ce type des vascularites dans notre série est de $46,5 \pm 16,17$ ans (23-76 ans) avec un pic de fréquence situé entre 35 et 55 ans, ce qui rejoint les résultats des différentes séries nationales (tableau 23).

Tableau 23: âge moyen de survenue de vascularite selon les séries

Série	Age moyen (années)	Pic de fréquence
Casablanca [97]	49	
Marrakech [98]	40±14,6	
Tunis [99]	50,5	
Falk et Jenette [100]		Entre 30-50ans
Notre série	46,5±16,17	Entre 35-55 ans

Il existe une différence dans la répartition des vascularites selon l'âge entre notre étude et d'autres séries. On note dans notre étude une prédominance féminine avec un sex-ratio H/F de 0,67 (tableau 24).

Tableau 24 : Comparaison des Sex-ratio au cours des vascularites.

	SCS		PAM		PR		Notre série
	Guillvin	Haas	Guillvin	Lauque	Rieu	Jauhola	
	1986	1991	1999	2000	1999	2006	
N	43	16	85	29	67	223	30
(H/F)	1,4	3,3	1,6	0,7	1,5	1,2	0,67

Plusieurs manifestations extra-rénales peuvent être observées au cours des vascularites des petits vaisseaux. L'atteinte pulmonaire est retrouvée dans 40 à 100% des cas de GPA et de PAM selon les séries publiées. L'atteinte pulmonaire associée à l'atteinte rénale définit le syndrome pneumo-rénal qui est très caractéristique du syndrome de Goodpasture. Dans notre série, l'atteinte pulmonaire était présente dans 66,6% des cas. Ce résultat est expliqué par la prédominance de

la granulomatose de Wegener, la polyangéite microscopique et le syndrome de Goodpasture dans plus de 70% des cas.

Les signes cutanés et articulaires ont été retrouvés dans 40% des cas. Ces résultats sont similaires à ceux retrouvés dans d'autres séries. Les manifestations ORL étaient présentes dans 30% des cas, pouvant être expliquées par la fréquence de la granulomatose de Wegener dans notre série. Cette vascularite est caractérisée par une atteinte ORL dans 60 à 100% des cas selon les séries.

L'atteinte rénale était inaugurale dans 53,3% des cas, Le même résultat a été retrouvé dans les séries de Casablanca et de Marrakech, où l'atteinte rénale était au premier plan dans 46% et 41,7% des cas respectivement [97,98]. La précocité de leur détection est capitale pour la survie rénale. Cette situation, récemment identifiée et analysée par Woodworth et al [3].

L'atteinte rénale secondaire à ce groupe de vascularites réalise souvent un tableau clinique de glomérulonéphrite rapidement progressive comportant la triade : protéinurie, hématurie et insuffisance rénale rapidement progressive. Au moment du diagnostic, l'atteinte rénale est le plus souvent sévère. Selon les séries, entre 10 et 50% des patients nécessitent une prise en charge immédiate en dialyse [37]. Parfois, le tableau clinique est plus discret, caractérisé par l'association d'une protéinurie à une micro-hématurie. L'hypertension artérielle est relativement peu fréquente. Dans notre série, le tableau rénal était dominé par une glomérulonéphrite rapidement progressive dans les deux-tiers des cas, avec un sédiment urinaire actif chez tous nos patients. Nous avons constaté une grande ressemblance clinique entre notre série et d'autres séries (tableau 25).

Tableau 25: Manifestations rénales au cours des vascularites selon les différentes séries.

Séries	N	Sédiment urinaire actifs	HTA	Oligo-anurie
Ronco [101]	30	13	7	-
Casablanca [97]	25	20	-	2
Marrakech [98]	11	11	7	5
Tunis [99]	10	10	2	1
Notre série	30	30	17	11

Sur le plan biologique, la créatininémie moyenne de nos patients est estimée à $72,4 \pm 49,16$ mg/l, et la protéinurie de 24 heures à $1,8 \pm 1,15$ g/j. Le même résultat a été retrouvé dans des séries nationales (tableau 26).

Tableau 26 : Comparaison de la créatininémie et de la protéinurie de 24h moyennes entre notre série et les série nationales.

Séries	Insuffisance rénale (%)	Créatininémie (mg/l)	Protéinurie (g/24h)
Casablanca [97]	100%	60	-
Marrakech [98]	90%	$73 \pm 46,8$	$3 \pm 1,9$
Notre série	100%	$72,4 \pm 49,16$	$1,8 \pm 1,15$

Le dosage des ANCA représente un outil particulièrement intéressant pour le diagnostic et le suivi évolutif des vascularites des petits vaisseaux. Bien que les cibles antigéniques de ces auto-anticorps soient multiples, seul la protéinase 3 (PR3) et la myéloperoxidase (MPO) ont une importance clinique. La recherche des ANCA par immunofluorescence et ELISA combinée est associée à une excellente spécificité (95%) et sensibilité (80-90%) dans ces formes diffuses de la maladie [102].

Dans notre série, les ANCA étaient positifs dans 63,3% des cas avec la présence d'une spécificité anti MPO dans sept cas (38,9%) et d'une spécificité anti-PR3 dans douze cas (63,1%). Les résultats sont différents d'une étude à une autre (tableau 27).

Tableau 27: Spécificité des ANCA selon le type des vascularites à ANCA.

	GW		SCS		PAM	
	littérature	Notre série	littérature	Notre série	Littérature	Notre série
P-ANCA	15%	-	70%	100%	45%	71,4%
C-ANCA	60%	100%	-	-	25%	-
ANCA atypique	20%	-	-	-	5%	-
ANCA négatifs	5%	-	30%	-	25%	28,6%

L'aspect histologique des vascularites rénales est caractérisé par une nécrose fibrinoïde de certaines anses capillaires glomérulaires et une prolifération extra-capillaire d'importance variable. L'immunofluorescence permet souvent de distinguer entre trois types de vascularites : les vascularites pauci-immunes en l'absence de dépôts au niveau rénal, les vascularites à complexes immuns en présence de dépôts immuns, et les vascularites à dépôts linéaires d'Ig G.

Dans notre série, la glomérulonéphrite extra-capillaire est notée dans 93,3% des cas. Elle est de 70% en Tunisie et de 63% à Marrakech [98,99]. Deux cas de GNMP ont été observés dans notre série. L'immunofluorescence (IF) a révélé un aspect pauci-immun dans 21 cas (70%), des dépôts linéaires d'Ig G le long de la MBG dans 4 cas, et des dépôts mésangiaux d'IgA dans 3 cas.

Nous avons remarqué une grande différence entre notre série et d'autres séries concernant le type des vascularites à ANCA retrouvés. La vascularite la plus

fréquente dans notre série était une GW (40%), suivie d'une PAM (23,3%) et d'un Sd de churg et Strauss dans 6,7%.

Le traitement des vascularites rénales dépend principalement de la sévérité de la maladie, et des effets secondaires possibles. Dans notre série, tous les patients ont reçu un traitement à base de corticoïdes, associés au bolus de cyclophosphamide selon le protocole de traitement des vascularites nécrosantes établi par les recommandations EULAR 2009. Cette association thérapeutique a considérablement modifié le pronostic des vascularites ; la rémission de la vascularite est ainsi obtenue dans près de 90% des cas selon les études [45].

Au cours de ces dernières années, des stratégies thérapeutiques ont été développées sous l'égide de groupes multidisciplinaires français (GFEV), et européens (EUVAS) afin d'adapter la prise en charge thérapeutique aux situations cliniques, et de définir des stratégies thérapeutiques capables d'induire une rémission rapide et de traiter les formes réfractaires [103].

Plusieurs essais contrôlés et randomisés ont été publiés au cours de ces dernières années. Ces essais ont concerné les patients atteints de vascularite systémique des petits vaisseaux associés aux ANCA. Les principaux protocoles thérapeutiques des atteintes rénales au cours des vascularites à ANCA reposent sur le degré de l'atteinte rénale. En effet, il existe trois principaux protocoles :

- Dans le protocole NORAM, 100 patients ont été randomisés en 2 bras, cyclophosphamide versus méthotrexate à la dose de 15 mg/semaine jusqu'à 0.3 mg/kg/semaine 95%. Cette étude a regroupé des patients présentant une maladie de Wegener, sans atteinte d'organe menaçante, et avec une créatininémie < 150 µmol/L. Aucune différence n'a été constatée quant au pourcentage de patients en rémission à 6 mois : 89.8% dans le bras MTX et 93.5% dans le bras cyclophosphamide. Ainsi, en cas de contre-indication au cyclophosphamide et en l'absence d'atteinte rénale

définie par un débit de filtration glomérulaire estimé $< 40 \text{ ml/mn}/1.73 \text{ m}^2$, le méthotrexate peut être utilisé [104].

- Dans le protocole Cyclops, tous les patients avaient une atteinte rénale modérée définie par une créatininémie $< 500 \text{ } \mu\text{mol/L}$ et un DFG estimé médian de 30 ml/mn . Cet essai a montré l'intérêt d'utiliser le cyclophosphamide sous la forme de bolus intraveineux, administré selon un schéma rigoureux par rapport à la forme orale. Cela permet de réduire la dose cumulative d'un facteur de 2 à 3 par rapport à la forme orale, et de réduire les complications infectieuses et les épisodes de leucopénie au lieu de Cyclophosphamide oral [105]. Ce protocole est adopté par notre service de néphrologie.
- Le protocole MEPEX a inclus les atteintes rénales sévères dont la créatininémie est $> 500 \text{ } \mu\text{mol/L}$ (56 mg/L). Dans ce protocole, les échanges plasmatiques (7 séances en 2 semaines, 60 ml/kg/séance) ont été comparés à l'administration de méthyl-prédnisolone. Le traitement par échanges plasmatiques était associé à une réduction significative de 24% d'insuffisance rénale terminale à 12 mois, mais la mortalité était très importante, évaluée à 25% à 12 mois, et attribuée dans plus de la moitié des cas à des complications infectieuses. Les résultats de MEPEX soulèvent plusieurs questions, parmi elles : quelle doit être le mode d'administration et/ou la durée du traitement par cyclophosphamide dans cette catégorie de patients [106]. L'application de ce protocole dans le service de Néphrologie du CHU Hassan II de Fès est envisagée dès la mise en route prochaine de l'activité d'échanges plasmatiques.

De nombreux travaux ont prouvé le rôle des cellules B dans la pathogénie des maladies auto-immunes et des vascularites. Ces données ont conduit à utiliser le rituximab (Mabthera®), anticorps monoclonal anti-CD20, comme un traitement des

vascularite associée aux ANCA. Il induit souvent une rémission complète des vascularites réfractaire ou intolérants au cyclophosphamide. Néanmoins, le taux de rechute est important, estimé à 50%, dans un délai de 1 à 2 ans. La tolérance du rituximab est excellente. Plusieurs protocoles, en Europe ou aux Etats Unis, ont évalué le rituximab comme un traitement de première intention (RAVE, RITUXVAS) par comparaison à un traitement conventionnel [107].

Les anticorps monoclonaux anti-TNF-alpha (infiximab) ont été également évalués dans le traitement des vascularites à ANCA résistantes, en association aux corticoïdes et au cyclophosphamide. Dans une étude pilote, l'infiximab a entraîné une rémission chez 88% des 16 patients avec vascularite associée aux ANCA active sous immunosuppresseurs en 6 semaines environ, et il a permis une décroissance rapide de la dose de corticoïdes, mais le risque infectieux était important, estimé à 25%. Le taux de rechutes était de l'ordre de 20%, en moyenne à 27 semaines [108].

Dans notre série, l'évolution était marquée par une rémission complète dans 23,3% des cas et des rechutes dans 13,3% des cas. 30% des patients ont évolué vers une IRCT. Le taux de décès était élevé (26,6%) par rapport à d'autres séries (tableau 28). 13,3% des patients ont été perdus de vue.

Tableau 28: évolution de vascularite avec atteinte rénal après 1an de traitement

	Rémission	Rechute	IRCT	Décès
Tunis [99]	40%	-	50%	10%
Marrakech [98]	23,5%	-	41,2%	29,4%
Notre série	23,3%	13,3%	30%	26,6%

Le traitement de suppléance s'intègre dans un concept global de prise en charge thérapeutique dont les performances doivent répondre aux besoins

métaboliques et nutritionnels spécifiques des urémiques aiguës. L'hémodialyse demeure la méthode la plus utilisée dans le traitement de suppléance de l'IRA. Dans notre série, 53,3% des patients ont bénéficié d'une épuration extrarénale par hémodialyse. Ce pourcentage rejoint les données des autres séries nationales (tableau 29).

Tableau 29 : Recours à l'épuration extra-rénale dans les différentes séries.

Série	Fréquence de recours à la dialyse
Casalanca [97]	48%
Marrakech [98]	63,6%
Notre série	53,3%

En analyse univariée, les facteurs de mauvais pronostic vital retrouvés dans notre série sont représentés par l'HTA et la présence des PAC. Le recours précoce à la dialyse est un facteur prédictif d'évolution défavorable de l'insuffisance rénale. Par ailleurs, d'autres facteurs de risque ont été retrouvés dans la littérature à savoir : l'atteinte rénale sévère à l'admission, la résistance au traitement initial, les rechutes rénales, l'âge supérieur à 65 ans, la présence de fibrose interstitielle et/ou de la glomérulosclérose à la biopsie rénale [103].

L'importance de l'un de ces facteurs de risque a été illustrée dans une cohorte communautaire de 350 patients ayant un diagnostic de vascularite associée aux ANCA [16]. La résistance au traitement s'est produite dans 23% des patients traités et la rechute s'est produite dans 43% des patients qui ont atteint une rémission. La proportion de patients ayant développé une insuffisance rénale chronique terminale était significativement plus élevée chez ceux qui ont rechuté par rapport à ceux qui ont atteint la rémission [109].

Dans une autre étude, intéressant cette fois les patients avec insuffisance rénale sévère (créatininémie > 500 $\mu\text{mol/L}$), les facteurs de pronostic rénal à 12 mois sont : l'âge, le nombre de glomérules normaux, le degré d'atrophie tubulaire, les lésions de tubulite, de même que la fonction rénale initiale [110].

CONCLUSION

L'atteinte rénale au cours des vascularites des petits vaisseaux revêt des expressions cliniques diverses. Il s'agit le plus souvent d'une GNRP, véritable urgence diagnostique et thérapeutique. Parfois, le tableau rénal est plus discret. Ce mode d'expression de la vascularite rénale souligne l'importance de la biopsie rénale, même en présence d'une protéinurie modérée et d'anomalies mineures du sédiment urinaire.

La recherche de manifestations extra-rénales, le dosage et le typage des ANCA, ainsi que la biopsie rénale sont des éléments indispensables au diagnostic.

Le traitement doit être aussi précoce que possible. Les protocoles thérapeutiques élaborés au cours de ces dernières années et adaptés à la sévérité de la vascularite ont permis d'optimiser la prise en charge des vascularites rénales associées aux ANCA. Le cyclophosphamide associé aux corticoïdes reste la pierre angulaire du traitement.

Nous avons pu déduire à travers cette étude rétrospective la fréquence des atteintes rénales au cours des vascularites des petits vaisseaux, ainsi que leurs caractéristiques cliniques, biologiques et histologiques. Nous avons constaté que l'atteinte rénale au cours des vascularites des petits vaisseaux est de mauvais pronostic avec un taux de mortalité de 26,6%.

Deux facteurs de risque de mortalité et de survie rénale ont été identifiés. Il s'agit de l'HTA, la présence de PAC à la biopsie rénale pour la première et le recours précoce à la dialyse pour la seconde.

RESUME

RESUME

Introduction : Les vascularites systémiques désignent un groupe d'affections caractérisées par une atteinte inflammatoire de la paroi vasculaire. Le rein est l'une des cibles privilégiées de nombreuses formes de vascularites, plus particulièrement celles qui touchent les petits vaisseaux constituant un facteur pronostique péjoratif.

L'objectif de notre travail est de décrire les aspects épidémiologiques, clinico-biologiques, histologiques, thérapeutiques et évolutifs et de ressortir les facteurs prédictifs de décès et de survie rénale.

Matériels et méthodes : étude rétrospective dans laquelle nous avons colligé tous les patients suivis au service de néphrologie CHU Hassan II Fès pour vascularites à petits vaisseaux avec atteinte rénale durant une période de trois ans allant d'avril 2009 à avril 2012.

Résultats : il s'agit de 30 cas de vascularites avec atteinte rénale répartis en : douze cas de granulomatose de Wegener, sept cas de polyangéite microscopique, deux cas de syndrome Churg-Strauss, quatre cas de syndrome de Goodpasture, trois cas de purpura rhumatoïde et deux cas de cryoglobulinémie mixte essentielle. L'âge moyen de nos patients était de $46,5 \pm 16,17$ ans, avec des extrêmes allant de 23 ans à 76 ans. Une prédominance féminine avec un sex-ratio H/F à 0,67. Le motif d'hospitalisation était une insuffisance rénale avec créatininémie moyenne de $72,4 \pm 49,16$ mg/l. Un syndrome œdémateux est objectivé chez 53,3% des patients, une hypertension artérielle dans 56,7% des cas, une oligo-anurie dans 36,6% des cas, et des sédiments urinaires actifs chez tous les patients. Les ANCA ont été positifs dans 63,3% des cas. La biopsie rénale a révélé une glomérulonéphrite extra-capillaire pauci-immune dans 70% des patients. Tous nos patients ont été traités de la même manière qui consiste à l'association des corticoïdes et immunosuppresseurs. Le recours à la dialyse a été indiqué chez seize patients.

Après un an du traitement, nous avons objectivé 26,6% cas de rémission, 13,3% cas de rechute, et 30% des cas ont évolué vers e chronique terminale. Par ailleurs nous avons noté le décès de 26,6% des cas. En analyse univariée nous avons objectivé que l'HTA et la présence de glomérules en pain a cacheter sont des facteurs prédictifs liés au décès, alors que le recours à l'hémodialyse est associé significativement à la non rémission de la maladie.

Conclusion : au terme de ce travail nous avons déduit que l'atteinte rénale au cours des vascularites est de mauvais pronostic avec un taux de mortalité de 26,6%. Le diagnostic précoce et le traitement urgent restent les seuls moyens pour espérer un meilleur pronostic.

SUMMARY

Introduction: Systemic vasculitides are a group of disorders characterized by an inflammatory vessel wall. The kidney is one of the targets of many forms of vasculitis, especially those affecting small vessels constituting a bad prognostic factor.

The aim of our study is to describe the epidemiological, clinical, biological, histological, and therapeutic aspects of renal vasculitis, thus to highlight the predictors of death and renal survival.

Materials and Methods: A retrospective study in which we collected all patients followed for renal small vessels vasculitis during a period of three years from April 2009 to April 2012 in nephrology department at Hassan II university hospital of Fez.

Results: there are 30 cases of renal vasculitis : twelve cases of Wegener's granulomatosis, seven cases of microscopic polyangiitis, two cases of Churg-Strauss syndrome, four cases of Goodpasture's syndrome, three cases of rheumatoid purpura and two cases of essential mixed cryoglobulinémie. The average age of our patients was 46.5 ± 16.17 years, with extremes ranging from 23 years to 76 years. We report a female predominance with a sex-ratio of 0.67. The main reason for hospitalization was renal failure with mean serum creatinine of $72.4 \text{ mg/l} \pm 49.1 \text{ mg/l}$. Edematous syndrome was noted in 53.3% of patients, high blood pressure in 56.7% of cases, oligo-anuria in 36.6% of cases, active urinary sediment in all patients. ANCA were positive in 63.3% of cases. Renal biopsy showed a pauci-immune glomerulonephritis in 70% of patients. All patients were treated according to EULAR protocol involving a combination of steroids and immunosuppressive agents. The dialysis was reported in six patients. After a year of treatment, remission was noted in 26.6%, relapse in 13.3%, ESRD in 30% and death in 26.6% of patients. Univariate analysis showed that hypertension and complete fibrosis in

glomeruli are related to deaths, while the use of hemodialysis was significantly associated with non-remission of the disease.

Conclusion: At the end of this study, we conclude that renal vasculitis has a bad prognosis with a mortality rate of 26.6%. Early diagnosis and prompt treatment are the only ways for a better prognosis.

ملخص

ان التهاب الاجهزة الوعائية هي مجموعة من الاضطرابات التي تتميز بالتهابات الجدار الوعاء الدموي. الكلى هي واحدة من الأهداف للعديد من أشكال التهاب الأوعية الدموية، وخصوصا تلك التي تؤثر على الأوعية الدموية الصغيرة اذ تشكل عامل التنذير الخطير.

ويتمثل الهدف من عملنا في وصف الجوانب الوبائية، السريرية، البيولوجية، النسيجية، العلاجية والتطورية، الى جانب استخلاص العوامل المرتبطة بالوفاة والعوامل ذات صلة بعدم الشفاء.

الاساليب: دراسة بأثر رجعي أجريت على جميع مرضى التهاب الأوعية الدموية الصغيرة المتبعة في قسم علاج امراض الكلى بالمركز الاستشفائي الحسن الثاني بفاس خلال فترة ثلاث سنوات من أبريل 2009 إلى أبريل 2012

النتائج : هناك 30 حالة من التهاب الأوعية الدموية الكلوية مقسمة كما يلي : اثنا عشر حالات حبيبي فيجنر، والتهاب الأوعية المجهرية سبع حالات وحالتين من متلازمة شيرغ ستروس ، أربع حالات متلازمة غود باستشار، ثلاث حالات فرقرية المفاصل واثنين حالة من الكريوغلوبولين الدموية المختلطة الأساسية. غالبية المرضى إناث، مع معدل الذكور على الإناث 0,6، وكان متوسط عمر المرضى $46,5 \pm 16,17$ مع تراوح النقيضين بين 23 و76 سنة. كان سبب الاستشفاء هو: الفشل الكلوي مع ارتفاع نسبة كرياتينين المصل قدره $72,4 \pm 49,16$. المتلازمة الأودية عند 53,3% من المرضى، ارتفاع ضغط الدم في 56,7% من الحالات، نسبة انخفاض وانقطاع البول في 36,3% من الحالات، مع وجود الرواسب البولية النشطة عند جميع المرضى. مضادات أجسام سيتوبلازم الخلايا المحايدة عند 63,3% من المرضى. وظهرت الخزعة الكلوية إلتهاب كبيبات الكلي خارج الشعيرات دون ترسب في 70% من الحالات. كان علاج المرض بنفس الطريقة التي تركز على الجمع بين الكوريتزونات والسيكلوفوسفاميد. وقد استوجب 16 مريضا التصفية الدموية. وبعد سنة من العلاج كانت النتائج كما يلي: شفي 26,6% من المرضى، وعاد المرض ل 13,3%، وتقدم القصور الكلوي عند 30% إلى مرحلته النهائية. بينما تم تسجيل حالات الموت بنسبة 26,6% . وبناء على تحليل المتغيرات خلصنا إلى أن ارتفاع ضغط الدم، ووجود كبيبات الكلي المتصلبة، يعتبران بمثابة مؤشرين ينبئان بالموت. بينما يعد اللجوء إلى تصفية الدم عاملا مرتبطا بعدم الشفاء من المرض.

:استنادا إلى نتائج هذا العمل، نخلص إلى أن الإصابة بالتهاب الأوعية الدموية الكلوية يعد عاملا خطيرا في أمراض التهاب الأجهزة الوعائية، بمعدل وفيات مرتفع بلغ 6, 26%. وتظل السبل الوحيدة الناجعة والكفيلة بالتكهن بأفضل الآمال في الشفاء هي التشخيص المبكر والعلاج المستعجل.

BIBLIOGRAPHIE

1. Watts RA, Scott DG. Epidemiology of systemic vasculitis. Semin Arthritis Rheum 1995; 25: 28-34.
2. Pagnoux C, Seror R, Puéchal X, Vascularites systémiques : critères de classification ; scores d'activité et scores pronostiques. Revue du rhumatisme monographique 2010; 77: 121-127
3. DROZ A. Classification des vascularites rénales et principales caractéristiques anatomo-clinique. Médecine thérapeutique 2000; 6: 559-565
4. MEYER O. Aspects cliniques et pratiques des vascularites Proportion d'un arbre décisionnel pour le praticien O. MEYER. Service de Rhumatologie Hôpital Bichat. www.rhumatologie-bichat.com/vascularites.htm
5. Guivellein L, Pagnoux C, Guilpain P. Classification des vascularites systémiques. Presse médicale 2007; 36: 845-53
6. Puéchal X. Vascularites associées aux anticorps anti cytoplasme des polynucléaires. Revue du rhumatisme 2007; 74:824- 832
7. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis et Rheumatism 2012;1: 2-38
8. Merlin E, Stéphan JL. Classification des vascularites chez l'enfant. Revue de rhumatisme monographique 2012; 79:12-19

9. Essaadouni L. Les critères diagnostiques de la maladie de Takayasu. La revue de médecine interne 2009;30 :255-257
10. Quémeneur T, Hachula E, Lambert M, et al. Maladie de Takayasu. Presse médicale 2006;35:847- 856
11. Mirault T, Emmerich J. Maladie de Takayasu, Comment la prendre en charge ?. Presse médicale 2012; 41: 975- 985
12. Arend WP, Michel BA, Blach DA, et al. The American college of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. Arthritis Rheumatology 1990; 30:1129- 34
13. Fiessinger JN. Maladies rares des vaisseaux (Maladie de Takayasu). STV2 Mars 2000;12 :174- 178
14. Guillevin L, Mahr A, Cohen P. Les vascularites nécrosantes systémiques : classification et stratégies actuelles de traitement. La revue de médecine interne 2003; 24 :172- 182
15. Korzets Z, Barenboim E, Bernheim J, Mekori Y. mesangioproliferative glomerulonephritis, anti phospholipid antibodies, anti Takayasu's arteritis is there a link? .Nephrol Dial Transplant 1998; 13: 991- 993.
16. Chrif M, Goucha R, Kearoud H, et al. atteinte rénale au cours de la maladie de Takayasu: à propos de trois patients. La revue de médecine interne 2009; 30: 394-396

17. Recommandations KADIGO 2012
18. Salvrani C, Contini F, Hunder GG. polymyalgiarheumato and giant-cell arteritis. Lancet 2008; 372: 234- 45.
19. Letonturier P. L'arteritete temporale des sujets âgés, toujours maladie vadette. Presse médicale 2004; 33 :31- 32.
20. Hatron P-Y, Lombert M. La maladie de Horton. Medecine nucléaire 2009; 33: 505- 507
21. Calamia KT, HunderGG. Giant cell arteritis (temporal arteritis) presenting as fever of undetermined origin. ArteritisRheum1981; 24: 1414
22. Evan J M, Bowles C, Bjornsson JJ, Mullany CJ, Hunder GG. Thoracic aortic aneurysm and rupture in giant cell arteritis: A descriptive study of 41 cases. ArtheritisRheum1994; 37: 1539
23. Gil H, Mauny F, Meaux-Ruault N. Usefulness of antineutrophilcytoplasmic antibodies in giant cell arteritis. Ann intern med 2008; 29:780-784.
24. Masson C. Approche thérapeutique de la vascularite à cellule géant (maladie de Horton). Revue du Rhumatisme 2011; 78 : 15- 22.
25. Jover J A, Hernandez-Gracia C, Morado IC, Vargas E, Banares A, Fernandez-Gutierrez B. combined treatment of giant-cell artheritis with methotrexate and prednisone. Ann Intern Med 2000; 134: 106.

26. Guillevin L, Cohen P. Periarterite noueuse ; caractéristique clinique, pronostic et thérapeutiques. Ann Med Intern 2000; 151: 184-192
27. Dautre M.S, Barettes, Francès C. vascularites cutanée et cutané systémique. EMC-Dermatologie cosmétologie 2004; 1: 29-58
28. Guillevin L. comment traiter une vascularite nécrosante. Presse médicale 2012; 41: 1024-1030
29. Guillevin L, Lhot F. Treatment of polyarthritis nodosa and microscopic polyangiitis- Arthritis Rheum 1998; 41: 2100-2105
30. Coben P, Guillevin L. vascularites associés aux infections virales. Presse Medecale 2004; 33: 1371-84
31. Mousset-Rouvière C, Garaix F, Bruno D. rein et vascularire chez l'enfant. Archive de pediatrie 2009; 16: 529-531
32. Newberger J W, Takahashi M, Gerber M A ; et al. Diagnosis treatment and long term management of Kawasaki Disease in the young American Heart Association. Pediatrics 2004; 114: 1708-33
33. Bajolle F, Laux D. Maladie de Kawasaki : ce qu'il faut savoir. Archive de pédiatrie. Novembre 2012; 19: 1264-1268
34. Piram M, Koné-Paut I. Maladie de Kawasaki : quoi de neuf en 2012. Archive de pédiatrie 2012; 19: 1012-1014

35. American Heart Association Committee on Rheumatic fever, endocarditis and Kawasaki disease. Diagnostic guidelines for Kawasaki's disease. *Am J Dis Child* 1990;144:1218.
36. Bourillon A. la maladie de Kawasaki sous toutes ses facettes. *Archives de pédiatrie* 2008; 15 : 825-828
37. Canveau D, Guillard J, Mahrenberger M, Paurrat J. manifestation rénales des vascularites systémiques. *La revue du praticien* 2008; 58: 499-506
38. Mahr A, Guillevin L, Poissonet M, Aymé S. Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate. *Arthritis Rheum* 2004;51:92-9
39. Stone JH, Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial Research Group. Limited versus severe Wegener's granulomatosis: baseline data on patients in the Wegener's granulomatosis etanercept trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:2299-309
40. Karras A, Guiard E, Lévi C, Thervet E. Granulomatose avec polyangéite (granulomatose de Wegener). *La Presse Médicale* 2012; 41 :1014-1023
41. Pagnoux C, Guilpain P, Guillevin L. polyangéite microscopique. *La Presse Médicale* 2007; 36: 895-901
42. Guillevin L. la granulomatose éosinophilique avec poly angéite (syndrome de churg et strauss). *La Presse Médicale* 2012;41: 1004-1013

43. Guillevin P, Chanseaud Y, Tamby M-C, et al. pathogénie des vascularites systémiques primitives (I) : vascularites ANCA-positives. Presse Médicale 2005 ; 34 : 1013-22
44. Mouthon L, Millet A, Régent A, Pedergoli-Ribeil M, Witko-Sarsat V. physiopathologie des vascularites ANCA-positives: La Presse Médicale 2012; 41:996-1003
45. Guillevin L. la découverte des ANCA : une avancée majeure pour la prise en charge des vascularites ; dessiner thématique : vascularites nécrosantes systémiques associées aux ANCA. Presse Médicale 2007; 36 : 843-844
46. Lahlou M, Bono W. Les vascularites systémiques. Thèse n° : 49-08 : Faculté de Médecine et de Pharmacie Fès 2008; 23-28
47. Guilpain P, Maldini C, Guillevin L. Role pathogène des anticorps antimyéloperoxydase. La revue de médecine interne 2011; 32: 411-415
48. Savape CO. ANCA associated renal vasculitis. Kidney-Int 2001; 60 : 1614-27
49. Puéchal X. Vascularites associées aux anticorps anti cytoplasme des polynucléaires. Revue du rhumatisme 2007; 74 :824- 832
50. Pierre-Yves Brillet, Michel Brauner. Imagerie pulmonaire dans les vascularites associées aux ANCA. Presse médicale 2007; 36 : 907-912

51. Jenette JC, Falk PJ. Vascularite des petits vaisseaux. N Engl J Med 1997; 337 : 1512-1523
52. O'calloghan CA. Manifestation rénales des maladies systémiques : auto-immédiagnostic et traitement. Néphrologie et thérapeutique 2006; 2:140-151
53. Leufaceur C, Nochy D, Bariety J. Biopsie rénale : techniques de prélèvement, contre-indication, complication. Néphrologie et thérapeutique 2009 ; 5 : 331-339
54. Vanhille P, Vrigneauld L, Quéméneur T. Vascularites rénales associées aux ANCA, Dossier thématique : maladies rénales. Presse médicale 2012 ; 41: 247-253
55. Haute Autorité de Santé (HAS). Vascularites nécrosantes systémiques : protocole nationale de diagnostic et de soins (PNDS).Guide : affection de longue durée (ALD 21). Novembre 2007 http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_608145/ald-n-21-vascularites-necrosantes-systemiques
56. Borden AE, ferrario F, Hagen EC: classification histopathologique des glomerulonéphrites à ANCA. J Am Soc Nephrol2010 ; 21 : 1628-36
57. Falk RJ, Gross WL, Guillevin L, et al. Granulomatosiswith polyangiitis (Wegener's) :an alternative name for Wegener's granulomatosis. J Am Socnephrol2011; 22 : 587-8

58. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis W et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992;116:488-98.
59. Tarabishy A, Schult M, Papaliodis GN, Haffman G.S. Wegener's granulomatosis : clinical manifestations, differentiation diagnosis, and Management of ocular and systemic disease. *Survey of ophthalmology* 2010 ; 55 : 429-444
60. Pagnoux C, Teixeira L. Granulomatose de Wegener, dossier thématique : vascularites nécrosantes systémiques associées aux ANCA. *Presse médicale* 2007 ; 36 :860-74
61. Westman KW, Selga D, Bygren P, et al. Clinical evaluation of a capture Elisa for detection of proteinase-3 antineutrophil cytoplasmic antibody. *Kidney Int* 1998;53:1230-6
62. Esnault VRL, Moreau A, Test A, Besnier D. Glomerulonephrites extracapillaires : Expertise médicale continue en néphrologie. *Néphrologie et thérapeutique* 2006 ; 2 :446-460
63. Zauner I, Bach D, Braun N, et al. Predictive value of initial histology and effect of plasmapheresis on long-term prognosis of rapidly progressive glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 28-35.
64. Homma S, Matsushita H, Nakata K. Pulmonary fibrosis in myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Respirology* 2004; 9: 190-6.

65. Guillevin L, Durand-Gasselin B, et al. Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 421-30.
66. Guillevin L. la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (syndrome de Churg et Strauss). *Presse médicale* 2012 ; 41 : 1004-1013
67. Sable-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med* 2005;143:632-8.
68. Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrousse B, Casassus P. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term followup of 96 patients. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:26-37
69. Guillevin L, Dunogue B. Definition of eosinophilia in Churg-Strauss syndrome. *Presse Med* 2011; 40:224-5.
70. Jayne DR, Gaskin, Rasmussen, et al. Essai randomisée de l'échange de plasma ou de fortes doses de méthylprednisolone comme traitement d'appoint pour une vascularite rénale sévère. *J Am Soc néphrol* 2007 ; 18:2180-2188
71. Pierre JH, Merkel PA. Le rituximab par rapport au cyclophosphamide pour une vascularite associée aux ANCA. *N Engl J Med* 2010; 363:221-232
72. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2008; 359:2790-2803

73. Robert D, Collins MD. DrGoodpasture: "I was not aware of such a connection between lung and kidney disease". *Annals of diagnostic pathology* 2010; 14: 194-198
74. Tobias L, Heeman U. Anti-glomerular basement membrane antibody disease: A rare autoimmune disorder affecting the kidney and the lung. *Autoimmunity reviews* 2012; 12: 169-173
75. Hudson BG, Tryggvason K, Eric G et al. Alport's syndrome, Goodpasture's syndrome and type IV collagen. *N Engl J Med* 2003; 348: 2543-2556
76. Klutch DC, Rees AJ. Anti-glomerular basement membrane disease. *J Am SocNephrol* 1999; 10: 2446-2453
77. Esnault LM, Morceau A, Testa A, Besnier D. Glomérulonephriteextracapillaire. *Néphrologie and Thérapeutique* 2006; 2 :446-460
78. Nochy D, Lefaucheur C, Bariety J. Biopsie rénale : les différentes techniques, *Néphrologie & Thérapeutique* 2009; 5, 314—330.
79. Tracllet J, Lazrak R, Cardier JF, Cottin V. Hémorragie intra-alvéolaire. *La revue de médecine interne* 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2012.08.002>
80. Beauvillard D, Ségalen I, Leroyer C, et al. Anticorps anti membrane basale glomérulaire et syndrome de goodpasture. *Immuno-analyse et biologie spécialisée* 2011 ; 26 :60-67

81. Sanchez AP, Ward DM. Therapeutic apheresis for renal disorders. *Semin dial* 2012; 25:119-131
82. Recommendation KADIGO 2012
83. Zhao J, JiaXY, Cui Z. clinical features and outcome of antiglomerular basement membrane disease in older patients. *An J Kidney Dis* 2011; 57: 575-582
84. Pillebout E, Nochy D, Thervet E. purpuras rhumatoïde. *Nephrology et thérapeutique* 2009;5 :663-675
85. Rousset RC, Garaix F, Cailliez M, et al. Rein et vascularite chez l'enfant. Maladie systémique et inflammatoire. *Archive de pédiatrie* 2009; 16 : 529-531
86. Rostoker G. Schonlein-Henochpurpura in children and adults: diagnosis, pathophysiology and management. *BioDrugs* 2000;15:99—138
87. Berbi P. Purpuras. *EMC-dermatologie cosmétologie* 2005; 2 : 189-203
88. Cachat P, Fouilhax A, Souillet AI, David L. purpuras rhumatoïde. *Encyclopédie médico-chirurgicale, pédiatrie*, 4-078-T-10, 2000, 7p
89. Pillebout E, Thervet E, Hill G, Alberti C, Vanhille P, Nochy D. Henoch-Schonleinpurpura in adults: outcome and prognostic factors. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1271—8.

90. Chang WL, Yang YH, Lin YT, Chiang BL. Gastrointestinal manifestations in Henoch-Schonleinpurpura: a review of 261 patients. *Acta Paediatr* 2004;93:1427—31.
91. Niaudet P, Habib R. Schonlein-Henochpurpura nephritis: prognostic factors and therapy. *Ann Med Interne (Paris)* 1994;145:577—80.
92. JBG Rieu P, Noel LH. Henoch-Schonlein nephritis in children and adults. Morphological features and clinicopathological correlations. *Ann Med Interne (Paris)* 1999;150:151—9.
93. Heaton JM, Turner DR, Cameron JS. Localization of glomerular "deposits" in Henoch-Schonlein nephritis. *Histopathology* 1977;1:93—104
94. Cacoub P, Sène D, Saadoun D. les cryoglobulinémie. *La revue de médecine interne* 2008; 29 : 200-208
95. EULAR recommendations for the Management of Primary Small and Medium Vessel Vasculitis/PNDS des vascularites nécrosantes systémiques - Novembre 2007 (mise à jour le 13 mai 2007)
96. Agard C, Mouthon L, Mahr A, Guillevin L. Microscopic polyangiitis and polyarteritis nodosa: how and when do they start. *Arthritis Rheum* 2003;49:709-15
97. Chedadia K, Souiria M, Hajjia S. atteinte rénale au cours des vascularites. *Néphrologie et thérapeutique* 2009; 5 :415-416

98. Esqalli I, Laouad I, Essaadouni I. rein et vascularite: Prévalence et prognostic. Thèse N°45/12 faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech ; 2012.
99. Bejia S, Jaffala D, Raisa L. l'atteinte rénale au cours des vascularites. Nephrologie et thérapeutique 2009;5: 414-415
100. Jennette JC, Falk, RJ. Smallvesselvasculitis. N Engl J Med1997;337:1512-23
101. Ronco P. Atteintes rénales des angéites nécrosantes. Rev Med Interne 1989; 10 : 227-34.
102. Stegeman CA. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) levels directed against proteinase-3 and myeloperoxidase are helpful in predicting disease relapse in ANCA-associated small-vessel vasculitis. Nephrol Dial Transplant 2002;17:2077-80
103. Hauer HA, Bajema IM, van Houwelingen HC, et al. Renal histology in ANCA-associated vasculitis: differences between diagnostic and serologic sub-groups. Kidney Int 2002; 61: 80-89
104. Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, Tervaert JW, Feighery C, Gregor J. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Arthritis Rheum 2005; 52: 2461-9

105. Groot K, Jayne D, Tesar V et al. For the European Vasculitis Study Group European, Multicenter Randomised Controlled Trial of Daily Oral Versus Pulse Cyclophosphamide for Induction of Remission in ANCAAssociated Systemic Vasculitis. *J Am SocNephrol* 2005; 16: 7A
106. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N. On behalf of the EuropeanVasculitis Study Group. Randomized trial of plasma exchange or highdosagemethylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am SocNephrol* 2007; 18: 2180-8
107. Stasi R, Stipa E, Del Poeta G, Amadori S, Newland AC, Provan D. Long-term observation of patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with rituximab. *Rheumatology* 2006; 45: 1432-6
108. Bartolucci P, Ramanoelina J, Cohen P, et al. Efficacy of the anti TNF α antibody infliximabagainst refractory systemic vasculitides an open pilot study on 100 patients. *Rheumatlogy (Oxford)* 2002; 41: 1126-32
109. Neumann I, Kain R, Regele H, et al. Histological and clinical predictors of early and late renal outcome in ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:96
110. Hauer HA, Wolterbeek R, Jayne DR, et al. For the European Vasculitis Study Group (EUVAS). Chances of Renal Recovery for Dialysis-Dependent ANCA-AssociatedGlomerulonephritis. *J Am SocNephrol* 2007; 18: 2189-97

ANNEXE

FICHE D'EXPLOITATION

Les atteintes rénales au cours des vascularites

Identité

N° du

dossier :.....

Nom /prénom du patient :

N°du téléphone :

Age :

Sexe : M F

Origine :

Profession :

ATCD : suivie pour pathologie : non oui

Uro-néphrologique

Endocrinienne

Cardiologique

ORL

Pleuro-pulmonaire

Gynéco-obstétriques :

Autres :.....

Habitudes toxiques :

Tabagisme non passif actif

(quantité :.....p /an durée :.....)

Cannabisme non oui occasionnel

Alcoolisme non oui occasionnel

Autres :

.....

Prise médicamenteuse : non oui

Classe

Durée

ATCD familiaux :

.....

Admission au service via :

Urgences consultation

autres :.....

Motif d'hospitalisation :

.....

La

symptomatologie initiale :

Début remonte à

Signes fonctionnels :

.....

.....

.....

.....

Evolution.....

.....

.....

1ere consultation : généraliste spécialiste

CAT :

.....
.....
.....

Données de l'examen à l'admission :

Etat général : conscience : TA :

FC :b/mn FR :c /mn T° : Poids :kg

Diurèse : OMI:..... BU: P H L N

Examen des appareils:

Manifestation dermatologique :

Manifestations pleuro-pulmonaire :

Manifestation cardio-vasculaire:

Manifestation digestives :

Manifestation ostéo-articulaire :

Manifestation ORL :

Manifestation neurologiques :

Manifestation ophtalmologiques :

Données biologiques :

Ionogramme sanguin :

NFS

bilan inflammatoire

Bilan immunologique :

Sérologies virales :

Autres :

Radiologie :

Échographie rénale : normale pathologique

.....
..... Rx

thoracique : normal pathologique

.....
.....

Autre investigation :

Histologie

Microscopie optique :

.....
.....
.....
.....

immunofluorescence.....
.....

Diagnostic retenu :

.....

Traitement prescrit

Traitement symptomatique :

Traitement spécifique :

Phase d'induction :

Phase d'entretien :

Traitement adjuvant :

Echanges plasmatiques : oui non

Hémodialyse : non oui (combien ?)

Durée d'hospitalisation :

Sortie :

Ordinaire transfert (.....)

SCAM décès

Suivie :

Régulier interrompu

Evolution à 6 mois

Clinique :

Signes rénaux :

Signes extra-rénaux :

Biologie :

Rémission complète rémission partielle échec

Maladie résistante décès

Complications non oui (si oui lesquelles :.....)

Evolution à 1an:

.....
.....
.....
.....
.....
.....

Remarque :

.....
.....
.....