



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT



Année : 2023

N : MS079/23

MEMOIRE

Mémoire en vue de l'obtention du
Diplôme National de Spécialité en Néphrologie

Atteintes rénales au cours de la sarcoïdose

Présenté par

Dr. Safae BOUGHLALA

Sous la direction du

Pr. Loubna BENAMAR

Année universitaire 2022 – 2023

Remerciements

A TOUS MES MAÎTRES

Vous me faites un grand honneur en acceptant de juger ce travail.

C'est un véritable honneur de compter parmi vos étudiants et d'avoir bénéficié de votre enseignement et votre expertise. J'espère être à la hauteur de votre confiance.

Veillez, Chers professeurs, trouver dans ce travail l'expression de mon éternelle reconnaissance et ma profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.

Liste des abréviations

IRC	: Insuffisance rénale chronique
DFG	: Débit de filtration glomérulaire
MDRD	: Modification of Diet in Renal Disease
CRP	: Protéine C Réactive
ECA	: Enzyme de conversion de la transferrine
OMI	: Œdème des membres inférieurs

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Profil rénal à l'admission	8
Tableau 2 : Paramètres biologiques à l'admission	11
Tableau 3 : Facteurs prédictifs de l'évolution vers une IRC au cours de la sarcoïdose en analyse univariée	13
Tableau 4 : Analyse des facteurs en analyse multivariée (régression logistique binaire).....	14

Liste des figures :

Figure 1 :Sarcoïdose. Atteinte interstitielle sous forme d'un foyer de fibrose (flèche) et atrophie tubulaire. Coloration rouge congo.....	9
Figure 2 : Sarcoïdose. Atteinte interstitielle sous forme d'un foyer de fibrose (flèche) et atrophie tubulaire. Coloration Hématoxyline éosine.....	10
Figure 3 : Sarcoïdose. Glomérule scléreux (flèche), en haut foyer interstitiel inflammatoire avec microcalcification basophile. Coloration Hématoxyline éosine	10
Figure 4 : Sarcoïdose. Microcalcification basophile interstitielle entourée par une réaction inflammatoire à cellule géantes à type de corps étranger. Coloration Hématoxyline éosine...	10
Figure 5 : Atteintes extra-rénales de la sarcoïdose.....	12

PLAN

INTRODUCTION.....	1
MATERIEL ET METHODES	3
RESULTATS	7
DISCUSSION	15
CONCLUSION	20
RESUMES	22
REFERENCES.....	26

INTRODUCTION

Introduction :

La sarcoïdose ou la maladie de Besnier-Boeck-Shaumann (BBS) est une granulomatose systémique d'étiologie inconnue. Elle résulte d'une réaction immunitaire exagérée à un ou plusieurs antigènes, possiblement déclenchée par des facteurs environnementaux chez des sujets prédisposés génétiquement [1,2]. Elle se caractérise sur le plan histologique par la présence de lésions granulomateuses non caséuses dans les organes atteints [3].

La sarcoïdose se manifeste le plus souvent par une atteinte médiastino-pulmonaire mais elle peut atteindre d'autres organes comme le cœur, la peau, les yeux, le rein et le système nerveux.

Les manifestations rénales sont multiples, pouvant compliquer une sarcoïdose connue ou être révélatrices de la maladie [4]. Cette atteinte rénale est rare [5], mais elle est redoutable car elle peut évoluer vers une insuffisance rénale chronique (IRC) en cas de retard diagnostique ou thérapeutique.

Les objectifs de notre travail sont :

- Décrire les caractéristiques épidémiologiques, clinico-biologiques, histologiques et thérapeutiques des patients ayant une sarcoïdose rénale.
- Préciser leurs profils évolutifs.
- Etudier les facteurs de progression vers l'IRC.

MATERIEL ET METHODES

Matériel et méthodes :

a) Recueil des données :

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive et monocentrique, menée au service de Néphrologie du CHU Ibn Sina de Rabat, sur une période de 14 ans s'étalant entre janvier 2009 et décembre 2022.

Nous avons inclus dans cette étude, les patients ayant une sarcoïdose connue avec atteinte rénale à type d'insuffisance rénale définie par un débit de filtration glomérulaire < 60ml/min/1.73m² et/ou un sédiment urinaire actif et/ou une protéinurie positive, et les patients ayant une biopsie rénale révélatrice de la sarcoïdose lors d'un bilan de maladie rénale.

Nous avons exclu de cette étude les patients ayant une sarcoïdose mais dont l'atteinte rénale est secondaire à une autre pathologie (néphropathie diabétique, néphroangiosclérose...), et les patients ayant une autre granulomatose (tuberculose, vascularites pauci-immunes, histoplasmose et bérylliose).

Nous avons analysé les dossiers des patients admis au service de Néphrologie durant la période de l'étude, ainsi nous avons relevé l'âge, le sexe et l'antécédent de sarcoïdose.

Nous avons noté les paramètres de l'examen clinique à l'admission comprenant la tension artérielle, la température, le poids, les œdèmes des membres inférieurs (OMI) et la diurèse de 24 heures.

Sur le plan biologique, nous avons relevé la créatininémie (mg/l) avec estimation du débit de filtration glomérulaire en mL/min/1,73m² selon la formule MDRD (Modification of diet in renal disease), la protéinurie de 24 heures, le sédiment urinaire, l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), la calcémie, le taux de leucocytes, le taux de lymphocytes et la protéine C réactive (CRP).

Les différentes anomalies biologiques ont été définies selon les normes de référence du laboratoire, ainsi :

- Une insuffisance rénale aigue est définie par une filtration glomérulaire < 60ml/min/1.73m²
- Une protéinurie de 24 heures positive est définie par une valeur supérieure à 0,3g/j

- Un sédiment urinaire actif est défini par une leucocyturie supérieure à 10/champs et/ou une hématurie supérieure à 10/champs
- L'ECA élevée est définie par un taux supérieur à 100 UI/l
- Une hypercalcémie est définie par un taux de calcium supérieur à 100 mg/l
- Une protéine C réactive (CRP) élevée est définie par un taux supérieur à 5 mg/l
- Une hyperleucocytose est définie par un taux de globules blancs (GB) supérieur à 10000 éléments/ml
- Une lymphopénie est définie par un taux de lymphocytes inférieur à 1000 éléments/ml

Nous avons également relevé les données radiologiques notamment de l'échographie rénale en précisant la taille des reins, leur la différenciation et l'existence d'un calcul urinaire.

Sur le plan histologique, nous avons recueilli les résultats des biopsies des différents organes, à savoir le rein, les glandes salivaires et les adénopathies.

Concernant le traitement, nous avons relevé les protocoles thérapeutiques en précisant la voie d'administration, la posologie et la durée du traitement.

Pour déterminer les facteurs de progression vers l'IRC, après traitement, nous avons identifié deux groupes de patients :

- - Le groupe A : représente les patients avec fonction rénale normale (DFG \geq 60 ml/min).
- - Le groupe B : représente les patients ayant développé une IRC (DFG < 60 ml/min).

Nous avons comparé les deux groupes de patients. Cette analyse avait intéressé les facteurs de risque, tels que l'âge et le sexe, l'antécédent de sarcoïdose, l'atteinte multiviscérale, l'histologie rénale notamment l'existence d'un granulome ou d'une glomérulopathie associée et le pourcentage de la fibrose, la corticothérapie avec ses modalités et sa durée totale.

b) Etude Statistique

La saisie et l'analyse des données sont réalisées en utilisant le logiciel SPSS 21 (Statistical Package for the Social Sciences).

Les variables qualitatives ont été exprimées en effectifs et pourcentages et les variables quantitatives ont été exprimées soit en moyennes \pm écarts-types, soit en médianes avec les intervalles interquartiles.

Les comparaisons des proportions ont été faites à l'aide des tests de Chi² et T student et l'étude des facteurs associés à une évolution vers l'IRC a été réalisée selon un modèle de régression logistique binaire en analyse uni puis multivariée. Une valeur de $p \leq 0.05$ a été considérée comme statistiquement significative.

RESULTATS

Résultats :

Sur une période de 14 ans, 17 patients présentant une atteinte rénale associée à la sarcoïdose. L'âge moyen est de 45 ± 14.7 ans avec des extrêmes allant de 22 à 71 ans, et un Sex-ratio de 0,4.

a) Données liées à l'atteinte rénale :

L'examen clinique à l'admission a objectivé une hypertension artérielle chez 17% des patients et des œdèmes des membres inférieurs chez 17%. Deux patients ont présenté une oligo-anurie, tandis que le reste des patients ont gardé une diurèse conservée.

L'atteinte rénale était révélatrice de la sarcoïdose dans 76% des cas, alors que dans 24% des cas elle est apparue 8 ans en moyen après diagnostic de la sarcoïdose.

Cette atteinte est représentée essentiellement par une insuffisance rénale retrouvée chez 88% des patients; en stade III, IV et V dans respectivement 29.4%, 23.5% et 35.2% des cas. La protéinurie était positive dans 76.5% des cas, avec un taux médian à 0.7g/j [0.35-1.69], une hématurie microscopique est observée dans 41% des cas et 59% des patients avaient une leucocyturie, sans infection urinaire associée. Le profil rénal à l'admission est résumé dans le tableau 1.

Tableau 1 : Profil rénal à l'admission

Variables	n= 17
Créatinine^a (mg/l)	29 [18-69]
Clairance créatinine^a (ml/min/1.73m²)	22 [6.8-37]
Protéinurie^a (g/24h)	0.7 [0,35-1,69]
Leucocyturie^a (élt/mm³)	16 [4-58]
Hématurie^a (élt/mm³)	5 [1-18]

^a : Exprimé en médiane [quartiles]

L'échographie abdominale était systématique chez tous les patients, montrant des reins de taille normale et bien différenciés chez 15 patients (88%), tandis que 2 patients avaient des reins de néphropathie chronique. Nous avons noté la présence des lithiases rénales non obstructive chez 2 patients.

La biopsie rénale a été réalisée chez 88% des patients (n= 15) objectivant une néphropathie tubulo-interstitielle chronique dans toutes les biopsies, avec mise en évidence de granulome épithélioïde et giganto-cellulaire sans nécrose caséuse dans 46% des cas (n=7). La fibrose tubulo-interstitielle a été retrouvée chez 80% des patients, estimée à moins de 50% chez 66% des patients et à plus de 50% de fibrose dans 34 % des cas. (Figures 2-3-4-5)

Une atteinte glomérulaire associée a été retrouvée chez 2 patients à type d'une hyalinose segmentaire et focale.

Nous avons réalisé La biopsie d'autres organes chez 7 patients (41%), dont 2 patients avaient des reins de petites tailles qui contre indiquent la biopsie rénale, confirmant ainsi le diagnostic de la sarcoïdose, avec :

- Une biopsie des glandes salivaires chez 6 patients, montrant une sialadénite granulomateuse
- Une biopsie bronchique chez 2 patients, montrant un remaniement inflammatoire granulomateux épithélioïde et giganto-cellulaire sans nécrose caséuse.

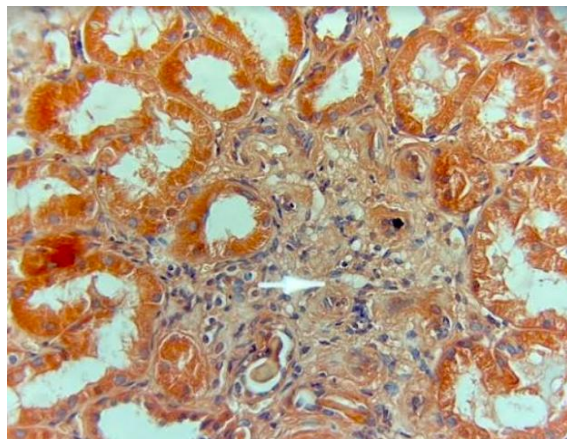


Figure 1 :Sarcoïdose. Atteinte interstitielle sous forme d'un foyer de fibrose (flèche) et atrophie tubulaire. Coloration rouge congo

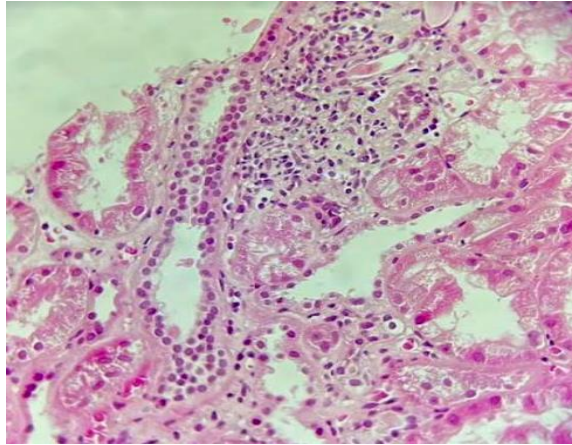


Figure 2 : Sarcoïdose. Atteinte interstitielle sous forme d'un foyer de fibrose (flèche) et atrophie tubulaire. Coloration Hématoxyline éosine

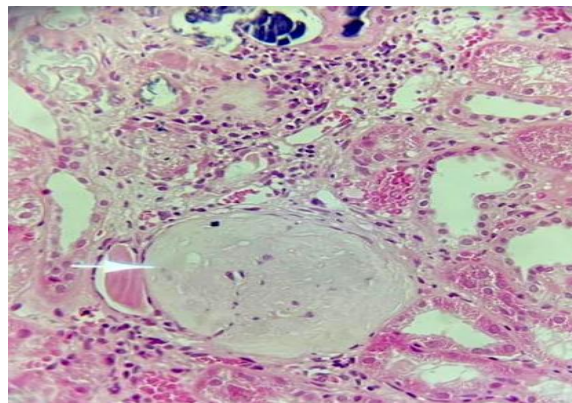


Figure 3 : Sarcoïdose. Glomérule scléreux (flèche), en haut foyer interstitiel inflammatoire avec microcalcification basophile. Coloration Hématoxyline éosine

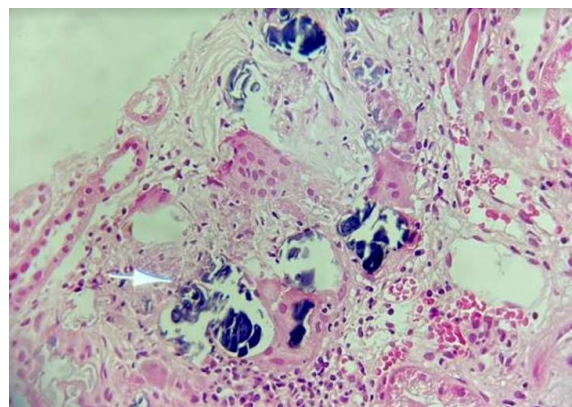


Figure 4 : Sarcoïdose. Microcalcification basophile interstitielle entourée par une réaction inflammatoire à cellule géantes à type de corps étranger. Coloration Hématoxyline éosine

b) Données liées à la sarcoïdose :

Nous avons noté la présence des signes généraux dans 59% des cas avec un amaigrissement chez 41% des patients et une fièvre dans 23% des cas.

Sur le plan biologique, l'ECA était élevée dans 12% des cas, l'hypercalcémie est retrouvée chez 18% des patients, l'hyperleucocytose, sans infections associée, est retrouvée chez 23.5% des patients de l'étude alors que la lymphopénie a été objectivée chez 29.4% d'entre eux.

La CRP était élevée chez 64.7 % des patients, avec un taux médian à 14 mg/l [2.9-28.5]. (Tableau 2)

Tableau 2 : Paramètres biologiques à l'admission

Variables	(n=17)
ECA ^a (UI/l)	57 [37-102]
Calcémie ^a (mg/l)	91 [85-96]
GB ^a (élt/mm³)	7020 [5370-10130]
PNN ^a (élt/mm³)	5092 [3483-7795]
Lymphocytes ^a (élt/mm³)	1050 [885-1500]
CRP ^a (mg/l)	14 [3-28.5]

^a : Exprimé en médiane [quartiles]

Nous avons noté une atteinte extra-rénale de sarcoïdose dans 94% des cas, essentiellement pulmonaire et ganglionnaire, la figure 5 illustre les différentes localisations extra rénales de la sarcoïdose. Une atteinte multiviscérale (≥ 3 organes) a été noté chez 53 % des patients.

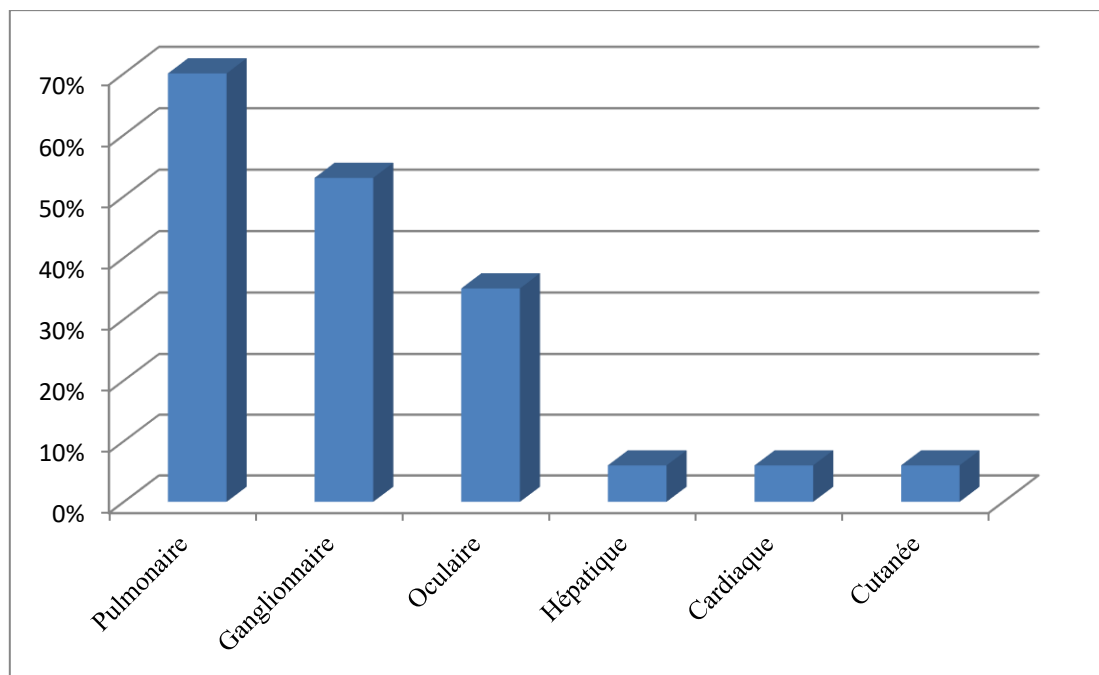


Figure 5 : Atteintes extra-rénales de la sarcoïdose

c) Sur le plan thérapeutique :

La corticothérapie a été prescrite chez 88% des patients (n=15), sous deux modalités :

- Un bolus de méthylprednisolone injectable, de 500 à 1000 mg/j pendant 3 jours, relayé par prednisone à la dose de 1 mg/kg/jour chez 47% des patients.
- Une corticothérapie orale seule par la prednisone prescrite à une dose entre 0.5 mg/kg/jour et 1 mg/kg/jour dans 53 % des cas.

Le délai médian de dégression de la corticothérapie est de 6 semaines avec des extrêmes allant de 4 à 8 semaines. La durée médiane de la corticothérapie est de 15 mois [8-24].

L'évolution est marquée par :

- Normalisation de la fonction rénale chez 41% de nos malades (n=7)
- Evolution vers l'IRC chez 59 % des patients (n=10) :
 - IRC stade 3 chez 29% des cas (n=5)

- IRC stade 4 chez 18 % (n=3)
- IRC stade 5 dialysés chez 12% des cas (n=2)

d) Analyse statistique :

Nous avons analysé les facteurs de risque d'évolution vers l'IRC. En analyse uni-variée et multi-variée, nous avons montré une relation statistiquement significative entre l'évolution vers l'IRC et la présence à la biopsie rénale de fibrose > 25% avec une valeur p < 0.05. (Tableaux 3 et 4)

Tableau 3 : Facteurs prédictifs de l'évolution vers une IRC au cours de la sarcoïdose en analyse univariée

	Groupe A (n=7)	Groupe B (n=10)	P
Sexe			
Masculin ^a	0	5(29%)	0.041
Féminin ^a	7(41%)	5(29%)	
Age b (moyenne en années)	44.3 +/-13.8	45.4+/- 15.9	0.88
Sarcoïdose méconnue ^a	5(29%)	8(47%)	0.559
HTA ^a	1(6%)	2(12%)	0.64
Présence de signes généraux ^a	4(24%)	6(35%)	0.646
Clairance de la créatinine < 30 ml/min à l'admission ^a	5(29%)	5(29%)	0.354
Protéinurie positive ^a	5(29%)	7(41%)	0.608
Hypercalcémie ^a mg/l	0	3(18%)	0.176
Atteinte multiviscérale ^a (≥3organes)	3(18%)	6(35%)	0.419

Biopsie rénale : (n=15)			
- Granulome ^a	3(18%)	4(24%)	0.595
- Fibrose > 25% ^a	2(12%)	7(41%)	0.035
Corticothérapie : (n= 15)			
- Forme du traitement :			
Traitement injectable ^a	4(24%)	3(18%)	0.268
Traitement oral seul ^a	5(29%)	3(18%)	
- Durée moyenne traitement b (mois)	17 +/- 7.7	13.83 +/- 7.55	0.490

^a : Exprimé en pourcentage

b : Exprimé en moyenne ±écart type

Tableau 4 : Analyse des facteurs en analyse multivariée (régression logistique binaire)

Facteurs	Odds ratio	Intervalle de confiance	P value
Sexe masculin	0.14	[0.02-1.16]	0.068
Fibrose >25%	13.7	[1.23-152.4]	0.033

DISCUSSION

Discussion :

La sarcoïdose est une affection systémique, sa physiopathologie reste mal élucidée. Elle est considérée comme la conséquence d'une réponse immunologique chronique conduisant à la formation de granulome, déclenchée probablement par des facteurs environnementaux chez des sujets ayant une prédisposition génétique :

a) Génétique :

Plusieurs études ont montré une association entre la sarcoïdose et certaines molécules HLA notamment HLA-B8, et entre le pronostic favorable et les molécules HLA-DRB1*0301 et HLA-DQB1*0201 [6,7]

D'autres gènes de susceptibilité ont été localisés dans certaines régions de quelques chromosomes, principalement les régions 3p, 5q11.2, 6p et 6q. Mais leur fonction reste à établir [8,9].

b) Agents environnementaux :

Les études épidémiologiques ont incriminé les produits de combustion et les insecticides dans la survenue de la sarcoïdose, ainsi que l'exposition à l'humidité et aux pollens. [10] Des agents infectieux ont également été suspectés, notamment le *Mycobacterium tuberculosis* et le *Propionibacterium acnes* ou *granulosum*. [11,13, 14]

c) Immunité :

La physiopathologie de la sarcoïdose repose essentiellement sur le lymphocyte T CD4 dont l'interaction avec la cellule présentatrice d'antigène est à l'origine de la formation du granulome [15], l'agent pathogène déclenchant favorise l'accumulation et l'activation de clones T spécifiques [16].

Notre étude monocentrique, menée au service de Néphrologie, a permis de recenser 17 cas de sarcoïdose rénale. L'âge moyen de nos patients est de 45 ans, mais toutes les tranches d'âge peuvent être touchées [17]. Nous avons objectivé une prédominance féminine, ce qui concorde avec les données de la littérature où la sarcoïdose prédomine habituellement chez les femmes [18].

L'atteinte rénale constitue une localisation peu fréquente de la sarcoïdose, sa prévalence variant selon les séries en fonction des moyens diagnostiques utilisés, elle est entre 10 et 20% [19]. Une cohorte importante de 1200 cas de sarcoïdose pulmonaire a constaté que l'atteinte rénale était présente dans 12 % des cas [20]. Il a été démontré dans plusieurs études que cette atteinte apparaît généralement dans un contexte de sarcoïdose multifocale [17,18,20]. Dans notre série, une atteinte multifocale (≥ 3 organes) était notée dans 53 % des cas.

La sarcoïdose rénale peut être révélatrice de la maladie comme elle peut compliquer une sarcoïdose connue [21]. Dans notre travail, l'atteinte rénale a révélé la sarcoïdose dans la majorité des cas ; 76 % des cas, ce résultat est similaire à celui de Mahévas où l'atteinte rénale était révélatrice de la maladie dans 81% des cas [18].

Elle se manifeste généralement par une protéinurie de faible débit $< 1\text{g/j}$ non sélective, une leucocyturie et parfois une hématurie microscopique [5,18]. Dans notre série, la protéinurie était positive dans 76.5 % des cas avec un taux médian à 0.7g/j et une anomalie du sédiment urinaire a été décelée chez 59% des patients.

L'étude anatomopathologique des biopsies rénales révèle des lésions de néphropathie tubulo-interstitielle dans 74 à 85% de atteintes rénales au cours de la sarcoïdose [22,23]. Dans notre série, toutes les biopsies rénales réalisées avaient montré une néphropathie tubulo-interstitielle. La présence de granulomes épithélioïdes sans nécrose caséuse est plus spécifique de la sarcoïdose, mais ils ne sont mis en évidence que dans 20 à 40% des cas, en raison de leur distribution focale [24,25,26]. Dans notre série, le granulome a été retrouvé dans 46% des cas. Ces données soulignent l'intérêt de faire des coupes histologiques sériées. La fibrose interstitielle a été objectivée dans 80 % des biopsies rejoint les données de la littérature ; la fibrose interstitielle est importante dans la sarcoïdose et peut être présente jusqu'à 95 à 100 % des cas à des degrés variables [18,22,23], témoignant du caractère profibrosant de cette maladie.

La néphropathie glomérulaire au cours de la sarcoïdose est rare et elle peut coexister avec une néphropathie interstitielle [27,28]. Il s'agit surtout de glomérulonéphrite extra-membraneuse [29,30,31]. D'autres lésions rénales ont été rapportées comme une glomérulonéphrite membrano-proliférative ou une hyalinose segmentaire et focale [32,33,34]. Le mécanisme des atteintes glomérulaires dans la sarcoïdose n'est pas connu et serait d'origine

immunologique [35].

Le traitement de référence de la sarcoïdose est la corticothérapie, la posologie initiale est de 0.5 à 1 mg/kg par 24 heures de Prednisone/Prednisolone [36,37]. En cas d'atteinte grave menaçante de la sarcoïdose (névrite optique ou uvéite sévère, atteinte rénale, atteinte cardiaque, atteinte neurologique ou atteinte laryngée) on privilégie une posologie de 1 mg/kg par 24 heures pour optimiser l'obtention d'une réponse thérapeutique rapide. Une dose de 0.5 mg/kg par 24 heures peut être proposée pour atténuer le risque des effets secondaires mais avec moindre de succès [38,39]. La corticothérapie doit être instaurée précocement pour éviter la survenue d'une fibrose. Le traitement par voie orale peut être précédé par 3 bolus de méthylprednisolone de 500 à 1000 mg/j [37]. L'étude corticoïdose a évalué l'efficacité de bolus de méthylprednisolone sur l'amélioration de la fonction rénale des patients atteints de sarcoïdose rénale, ne retrouvant aucun bénéfice par rapport à la corticothérapie orale seule [40].

La durée du traitement n'est pas codifiée mais la plupart des équipes recommandent une corticothérapie prolongée avec une durée minimale de 18 mois [38]. Dans notre travail, la durée médiane du traitement était de 15 mois. Le protocole suggéré pour l'atteinte rénale de la sarcoïdose est la prednisone par voie orale à une dose de 1mg/kg/j pendant 6 à 12 semaines, suivie d'une dégression lente par la suite jusqu'à une dose d'entretien de 10 à 20 mg pendant 6 à 9 mois [18].

Les immunosuppresseurs peuvent être proposés dans les formes corticorésistantes, notamment l'azathioprine [42].

Au cours d'une glomérulopathie associée, la corticothérapie seule est habituellement instaurée [27,41], les immunosuppresseurs (azathioprine, cyclophosphamide) sont exceptionnellement prescrits et les résultats sont mal évalués.

Dans la série de Mahevas, 76% des patients ont répondu à la corticothérapie [18], par rapport à 59 % dans notre série. En cas de retard diagnostique et thérapeutique avec évolution vers la fibrose, la corticothérapie peut s'avérer inefficace.

Les facteurs influençant l'évolution vers l'IRC au cours de la sarcoïdose sont rarement évalués [18,23]. Il s'agit de rares constatations d'un mauvais pronostic rénal chez les patients

ayant une atteinte multifocale de la sarcoïdose, la présence d'une fibrose interstitielle importante et la présence de granulome qui favorisent le développement des lésions fibrotiques rapidement [18,23].

Dans notre étude, nous avons conclu à une association significative entre la progression vers l'IRC et l'existence à la biopsie rénale d'une fibrose > 25%.

Notre travail comportait des limites liées essentiellement au caractère monocentrique de l'étude pour une atteinte peu fréquente, au caractère rétrospectif de recueil de données et au changement au fil du temps du protocole de traitement au sein de notre service.

CONCLUSION

Conclusion :

Malgré sa rareté, l'atteinte rénale peut être révélatrice de la sarcoïdose, elle peut conditionner le pronostic et aboutir à une IRC. Cette atteinte témoigne d'une maladie sévère, le plus souvent multi-viscérale.

Elle se manifeste le plus souvent par une néphropathie tubulo-interstitielle, l'absence de lésion de granulome n'élimine pas le diagnostic.

Le traitement repose sur la corticothérapie prolongée qui doit être précocement introduite pour empêcher l'aggravation des lésions histologiques qui conditionnent la réponse au traitement, afin d'éviter une évolution vers IRC.

RESUMES

Résumé

Titre : Atteintes rénales au cours de la sarcoïdose.

Auteur : Safae BOUGHLALA

Mots clés : Sarcoïdose, Insuffisance rénale, néphrite tubulo-interstitielle, granulome, corticoïdes.

Introduction : La sarcoïdose est une maladie systémique granulomateuse. L'atteinte rénale est rare mais redoutable car elle peut évoluer vers l'insuffisance rénale chronique (IRC). Le but de notre travail est de décrire le profil clinique, paraclinique, histologique et évolutif de l'atteinte rénale au cours de la sarcoïdose et d'identifier les facteurs de progression vers l'IRC.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective sur une période de 14 ans. Nous avons colligé les dossiers médicaux des patients ayant une sarcoïdose avec atteinte rénale. Pour étudier les facteurs de progression vers l'IRC nous avons identifié deux groupes de patients : le groupe avec fonction rénale normale et le groupe ayant développé une IRC.

Résultats : Nous avons inclus dans notre étude 17 patients présentant une sarcoïdose rénale. Leur âge moyen est de 45 ± 14.7 ans et le Sexe ratio H/F à 0,4. L'atteinte rénale est révélatrice de la sarcoïdose dans 76% des cas. L'insuffisance rénale est présente chez 88% des patients. La protéinurie est positive dans 76.5% des cas, la leucocyturie chez 59 % des patients et l'hématurie chez 41 % des patients.

La biopsie rénale réalisée chez 15 patients objectivant une néphropathie tubulo-interstitielle dans toutes les biopsies avec un granulome épithélioïde et giganto-cellulaire sans nécrose caséuse dans 46% des cas. Une atteinte glomérulaire associée est retrouvée chez 2 patients.

La corticothérapie est instaurée chez 88% des patients sur une durée médiane de 15 mois [8-24]. La normalisation de la fonction rénale est obtenue chez 41% des patients, tandis que 59% soit 10 patients ont gardé une IRC dont 2 au stade d'IRC terminal dialysés. Nous avons montré une relation statistiquement significative entre l'évolution vers l'IRC et la présence de fibrose interstitielle > 25%.

Conclusion : L'atteinte rénale peut être révélatrice de la sarcoïdose, elle peut conditionner le pronostic et aboutir à une IRC. Sa recherche permet un diagnostic et un traitement précoce.

Abstract

Title: Renal involvement in sarcoidosis.

Author : Safae BOUGHLALA

Key words: Sarcoidosis, renal failure, tubulointerstitial nephritis, granuloma, corticoids.

Introduction: Sarcoidosis is a granulomatous systemic disease. Renal damage is rare but it can evolve to chronic renal failure (CRF). The aim of our work is to describe the clinical, paraclinical, histological and evolutionary profile of renal involvement during sarcoidosis and to identify the progression factors leading to CRF.

Materials and methods: This is a retrospective descriptive study over a period of 14 years. We collected the medical records of patients with sarcoidosis and renal involvement. To study the progression factors leading to CRF we identified two groups of patients: the group with normal renal function and the group that developed CRF.

Results: We included in our study 17 patients with renal sarcoidosis. Their mean age was 45 ± 14.7 years and the sex ratio was 0.4. Renal involvement is revealing of sarcoidosis in 76% of cases. Renal failure was diagnosed in 88% of patients. Proteinuria was positive in 76.5% of cases, leukocyturia in 59% of patients and hematuria in 41% of patients.

Renal biopsy was performed in 15 patients showing tubulointerstitial nephropathy in all biopsies. Epithelioid and giganto-cellular granuloma without caseous necrosis was found in 46% of cases. Associated glomerular involvement was found in 2 patients.

Corticosteroid therapy was initiated in 88% of patients for a median duration of 15 months. Normalization of renal function was achieved in 41% of patients, while 59%, i.e. 10 patients, retained a CRF, including 2 who were on dialysis. We showed a statistically significant relationship between the evolution towards CRF and the presence of interstitial fibrosis $> 25\%$.

Conclusion: Renal involvement can be revealing of sarcoidosis, it can condition the prognosis and lead to CRF. Its detection allows an early diagnosis and treatment.

ملخص

العنوان: التلف الكلوي أثناء الساركويد

الكاتبة: صفاء بوغلاله

الكلمات المفتاحية: الساركويد، الفشل الكلوي، التهاب الكلية الأنبوبي الخلالي، الورم الحبيبي، الستيرويدات القشرية.

مقدمة: الساركويد هو مرض حبيبي جهازي. إصابة الكلى به نادرة ولكنها خطيرة لأنها يمكن أن تتطور إلى الفشل الكلوي المزمن. الهدف من عملنا هو وصف المؤشرات السريرية، البيولوجية، النسيجية والتطورية لإصابة الكلى بمرض الساركويد وتحديد العوامل المؤدية إلى الفشل الكلوي المزمن.

المواد والأساليب: هذه الدراسة وصفية ممتدة على مدى 14 عاما. جمعنا خلالها السجلات الطبية للمرضى الذين يعانون من إصابة الكلى بمرض الساركويد لدراسة العوامل المؤدية إلى الفشل الكلوي المزمن، حددنا مجموعتين من المرضى: مجموعة ذات وظائف كلي طبيعية ومجموعة أصيبت بالفشل الكلوي المزمن.

النتائج: قمنا بإدراج 17 مريضا يعانون من الساركويد الكلوي في دراستنا. متوسط أعمارهم هو 45 ± 14.7 سنة ونسبة الذكور/ الإناث هي 0.4. إصابة الكلى ساهمت في تشخيص مرض الساركويد في 76% من الحالات. الفشل الكلوي أصيب به 88% من المرضى. البروتينية كانت إيجابية في 76.5% من الحالات، تواجد الكريات البيضاء في البول عند 59% من المرضى والكريات الحمراء عند 41% من المرضى.

خزعة الكلى التي أجريت عند 15 مريضا كشفت التهاب الكلية الأنبوبي الخلالي في جميع الخزعات إضافة إلى الورم الحبيبي الظهاري والخلايا العملاقة دون نخر ضار في 46% من الحالات. تم الكشف على المكون الكبيبي عند مريضين.

بدأنا العلاج بالستيرويدات القشرية عند 88% من المرضى والذي إمتد على مدى 15 شهرا في المتوسط [8-24]. تحقق تصحيح لوظائف الكلى عند 41% من المرضى، في حين أن 59% أي 10 مريض احتفظوا بفشل كلوي مزمن بما في ذلك مريضين في مرحلة الفشل الكلوي المزمن النهائي الذي يتطلب غسلا للكلية. أظهرنا وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين التطور إلى الفشل الكلوي المزمن ووجود تليف خلالي $< 25\%$.

الخلاصة: إصابة الكلى يمكن أن تكون مؤشرا على مرض الساركويد، ويمكن أن تؤثر على تطوره وأن تؤدي إلى الفشل الكلوي المزمن. يسمح الكشف عنها بالتشخيص والعلاج المبكرين.

REFERENCES

Références :

- [1] Baughman RP, Lower EE, Du bois RM : Sarcoidosis. *Lancet* 2003; 361: 1111-1118
- [2] Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, Baughman R, Cordier JF, Du Bois R, et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other granulomatous disorders. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999;16:149–73.
- [3] Londner C, Zendah I, Freynet O, Carton Z, Dion G, Nunes H, et al. Traitement de la sarcoïdose. *Rev Med Interne* 2011;32:109–13.
- [4] Bargagli E, Antje Prasse A. Sarcoidosis: a review for the internist. *Intern Emerg Med* 2018;13:325–31.
- [5] Duvic C, Herody M, Rossignol P, Lecoules S, Didelot F, Nedelec G, et al. Les manifestations rénales de la sarcoïdose : à propos de neuf observations. *Rev Med Interne* 1999;20: 226—33.
- [6] Brewerton DA, Cockburn C, James DC, James DG, Neville E. HLA antigens in sarcoidosis. *Clin Exp Immunol* 1977;27:227—9.
- [7] Sato H, Grutters JC, Pantelidis P, Mizzon AN, Ahmad T, VanHoute AJ, et al. HLA-DQB1*0201: a marker for good prognosis in British and Dutch patients with sarcoidosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002;27:406—12
- [8] Rybicki BA, Walewski JL, Maliarik MJ, Kian H, Iannuzzi MC, Group AR. The BTNL2 gene and sarcoidosis susceptibility in African Americans and Whites. *Am J Hum Genet* 2005;77:491—9.
- [9] Rybicki BA, Sinha R, Iyengar S, Gray-McGuire C, Elston RC, Iannuzzi MC, et al. Genetic linkage analysis of sarcoidosis phenotypes: the sarcoidosis genetic analysis (SAGA) study. *Genes Immun* 2007;8:379—86.
- [10] Prezant DJ, Dhala A, Goldstein A, Janus D, Ortiz F, Aldrich TK, et al. The incidence, prevalence, and severity of sarcoidosis in New York City firefighters. *Chest* 1999;116:1183—93.

- [11] Eishi Y, Suga M, Ishige I, Kobayashi D, Yamada T, Takemura T, et al. Quantitative analysis of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese and European patients with sarcoidosis. *J Clin Microbiol* 2002;40:198—204.
- [12] Dubaniewicz A, Dubaniewicz-Wybieralska M, Sternau A, Zwolska Z, Izycka-Swieszewska E, Augustynowicz-Kopec E, et al. Mycobacterium tuberculosis complex and mycobacterial heat shock proteins in lymph node tissue from patients with pulmonary sarcoidosis. *J Clin Microbiol* 2006;44:3448—51.
- [13] Hajizadeh R, Sato H, Carlisle J, Nadaf MT, Evans W, Shepherd BE, et al. Mycobacterium tuberculosis Antigen 85A induces Th-1 immune responses in systemic sarcoidosis. *J Clin Immunol* 2007;27:445—54.
- [14] Esteves T, Aparicio G, Patos G. Is there any association between sarcoidosis and infectious agents?. A systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med* 2016;16:165.
- [15] Agostini C, Adami F, Semenzato G. New pathogenetic insights into the sarcoid granuloma. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:71—6.
- [16] Silver RF, Crystal RG, Moller DR. Limited heterogeneity of biased T-cell receptor V beta gene usage in lung but not blood T cells in active pulmonary sarcoidosis. *Immunology* 1996;88:516—23.
- [17] Dahl K, Canetta PA, D'Agati VD, Radhakrishnan J. A 56-year old woman with sarcoidosis and acute renal failure. *Kidney Int* 2008;74:817—21.
- [18] Mahevas M, Lescure FX, Boffa JJ, Delastour V, Belenfant X, Chapelon C, et al. Renal sarcoidosis: clinical, laboratory, and histologic presentation and outcome in 47 patients. *Medicine (Baltimore)* 2009;88:98—106.
- [19] Berliner AR, Haas M, Choi MJ. Sarcoidosis: the nephrologist's perspective. *Am J Kidney Dis* 2006;48:856—70.
- [20] Lhote R, Annesi-Maesano I, Nunes H, et al. Clinical phenotypes of extrapulmonary sarcoidosis: an analysis of a French, multi-ethnic, multicentre cohort. *Eur Respir J* 2021;57.

- [21] Hawrot-Kawecka A, Kawecki G, Duława J. Acute renal failure as the first extrapulmonary presentation of sarcoidosis. *Intern Med* 2008;47:2201.
- [22] Löffler C, Löffler U, Tuleweit A, Waldherr R, Uppenkamp M, Bergner R. Renal sarcoidosis: epidemiological and follow-up data in a cohort of 27 patients. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2015;31:306–15.
- [23] Rajakariar R, Sharples EJ, Raftery MJ, Sheaff M, Yaqoob MM. Sarcoid tubulointerstitial nephritis: long-term outcome and response to corticosteroid therapy. *Kidney Int* 2006;70:165–9.
- [24] Kamata Y, Sato H, Joh K et al. Clinical characteristics of biopsy-proven renal sarcoidosis in Japan. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2018;35:252–60.
- [25] Shah R, Shidham G, Agarwal A, Albawardi A, Nadasdy T. Diagnostic utility of kidney biopsy in patients with sarcoidosis and acute kidney injury. *Int J Nephrol Renov Dis* 2011;4:131–6.
- [26] Agrawal V, Crisi GM, D’Agati VD, Freda BJ. Renal sarcoidosis presenting as acute kidney injury with granulomatous interstitial nephritis and vasculitis. *Am J Kidney Dis* 2012;59:303–8.
- [27] Stehlé T, Joly D, Vanhille P, Boffa JJ, Rémy P, Mesnard L, et al. Clinicopathological study of glomerular diseases associated with sarcoidosis: a multicenter study. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:65.
- [28] Knehtl M, Debiec H, Kamgang P, Callard P, Cadranel J, Ronco P, et al. A case of phospholipase A2 receptor-positive membranous nephropathy preceding sarcoid-associated granulomatous tubulointerstitial nephritis. *Am J Kidney Dis* 2011;57:140–3.
- [29] Ikeda A, Nagai S, Kitaichi M, Hayashi M, Hamada K, Shigematsu M, et al. Sarcoidosis with granulomatous interstitial nephritis: report of three cases. *Intern Med* 2001;40:241–5.
- [30] Robson M, Banerjee D, Hopster D, Cairns HS. Seven cases of granulomatous interstitial nephritis in the absence of extra renal sarcoid. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:280–4.

- [31] Khan I, Simpson J, Catto G, MacLeod A. Membranous nephropathy and granulomatous interstitial nephritis in sarcoidosis. *Nephron* 1994;66:459–61.
- [32] Valeyre D, Soler P, Pacheco Y, Chapelon-Albric C, Sadoun D, Brauner M, et al. Sarcoidose. In: *Traité des maladies et syndromes systémiques*. Flammarion; 2008. p. 1264–1296.
- [33] Van Uum SH, Cooreman MP, Assmann KJ, Wetzels JF. A 58-year-old man with sarcoidosis complicated by focal crescentic glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2703–7.
- [34] Bergner R, Löffler C. Renal sarcoidosis: approach to diagnosis and management. *Curr Opin Pulm Med* 2018; 24:513.
- [35] Gorsane I, Zammouri A, Hajji M, et al. [Renal involvement in sarcoidosis: Prognostic and predictive factors]. *Nephrol Ther* 2022; 18:52
- [36] Grutters JC, van den Bosch JM. Corticosteroid treatment in sarcoidosis. *Eur Respir J* 2006;28:627-36.
- [37] Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 2007;357:2153–65.
- [38] Rajakariar R, Sharples EJ, Raftery MJ, Sheaff M, Yaqoob MM. Sarcoid tubulointerstitial nephritis: long-term outcome and response to corticosteroid therapy. *Kidney Int* 2006;70:165–9.
- [39] Berliner AR, Haas M, Choi MJ. Sarcoidosis: the nephrologist’s perspective. *Am J Kidney Dis* 2006;48:856–70.
- [40] Mahevas M, Audard V, Rousseau A, et al. Efficacy and safety of methylprednisolone pulse followed by oral prednisone vs. oral prednisone alone in sarcoidosis tubulointerstitial nephritis: a randomized, open-label, controlled clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 2023;38(4):961-968.

[41] Hilderson I, Van Laecke S, Wauters A, Donck J. Treatment of renal sarcoidosis: is there a guideline? Overview of the different treatment options. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:1841–7.

[42] Pasquet F, Chauffer M, Karkowski L, Debourdeau P, Mc Grégor B, Labeeuw M. Granulomatoses rénales : étude rétrospective de 44 observations. *Rev Med Interne* 2010 ; 31(10), 670–676