

Crise rénale sclérodermique. À propos de sept cas hospitalisés dans le service de Néphrologie du Centre Hospitalier Lyon Sud (CHLS)

G. COULIBALY¹, E. VILLAR², P. TROLLIET², F. DIJOU³, C. POUTEIL-NOBLE²

Résumé

La crise rénale sclérodermique (CRS) est la forme la plus sévère des atteintes rénales au cours de la sclérodermie systémique (ScS). Nous avons étudié la présentation clinique et le pronostic des cas de CRS hospitalisés dans le service de Néphrologie du Centre Hospitalier Lyon Sud de 1994 à 2004. Ont été inclus les patients atteints de ScS qui ont présenté au moins : une insuffisance rénale aiguë ou subaiguë associée ou non à une hypertension artérielle (HTA), une microangiopathie thrombotique (MAT) ou une histologie rénale évocatrice. Sept cas de CRS ont été hospitalisés dans le service durant la période d'étude. Il existait au diagnostic de la CRS une insuffisance rénale (sept patients), une HTA (sept patients) ou une MAT (quatre patients). Les lésions histologiques rénales étaient caractéristiques dans sept cas. Tous les patients ont reçu un traitement avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. La pression artérielle a été contrôlée chez six patients. Six patients ont été mis en hémodialyse. Cinq sont décédés. Notre étude est limitée par la petite taille de l'échantillon. Elle confirme malgré tout la rareté de la CRS, sa gravité et ses pronostics rénal et vital péjoratifs.

Mots-clés : Crise rénale, hypertension artérielle, microangiopathie thrombotique, sclérodermie.

Scleroderma renal crisis. About seven cases hospitalized in the Nephrology Service of Centre Hospitalier Lyon Sud (CHLS)

Abstract

Scleroderma renal crisis (SRC) is the most severe form of renal diseases in systemic sclerosis (SSc). We studied the clinical presentation and prognosis of hospitalized cases of SRC in the department of Nephrology the Centre Hospitalier Lyon Sud from 1994 to 2004. Were included patients with SSc who had at least: an acute or subacute renal failure with or without hypertension, a thrombotic microangiopathy (TMA), or suggestive renal histology. Seven cases of SRC were hospitalized in the department during the study period. At the diagnosis of SRC, there was renal failure (seven patients), hypertension (seven patients) or TMA (four patients). The renal histological lesions were typical in seven cases. All patients were treated with angiotensin converting enzyme inhibitors. Blood pressure was controlled in six patients. Six patients were on hemodialysis. Five died. Our study is limited by the small sample size. It still confirms the rarity of the SRC, its severity and pejorative renal and vital prognosis.

Keywords: Hypertension, Renal crisis, Scleroderma, Thrombotic microangiopathy Scleroderma.

¹ Service de Néphrologie-Hémodialyse, Centre Hospitalier Universitaire Yalgado O'EDRAOGO, 03 BP 7022 Ouagadougou 03, BURKINA FASO. E mail : couliblygerard@hotmail.fr

² Service de Néphrologie-Transplantation, Centre Hospitalier Lyon Sud, Pierre Bénite, FRANCE.

³ Laboratoire d'Anatomie Pathologique, Hôpital DEBROUSSE, Lyon, FRANCE.

Introduction

La sclérodermie systémique (ScS) est une maladie auto-immune caractérisée par des altérations vasculaires et immunitaires et un dysfonctionnement des fibroblastes à l'origine de la fibrose cutanée. Elle est rare et son étiologie est inconnue. Sa physiopathogénie, plurifactorielle, n'est pas complètement élucidée. Il n'existe pas encore de traitement efficace de cette affection [MOUTHON *et al.*, 2002].

L'atteinte des viscères, observée essentiellement dans les formes diffuses de la ScS fait sa gravité. En effet, moins de 65 % des patients avec une atteinte viscérale ont une survie à trois ans [BAUBET *et al.*, 2002]. L'atteinte rénale est observée dans la moitié des cas de ScS. La crise rénale sclérodermique (CRS) en est la forme la plus sévère et constitue un facteur de mauvais pronostic de la ScS. C'est une urgence médicale. Sa prise en charge a été bouleversée depuis l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) à partir des années 1980.

Dans le Service de Néphrologie du Centre Hospitalier Lyon Sud (CHLS) en France, entre le 1^{er} janvier 1994 et le 31 décembre 2004 sept patients atteints de CRS ont été hospitalisés. À travers leurs cas, nous rapportons notre expérience appuyée d'une revue de la littérature. Notre but est de contribuer à l'amélioration de la prise en charge des patients atteints de ScS.

Patients et méthodes

Nous avons mené une étude rétrospective portant sur sept cas de crise rénale sclérodermique (CRS) hospitalisés entre le 1^{er} janvier 1994 et le 31 décembre 2004 (soit 11 ans) dans le service de Néphrologie du Centre Hospitalier Lyon Sud (CHLS). La CRS se présente habituellement dans un tableau associant une crise hypertensive et un syndrome hémolytique et urémique [BOFFA *et al.*, 2002 ; DeMARCO *et al.*, 1998] chez un sujet atteint de sclérodermie systémique (ScS). Nous avons donc inclus :

- parmi les 108 patients atteints de ScS connue et classée (en forme diffuse ou limitée, ou mixte), hospitalisés durant la période d'étude dans l'un des trois hôpitaux de Lyon ayant servi de cadre d'étude, ceux qui ont associé les signes suivants :
 - une insuffisance rénale aiguë (IRA) non expliquée par une cause autre que la ScS et définie par l'augmentation brutale ou rapide de la créatininémie au-delà de $130 \mu\text{mol/l}$ (ou une clairance de la créatinine calculée par la formule de COCKCROFT $\leq 60 \text{ ml/mn}$) avec ou sans hypertension artérielle (pression artérielle systolique $\geq 140 \text{ mm Hg}$ et/ou diastolique $\geq 90 \text{ mm Hg}$) ;
 - une anémie hémolytique microangiopathique lobine abaissée, LDH augmentée) ;
- et/ou ceux ayant eu une histologie rénale caractéristique de la CRS [OLIVER et CANNON, 1977] : prolifération sous endothéliale concentrique de l'artériole interlobulaire réduisant ou thrombosant sa lumière avec une ischémie glomérulaire.

Les données cliniques et paracliniques ont été collectées à partir du dossier médical du patient. Elles ont été saisies et traitées à l'aide du logiciel Epi Info 6.0. Nous avons calculé la fréquence des variables qualitatives et les moyenne et médiane des variables quantitatives.

Résultats

Données générales

Sept patients (six femmes et un homme) atteints de CRS ont été hospitalisés dans le service entre le 1^{er} janvier 1994 et le 31 décembre 2004. Ils représentaient 6,5 % des cas de ScS (n = 108) hospitalisés à la même période dans les hôpitaux d'où provenaient les patients. Les sept patients étaient tous de race caucasienne et provenaient de la région lyonnaise. La médiane d'âge était de 63 ans à la découverte de la ScS (extrêmes = 35 - 79 ans) comme à l'admission (extrêmes = 44 - 79 ans) dans le service pour la CRS. Aucun des patients n'était connu hypertendu. Il n'existait pas d'antécédent d'anomalie néphrologique, de diabète ou de maladie auto immune.

Signes cliniques

Les formes diffuse et limitée de ScS ont été retrouvées respectivement chez trois et un patient. Un patient sur sept n'avait pas de signes cutanés à la découverte de la CRS. Dans les deux cas restant, il s'agissait d'une forme diffuse associée à une dermatomyosite dans le cadre d'un syndrome de SHARP.

La CRS est survenue dans un délai médian de huit mois (extrêmes = 0 - 103 mois) après le diagnostic de ScS. Ce délai était inférieur à 20 mois dans six cas sur sept. L'aggravation rapide des signes cutanés avant le début de la CRS a été observée chez deux patients. Chez un troisième patient, la CRS est apparue environ six mois après une phase d'extension cutanée rapide.

L'apparition récente d'une HTA a été le premier signe d'appel de CRS chez les sept patients. La médiane de pression artérielle à l'admission était de 180 mm Hg pour la Pression artérielle systolique (PAS) (extrêmes = 160 - 230) et de 110 mm Hg pour la Pression artérielle diastolique (PAD) (extrêmes = 100 - 130). L'HTA était sévère dans cinq cas sur sept.

Quatre patients sur sept présentaient des arthralgies. Parmi eux, deux avaient en plus des myalgies diffuses.

Signes paracliniques

À l'admission, tous les patients avaient une altération récente de la fonction rénale avec une créatininémie médiane à 173 $\mu\text{mol/l}$ (extrêmes = 128 - 451), correspondant à une clairance médiane de la créatinine calculée par la formule de COCKCROFT à 34 ml/mn (extrêmes = 6 - 44). Deux patients sur les sept avaient une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/mn.

La protéinurie médiane à l'admission était de 0,1 g/24 h (extrêmes = 0 - 0,4). L'hématurie, microscopique et minime, a été retrouvée chez deux patients.

Quatre patients sur sept, d'âge médian 48 ans, de pression artérielle et de créatininémie médianes respectivement de 170/115 mm Hg et 143,5 $\mu\text{mol/l}$ ont présenté à l'admission une microangiopathie thrombotique (MAT) biologique avec schizocytes. Elle était sévère dans deux cas sur les quatre. Dans un autre cas, l'IRM cérébrale justifiée par l'encéphalopathie évoquait une atteinte de type microencéphalopathie vasculaire.

La recherche d'autoanticorps a été effective chez tous les patients. Elle a mis en évidence des anticorps spécifiques de type anti scl 70 (trois patients), anti centromères (un patient) et anti ARNP (un patient). Le sixième patient avait des anticorps anticytoplasme des polynucléaires

neutrophiles (ANCA) granuleux. La recherche d'auto anticorps était négative chez le patient restant.

Indiquée pour une IRA rapidement progressive, la ponction biopsie rénale a été réalisée chez les sept patients. Elle a mis en évidence des lésions artériolaires interlobulaires à type de MAT sans thrombose (cinq patients), de MAT avec dépôts fibrinoïdes et thrombose (deux patients), des lésions chroniques (deux patients).

Traitement

Traitement antihypertenseur

Aucun patient n'avait un traitement antihypertenseur avant l'apparition des signes de CRS. Le traitement par les IEC a été immédiat chez six patients dès le diagnostic de CRS évoqué et débuté deux semaines plus tard chez le septième. La dose d'IEC administrée était immédiatement maximale. Dans un cas, une fois et demie la dose maximale usuelle pour le type d'IEC ont été nécessaires pour contrôler la pression artérielle. La durée médiane du traitement par IEC a été de neuf mois et demi (extrêmes = 1 semaine et 16 mois). Il n'a pas été observé d'intolérance à ce traitement. D'autres classes d'antihypertenseurs, dont les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, ont été associés aux IEC.

Traitement immunosuppresseur

Six patients sur sept ont reçu une corticothérapie (la prednisone) avant et/ou pendant la CRS. Son indication était des arthralgies importantes (quatre patients), des myalgies (deux patients) associées aux arthralgies. Les six patients avaient tous un traitement par la prednisone avant l'apparition de la CRS. La dose d'entretien était inférieure à 20 mg chez cinq et de 40 mg chez la sixième patiente qui présentait des arthralgies sévères. La corticothérapie a été arrêtée chez cinq patients sur six aussitôt le diagnostic de CRS posé. Pour la sixième patiente, les doses de prednisone ont été augmentées à 60 mg en raison de l'intensité des arthralgies.

Le cyclophosphamide et l'azathioprine ont été utilisés respectivement chez trois et un patient. Leur indication était une MAT ou une fibrose pulmonaire sévères. La durée moyenne du traitement a été de cinq mois (extrêmes = 1 - 12) pour le cyclophosphamide et un mois pour l'azathioprine.

Evolution et pronostic

Pression artérielle

La médiane de la pression artérielle systolique (PAS) a atteint un maximum de 200 mm Hg (extrêmes = 171 - 220) soit une progression de 20 mm Hg par rapport à la médiane à l'admission. La pression artérielle diastolique (PAD) médiane maximale était de 135 mm Hg (extrêmes = 98 - 150) soit une progression de 25 mm Hg.

Un cas d'encéphalopathie hypertensive a été observé. Il a connu une évolution favorable sur le plan neurologique. La pression artérielle a été normalisée chez six patients ; le septième patient est décédé avant la normalisation éventuelle de sa pression artérielle. Aux dernières nouvelles, la moyenne de pression artérielle des survivants était de 126,5 mm Hg pour la PAS et 72 pour la PAD.

Fonction rénale

La fonction rénale, déjà altérée à l'admission, s'est dégradée. La médiane de la créatininémie maximale était à $648 \mu\text{mol/l}$ (extrêmes = 283 -1391), soit une médiane de clairance de la créatinine calculée par la formule de COCKCROFT à 8 ml/mn. Ceci correspondait à une progression de la créatininémie de $475 \mu\text{mol/l}$ de médiane en 14 jours depuis l'admission. L'aggravation de la fonction rénale a nécessité la mise en hémodialyse de six patients. Un patient sur les six a été transféré par la suite en dialyse péritonéale en raison d'une dysfonction de son abord vasculaire d'hémodialyse. L'hémodialyse a débuté en urgence sur cathéter veineux central dans un délai de deux jours après le diagnostic de la CRS pour un patient et d'une à trois semaines pour les cinq autres patients. Par la suite, une fistule artério-veineuse (FAV) d'hémodialyse sur le membre supérieur a été créée chez quatre patients sur les six.

Dans trois cas sur les quatre ci-dessus, la création de la FAV n'a pas été facile du fait du mauvais réseau vasculaire en relation avec la ScS. Pour l'un de ces trois patients, après plusieurs échecs aux membres supérieurs, une FAV fémoro-fémorale a été créée. Cette dernière a été compliquée de rupture de l'anastomose avec constitution d'hématome surinfecté à l'origine d'un sepsis.

Trois patients sur six sont restés en épuration pendant une semaine. Les trois autres l'ont été pendant huit à 39 semaines. La médiane de durée en épuration a été de cinq semaines pour les six patients. Deux patients, de sexe féminin, ont eu une amélioration de leur fonction rénale. La première, âgée de 44 ans a été sevrée de l'hémodialyse au bout de deux mois. Sa créatininémie aux dernières nouvelles, soit 16 mois de recul, était à $97 \mu\text{mol/l}$ (clairance = 47 ml/mn). La deuxième, âgée de 75 ans n'a jamais été mise en épuration extra rénale. Sa créatininémie a diminué d'une maxima de $283 \mu\text{mol/l}$ (clairance = 12 ml/mn) à 228 (14 ml/mn) avec un recul de 10 mois.

Microangiopathie thrombotique

Quatre cas de MAT ont été observés. Sa sévérité dans deux cas a justifié une prise en charge spécifique. Il a ainsi été réalisé dans le premier cas 10 échanges plasmatiques suivis d'un traitement par cyclophosphamide (voie parentérale) en raison de la persistance de la MAT. Ce dernier traitement, inefficace, s'est de plus compliqué d'une encéphalite varicelleuse. Dans le deuxième cas de MAT sévère, sept poches de plasma frais congelé ont été transfusées, permettant une rémission transitoire de la MAT. Une récurrence d'évolution favorable a été observée un mois plus tard. Il s'agissait en fait d'un cas de déficit en ADAMTS 13.

Etat des patients aux dernières nouvelles

La durée globale médiane de suivi des patients après la découverte de la CRS a été de sept mois (extrêmes = deux semaines et 16 mois). Cinq patients (quatre femmes et un homme) sur sept sont décédés dans un délai d'une semaine à 10 mois. La médiane d'âge était de 63 ans contre 59 pour les survivantes, celle de la pression artérielle à 180/105 mm Hg contre 175/125 et de la créatininémie initiale à $357 \mu\text{mol/l}$ contre 142. Trois d'entre eux (d'âge = 53 ans et 79 pour les deux autres) sont décédés dans les trois mois suivant le diagnostic de la CRS.

La cause du décès n'a pas été déterminée chez un patient décédé à domicile. Elle a été identifiée dans les quatre autres cas :

- défaillance multiviscérale ;
- hémorragie cataclysmique suite à un accident de ponction biopsie rénale ;
- sepsis dont le foyer était un hématome (par rupture de FAV fémoro-fémorale) surinfecté ;
- une encéphalite varicelleuse compliquant un traitement par le cyclophosphamide.

Les deux survivants étaient, aux dernières nouvelles, âgés de 45 et 75 ans. Leur suivi avait alors duré respectivement 16 et 10 mois.

Discussion

Limites de l'étude

Notre étude était rétrospective. Elle a utilisé des données qui n'ont pas été recueillies de manière standardisée par les auteurs des dossiers. Certaines données manquaient de précision, d'autres n'ont pas été recherchées par les auteurs. De plus, l'échantillon est de petite taille. Nos résultats ne peuvent donc pas être extrapolés à l'ensemble de la population de patients atteints de ScS. Malgré tout, notre étude garde son intérêt en rapportant une expérience sur un sujet encore insuffisamment étudié.

Aspects épidémiologiques

Seulement sept cas de CRS ont été hospitalisés dans notre service entre 1994 et 2004 soit 11 ans. Cette faible incidence relève de la rareté de la ScS. En effet, le nombre de patients atteints de ScS en France est estimé à 5 000 personnes. Dans le reste du monde, la fréquence de la ScS reste aussi faible avec une prévalence actuellement estimée à 126 à 1500/million d'habitants [FARGE, 2002].

La plus importante des atteintes rénales sclérodermiques est la CRS qui complique environ 20 % des ScS [STEEN *et al.*, 1990]. La fréquence varie en fait d'une région du monde à l'autre et en fonction de la période. C'est ainsi que dans les grandes études multicentriques comme celles de STEEN *et al.* et DeMARCO *et al.* aux Etats-Unis [STEEN et MEDSGER, Ann Intern Med 2000 ; DeMARCO *et al.*, 2002], la fréquence a diminué de 27 % durant les années 1972-1978, à 13 % (sur une série de 134 cas de ScS) entre 1991 et 1996 [DeMARCO *et al.*, 2002]. Dans les pays asiatiques comme le Japon, la fréquence est faible, inférieure à 5 % ; aucune explication n'a encore été trouvée à cette faible fréquence. En France, BONNET *et al.* ont rapporté seulement sept observations colligées dans un service de médecine interne entre 1975 et 1991 [BONNET *et al.*, 1998].

Le sex ratio dans notre étude (six femmes et un homme) est comparable à celui de BONNET *et al.* [BONNET *et al.*, 1998]. Cette prédominance féminine est retrouvée dans la série de DeMARCO [DeMARCO *et al.*, 2002] avec une fréquence de 75 %. Elle suit en réalité le sex ratio qui est de trois à six femmes pour un homme au cours de la ScS [European multicentre study to define disease activity criteria for systemic sclerosis, 2001 ; PUZENAT et AUBIN, 2002].

La médiane d'âge de 63 ans (extrêmes = 44 - 79) de notre série à la découverte de la CRS est bien élevée. La plupart des auteurs [BONNET *et al.*, 1998 ; STEEN et MEDSGER, Ann Intern Med 2000] rapportent une moyenne d'âge de 50 ans qui correspond à l'âge habituel de découverte de la ScS [PUZENAT et AUBIN, 2002] dans les pays occidentaux. La moyenne d'âge des patients de l'étude multicentrique européenne sur la ScS est même de 53 ans au recrutement et de 41 ans au début de la maladie [STEEN, 2005]. Les données provenant d'Afrique sont rares.

Au Bénin YEDOMON *et al.* [YEDOMON et ANGO-PADONOU, 1991] rapportent une moyenne d'âge de 34 ans (série de quatre patients) à la découverte de la ScS, ce qui suggère un âge plus jeune de découverte de la CRS dans ce pays.

Aspects cliniques et paracliniques

Quatre vingt pour cent des CRS surviennent chez des patients atteints de la forme diffuse de ScS, plus souvent associée que la forme limitée aux atteintes viscérales. STEEN et MEDSGER [STEEN et MEDSGER, *Arthritis Rheum* 2000] ont trouvé sur une étude prospective que l'atteinte viscérale sévère (24 % rénale, 24 % cardiaque et 15 % pulmonaire) était fréquente chez les patients présentant une atteinte cutanée sévère. Dans de rares cas sans sclérodermie ou à lésions cutanées minimales, la CRS est la circonstance de découverte de la ScS [GONZALEZ *et al.*, 1994 ; GOUGE *et al.*, 1989 ; HORN *et al.*, 2001 ; KORZETS *et al.*, 1998 ; ONG *et al.*, 1999]. Notre étude rapporte comme les autres auteurs la prédominance de la forme diffuse de ScS.

La CRS survient habituellement dans les trois ans suivant le diagnostic de la ScS [DeMARCO *et al.*, 2002 ; STEEN *et al.*, 2003 ; STEEN *et al.*, 1984]. Notre étude corrobore ce délai de survenue avec six cas avant 20 mois. Le seul signe prédictif connu de CRS est l'évolution rapide des signes cutanés [DeMARCO *et al.*, 2002 ; STEEN *et al.*, 2003].

Trois types d'auto anticorps sont reconnus spécifiques de la ScS : anti-scl 70, anti-ARNP et anti-centromères. La CRS serait plus fréquente chez les patients ayant des auto anticorps anti-ARNP [STEEN VD, 2005]. Moins de 10 % des sclérodermiques ont une recherche initiale d'auto anticorps antinucléaires négative [BUNN *et al.*, 1998].

Traitement

Le traitement de l'HTA au cours de la CRS a beaucoup évolué durant les deux dernières décennies. Son objectif est de diminuer la production massive d'angiotensine II. Avant les années 1980, seule la binéphrectomie permettait de contrôler les urgences hypertensives des CRS [LeROY et FLEISCHMANN, 1978]. Puis sont apparus les IEC dont l'efficacité par rapport aux autres antihypertenseurs pour l'HTA des CRS a été démontrée par des études qui ont utilisé le captopril [LOPEZ-OVEJERO *et al.*, 1979 ; STEEN et MEDSGER, 1998]. Ils ont permis le contrôle pressionnel dans plus de 90 % des cas, sans induire une perturbation significative de l'ionogramme. L'IEC est l'antihypertenseur de choix au cours de la CRS [MAYER *et al.*, 2002]. La binéphrectomie est depuis lors désuète.

Au Royaume-Uni, CASKEY *et al.* [CASKEY *et al.*, 1997] rapportent un cas d'échec du losartan (un ARA II) au contrôle pressionnel justifiant la réintroduction avec succès de lisinopril (un IEC) qui avait été arrêté en raison d'effets gênants. Pour la même molécule, HASEGAWA *et al.* [HASEGAWA *et al.*, 2000] au Japon rapportent plutôt son efficacité chez un patient de 67 ans chez qui le captopril puis le temocapril avaient été arrêtés du fait des effets gênants. Des études contrôlées ARA II vs IEC permettraient de préciser la place des ARA II dans la prise en charge des CRS.

Les IEC pourraient être utilisés en prévention des complications de la ScS, en particulier la CRS. Leurs propriétés antifibrosantes et inhibitrices de la prolifération endothéliale seraient ainsi mises à contribution. Les preuves devraient être apportées par l'étude QUINS en cours [MADDISON, 2002]. Celle-ci teste le quinapril qui a une demi-vie longue et qui a expérimentalement une forte affinité à la fois pour les récepteurs tissulaires et plasmiques de l'enzyme de conversion. Il aurait également une action plus importante sur la fonction endothéliale par rapport aux autres IEC.

Dans la même logique, toute thérapeutique limitant les anomalies vasculaires pourrait être utile sur le versant préventif. Des espoirs sont ainsi fondés sur le monoxyde d'azote, puissant vasodilatateur dont la synthèse par la cellule endothéliale est diminuée au cours de la ScS comme le montre l'étude de MENKES *et al.* [MENKES *et al.*, 2001]. Les statines sont également suggérées pour leur rôle dans le contrôle de la prolifération cellulaire [SHOR et HALABE, 2002].

Evolution et pronostic

L'HTA aiguë est fréquente dans la CRS et en constitue un facteur aggravant. Elle est en général sévère et s'inscrit dans l'urgence. Sur la série de RICHET *et al.* [RICHET *et al.*, 1984] en France, la pression artérielle (PA) est inférieure à 200/120 mm Hg dans cinq cas sur neuf, alors que BONNET *et al.* [BONNET *et al.*, 1998] rapportent six cas sur sept de PA supérieure à ce seuil. Notre étude rapporte trois cas sur sept d'HTA sévère avec un retentissement neurologique dans deux cas. Il faut enfin noter l'existence de CRS normotensives, moins fréquentes, mais pouvant représenter 11 à 25 % des CRS pour certains auteurs [CANNON *et al.*, 1974 ; HELFRICH *et al.*, 1989 ; KOHNO *et al.*, 2000].

BONNET *et al.* en France [BONNET *et al.*, 1998] dont la série est composée de sept patients d'âge moyen 50 ans (extrêmes : 25-71 ans) rapportent une créatininémie de 125 à 876 $\mu\text{mol/l}$ à l'admission et de 550 à 1330 $\mu\text{mol/l}$ au décès ou avant dialyse. Dans la série de STEEN et MEDSGER [STEEN et MEDSGER, Ann Intern Med 2000] constituée de 145 cas de CRS d'âge moyen 50 ans, la créatininémie initiale était en moyenne de 248 $\mu\text{mol/l}$. La créatininémie initiale a été plus faible dans notre étude : 173 $\mu\text{mol/l}$ de médiane. Cependant, l'âge plus élevé de nos patients (médiane de 63 ans) suggère une insuffisance rénale bien plus sévère.

Malgré la prise en charge adéquate de l'HTA, six de nos patients ont été mis en hémodialyse, puis en dialyse péritonéale pour l'un d'eux. L'un de ces patients a pu être sevré de l'hémodialyse. Dans la série de BONNET en France [BONNET *et al.*, 1998], cinq patients sur sept ont été mis en hémodialyse, les deux autres étant décédés précocement. Cinq des patients de BONNET *et al.* ont été pris en charge dans les années 1970 et n'ont pas bénéficié du traitement par les IEC.

Les résultats de STEEN *et al.* [STEEN et MEDSGER, Ann Intern Med 2000 ; STEEN et MEDSGER, 1998 ; STEEN *et al.*, 2005] aux Etats-Unis sont meilleurs avec 20 à 50 % des CRS, sur des séries plus grandes, qui arrivent au stade terminal de l'insuffisance rénale. Ainsi, au cours d'une étude prospective menée sur 807 cas de ScS diffuse, 145 (âge moyen = 50 ans) ont été compliqués de CRS [STEEN et MEDSGER, Ann Intern Med 2000]. Ces derniers ont reçu un traitement agressif par IEC. Cinquante cinq (soit 35 %) de ces patients ont eu besoin de dialyse qui a été permanente pour 32 (soit 19 %) d'entre eux. STEEN et MEDSGER [STEEN et MEDSGER, Ann Intern Med 2000] ne rapportent pas de difficulté de création d'abord vasculaire d'hémodialyse. Cela nous paraît surprenant sachant que les altérations vasculaires sont importantes au cours de la ScS [MARIE, 2002 ; PUZENAT et AUBIN, 2002].

Parmi les 32 patients de STEEN et MEDSGER ci-dessus mentionnés, quatre ont eu une greffe de rein après quatre ans de dialyse. Il n'y a pas eu de récurrence de la CRS sur le greffon [STEEN et MEDSGER, Ann Intern Med 2000]. Nous n'avons pas eu de patient greffé dans notre série. La littérature sur la transplantation rénale chez les patients ayant une insuffisance rénale terminale (IRT) secondaire à une CRS n'est pas abondante. L'âge des patients à la greffe, en moyenne 52 à 57 ans est significativement plus bas que celui des autres patients [ABOTT *et al.*, 2002 ; GIBNEY *et al.*, 2004]. Le délai d'attente sur la liste de greffe est identique pour les deux groupes.

La survie du greffon chez le sclérodermique est plus faible que dans la population générale, mais comparable à celle des lupiques greffés pour CHANG et SPIERA [CHANG et SPIERA, 1999]. Elle est inférieure à 84 % (sclérodermique) contre 95 % (population générale) et 73 % contre 90 % respectivement à un et trois ans [ABOTT *et al.*, 2002 ; BLEYER *et al.*, 2001 ; GIBNEY *et al.*, 2004]. L'étude de GIBNEY *et al.* [GIBNEY *et al.*, 2004] a montré que le décès avec un greffon fonctionnel est la cause la plus importante de perte de greffon. Les récurrences de CRS sur le greffon sont rares [ABOTT *et al.*, 2002 ; STEEN *et al.*, 1984]. Sur les données de l'UNOS de 1987 à 2004, PHAM *et al.* aux Etats-Unis [PHAM *et al.*, 2005] ont recensé cinq cas de récurrence. Toutes sont survenues dans l'année suivant la CRS sur le rein natif.

Toutes les études ont montré qu'en dialyse ou après greffe rénale, la survie était plus courte chez les patients dont l'IRC terminale était secondaire à la ScS (60 % à trois ans) qu'une autre cause [GIBNEY *et al.*, 2004 ; US renal data system, 2003]. Cependant, chez ces mêmes patients, la survie est meilleure après greffe (79,5 à 84 % à trois ans) [BLEYER *et al.*, 2001 ; GIBNEY *et al.*, 2004]. Ces résultats suggèrent un bénéfice à la greffe rénale chez les sclérodermiques ; celle-ci devrait donc être encouragée.

La CRS était la première cause de mortalité des ScS avant l'ère des IEC. Depuis l'utilisation des IEC, le pronostic vital des CRS s'est beaucoup amélioré avec une survie à un an actuellement à 76 % contre 15 % avant [MEDSGER *et al.*, 1971]. La CRS est ainsi devenue la troisième cause de mortalité de ScS après les atteintes pulmonaires et cardiaques.

Cinq patients sur sept de notre série sont décédés dans un délai d'une semaine à 10 mois. Trois décès sont survenus avant trois mois. Ces données confirment la forte mortalité précoce (16 à 19 % avant trois mois, supérieure à 50 % avant six mois) des CRS [BOFFA et ROSSERT, 2002 ; BONNET *et al.*, 1998 ; DeMARCO *et al.*, 2002 ; HESSELSTRAND *et al.*, 1998 ; STEEN et MEDSGER, *Arthritis Rheum* 2000]. L'âge et la créatininémie élevés de nos patients, plus que les atteintes pulmonaires et/ou cardiaques associées ont certainement constitué des facteurs de mauvais pronostic. L'âge supérieur à 60 ans (chez le sclérodermique) a été identifié par SIMEON *et al.* comme facteur de mauvais pronostic [SIMEON *et al.*, 2003].

Dans l'étude de BONNET *et al.* [BONNET *et al.*, 1998], tous les décès (n = 7) sont dus à une défaillance cardiaque gauche ou globale. Les causes de décès (trois sur cinq CRS) rapportées par HESSELSTRAND *et al.* [HESSELSTRAND *et al.*, 1998] en Suède sont l'IR (n = 1), la fibrose pulmonaire avec insuffisance respiratoire (n = 1) et l'infarctus du myocarde (n = 1). Les causes infectieuses prédominent dans notre série avec deux cas sur cinq. En fait, de nos jours, les cas de CRS décèdent surtout de causes autres que rénale.

La rareté des décès liés au rein s'explique par l'utilisation en première intention des IEC et l'amélioration depuis ces dernières décennies de la prise en charge des patients en épuration extra rénale ou en greffe rénale. Si la survie de ces patients était plus longue, les causes de décès seraient certainement superposables à celles de la population de sclérodermiques.

Conclusion

La CRS est rare comme l'a confirmé notre étude. Nous avons également confirmé la gravité des pronostics rénal et vital chez le patient atteint de CRS. Son traitement est symptomatique et repose sur l'utilisation précoce des inhibiteurs de l'enzyme de conversion qui a bouleversé la prise

en charge thérapeutique de la CRS. Malgré tout, une bonne partie des malades décèdent précocement ou sont pris dans des programmes de suppléance rénale définitive. Les axes de recherche sur la CRS se portent à juste titre sur sa prévention. Ces recherches ne sont pas aisées en raison de la difficulté de disposer d'échantillons d'étude de taille suffisante, de l'hétérogénéité de la ScS et de sa physiopathologie encore insuffisamment élucidée. Le problème de la taille d'échantillon trouverait en partie solution dans les études multicentriques. Enfin, la difficulté vient aussi de la méconnaissance des facteurs prédictifs de la CRS en dehors de l'évolution cutanée rapide, rendant compliqué le choix des patients à inclure dans les études de prévention. La prise en charge de la CRS est indissociable de celle de la ScS en général. En effet, bien que la CRS soit une complication grave, les patients actuellement décèdent plus des autres atteintes viscérales que rénales. Ainsi, prévenir la CRS devrait déjà commencer par la prévention des anomalies immunologiques et vasculaires de la ScS, d'où l'intérêt des traitements immunosuppresseurs et des antifibrosants actuellement à l'étude, ainsi que les IEC et les statines. Si leur efficacité était prouvée sur une ou plusieurs composantes de la ScS, les essais thérapeutiques devraient tester l'association de ces thérapeutiques complémentaires. La CRS est plus fréquente dans la forme diffuse de ScS et l'extension cutanée rapide est pour l'instant le seul facteur prédictif reconnu. Les patients présentant l'une ou l'autre de ces formes devraient à notre avis tirer plus de bénéfice d'un traitement préventif.

Références bibliographiques

- ABOTT K. C., TRESPALACIOS F. C., WELCH P. G., et AGODOA L. Y. C., 2002. Scleroderma at end stage renal disease disease in the United States: patients characteristics and survival. *J Nephrol.* 15: 236-40.
- BAUBET T., BRUNET M., GARCIA De la PENA-LEFEBVRE P., TAÏEB O., MORO M.-R., GUILLEVIN L., et al., 2002. Les manifestations psychiatriques de la sclérodémie. *Ann Med Interne.* 153 (4) : 237-41.
- BLEYER A. J., DONALDSON L. A., McINTOSH M., et ADAMS P. L., 2001. Relationship between underlying renal disease and renal transplantation outcome. *Am J Kidney Dis.* 37 (6): 1152-61.
- BOFFA J. J., et ROSSERT J., 2002. L'atteinte rénale de la sclérodémie. *Rev Prat.* 52 (17) : 1910-4.
- BONNET F., LONGY-BOURSIER M., APARICIO M., MORLAT P., DOUTRE M.-S., CONRI C., et al., 1998. La crise rénale sclérodermique. Sept observations et revue de la littérature. *Ann Med Interne.* 149 (5) : 243-50.
- BUNN C. C., DENTON C. P., SHI-WEN X., KNIGHT C., et BLACK C. M., 1998. Anti-RNA polymerases and other autoantibody specificities in systemic sclerosis. *Br J Rheum* 1998; 37: 15-20.
- CANNON P. J., HASSAR M., CASE D. B., CASARELLA W. J., SOMMERS S. C., et LEROY E. C., 1974. The relationship of hypertension and renal failure in scleroderma (progressive systemic sclerosis) to structural and functional abnormalities of the renal cortical circulation. *Medicine.* 53: 1-46.
- CASKEY F. J., THACKER E. J., JOHNSTON P. A., et BARNES J. N., 1997. Failure of losartan to control blood pressure in scleroderma renal crisis. *Lancet.* 349: 620.
- CHANG Y. J. et SPIERA H., 1999. Renal transplantation in scleroderma. *Medicine (Baltimore).* 78 (6): 382-5.
- DeMARCO P. J., WEISMAN M., SEIBOLD J. R., FURST D. E., WONG W. K., HURWITZ E. L., et al., 2002. Predictors and outcomes of scleroderma renal crisis: the high-dose versus low-dose D-penicillamine in early systemic sclerosis trial. *Arthritis Rheum.* 2002 Nov; 46 (11): 2983-9.
- European multicentre study to define disease activity criteria for systemic sclerosis. I. Clinical and epidemiological features of 290 patients from 19 centres. *Ann Rheum Dis.* 60: 585-91.
- FARGE D., 2002. Pour la pratique. *Rev Prat.* 52 : 1923-5.
- GIBNEY E. M., PARIKH C. R., JANI A, FISCHER M. J., COLLIER D., et WISEMAN A. C., 2004. Kidney transplantation for systemic sclerosis improves survival and may modulate disease activity. *Am J Transplant.* 12 (4): 2027-31.

- GONZALEZ E. A., SCHMULBACH E., et BASTANI B., 1994. Scleroderma renal crisis with minimal skin involvement and no serologic evidence of systemic sclerosis. *Am J Kid Dis.* 23 (2): 317-9.
- GOUGE S. F., WILDER K., WELCH P., SABNIS S. G., et ANTONOVICH T. T., 1989. Scleroderma renal crisis prior to scleroderma. *Am J Kidney Dis.* 14 (3): 236-8.
- HASEGAWA S., IESATO K., TSUKAHARA T., YAMAMOTO S., KONDOU Y., OGAWA M., et al., 2000. Successful use of angiotensin II receptor antagonist (losartan) in a patient with scleroderma renal crisis. *Nippon Jinzo Gakkai Shi.* 2000 Feb; 42 (2): 60-5.
- HELFRICH D. J., BANNER B., STEEN V. D., et MEDSGER T. A. Jr., 1989. Normotensive renal failure in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 32: 1128-34.
- HESSELSTRAND R., SCHEJA A., et AKESSON A., 1998. Mortality and causes of death in a swedish series of systemic sclerosis patients. *Ann Rheum Dis.* 57 (11): 682-6.
- HORN H. C., OTTOSEN P., et JUNKER P., 2001. Renal crisis in asclerodermic scleroderma-lupus overlap syndrome. *Lupus.* 10: 886-8.
- KOHNO F., KATAYAMA T., MAJIMA K., FUJISAWA M., LIDA S., FUKAMI K., et al., 2000. A case of normotensive scleroderma renal crisis after high-dose methylprednisolone treatment. *Clinical Nephrology.* 53 (6): 479-82.
- KORZETS Z., SCHNEIDER M., SAVIN H., BEN-CHETRIT S., BERNHEIM J., SHITRIT P., et al., 1998. Intriguing presentation of scleroderma renal crisis (scleroderma renal crisis sine scleroderma sine hypertension). *Nephrol Dial Transplant.* 13: 2953-6.
- LeROY E. C., et FLEISCHMANN R. M., 1978. The management of renal scleroderma: experience with dialysis, nephrectomy and transplantation. *Am J Med.* 64: 974-8.
- LOPEZ-OVEJERO J. A., SAAL S. D., D'ANGELO W. A., CHEIGH J. S., STENZEL K. H., et MADDISON P., 2002. Prevention of vascular damage in scleroderma with angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibition. *Rheumatology.* 41: 965-71.
- MARIE I., 2002. Etiopathogénie des sclérodermies. *La revue du praticien.* 52 : 1873-81.
- MAYER N. J., FORSYTH A., KANTACHUVESIRI S., MULLINS J. J., et FLEMING S., 2002. Association of the D allele of the angiotensin I converting enzyme polymorphism with malignant vascular injury. *J Clin Pathol: Mol Pathol.* 55: 29-33.
- MEDSGER T. A. Jr, MASI A. T., RODNAN G. P., BENEDEK T. G., et ROBINSON H., 1971. Survival with systemic sclerosis (scleroderma). A life-table analysis of clinical and demographic factors in 309 patients. *Ann Intern Med.* 1971 (3): 75:369-76.
- MENKES C.-J., ALLANORE Y., BORDERIE D., HILLIQUIN P., HERNVANN A., EKINDJIAN O., et al., 2001. Expression de la NO synthase inductible et production du monoxyde d'azote par les cellules mononucléées sanguines dans la sclérodermie systémique. *Bull Acad Natle Méd.* 185 (3) : 509-23.
- MOUTHON L., GARCIA De La PENA-LEFEBRE P., CHANSEAUD Y., TAMBY C., BOISSIER M.-C., et GUILLEVIN L., 2002. Pathogénie de la sclérodermie systémique : aspects immunologiques. *Ann Med Interne.* 153 (3) : 167-78.
- OLIVER J. A., CANNON P. J., 1977. The kidney in scleroderma. *Nephron.* 1977; 18: 141-50.
- ONG A. C. M., MOLE D. R., et ALTMANN P., 1999. An unusual complication of pregnancy. *Nephrol Dial Transplant.* 14: 1324-6.
- PHAM P-T. T., PHAM P-C. T., DANOVITCH G. M., GRITSCH H. A., WALLACE W. D., SINGER J., et al. Predictors and risk factors for recurrent scleroderma renal crisis in the kidney allograft: case report and review of the literature. *Am J Transplant.* 5 (10): 2565-9.
- PUZENAT E., et AUBIN F., 2002. Sclérodermies. *Encycl Med Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Dermatologie,* 98-505-A-10, 15 p.
- RICHET G., MOUGENOT B., et ROLAND J., 1984. Atteintes rénales des sclérodermies. *Ann Med Interne.* 135 (8) : 594-600.
- SHOR R., et HALABE A., 2002. New trends in the treatment of scleroderma renal crisis. *Nephron.* 92: 716-8.

- SIMEON C. P., ARMADANS L., FONOLLOSA V., SOLANS R., SELVA A., et VILLAR M., 2003. Mortality and prognostic factors in Spanish patients with systemic sclerosis. *Rheumatology*. 42: 71-5.
- STEEN V. D., MEDSGER T. A. Jr, OSIAL T. A., ZIEGLER G. L., SHAPIRO A. P., et RODNAN G. P., 1984. Factors predicting development of renal involvement in progressive systemic sclerosis. *Am J Med*. 76: 779-86.
- STEEN V. D., CONSTANTINO J. P., SHAPIRO A. P., et MEDSGER T. A. Jr., 1990. Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors. *Ann Intern Med*. 113: 352-7.
- STEEN V. D., et MEDSGER T. A. Jr., 1998. Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum*. 41: 1613-9.
- STEEN V. D., et MEDSGER T. A., 2000. Long-term outcomes of scleroderma renal crisis. *Ann Intern Med*. 133: 600-3.
- STEEN V. D., et MEDSGER T. A., 2000. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum*. 43 (11): 2437-44.
- STEEN V. D., MAYES M. D., et MERKEL P. A., 2003. Assessment of kidney involvement. *Clin Exp Rheumatol*. 21 (suppl 29): S21-S31.
- STEEN V. D., 2005. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Sem Arthritis Rheum*. 35 (1): 35-42.
- STEEN V. D., 2005. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Sem Arthritis Rheum*. 35 (1): 35-42.
- STEEN V. D., SYZD A., JOHNSON J. P., GREENBERG. A., et MEDSGER T. A., 2005. Kidney disease other than renal crisis in patients with diffuse scleroderma. *J Rheumatol*. 32 (4): 649-55.
- US Renal Data System: experts from the USRDS 2002 annual data report: atlas of end-stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2003; 41 (Suppl 2): S160-1.
- YEDOMON H. G., et D. O. ANGO-PADONOU, 1991. La sclérodémie. Etude épidémiologique-clinique. *Med Af Noire*. 38 (7): 491-6.