

COMPLICATIONS RÉNALES DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

J. M. KRZESINSKI⁽¹⁾, Ch. DECHENNE⁽²⁾, G. L. RORIVE⁽³⁾

RÉSUMÉ

A la suite de l'apparition de signes témoignant d'une pathologie rénale chez des sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde, nous avons voulu refaire le point sur ce type non exceptionnel de complication, en insistant sur le peu d'études systématisées dans ce domaine, sur l'hétérogénéité des lésions observées et surtout sur le grand rôle joué par les thérapeutiques instaurées.

INTRODUCTION

Nos connaissances de la fréquence et de la nature exacte de l'atteinte rénale dans la polyarthrite rhumatoïde restent fragmentaires et les données publiées à ce sujet sont très souvent contradictoires. Si beaucoup d'auteurs acceptent l'idée que cette affection rhumatismale, caractérisée notamment par des désordres immunitaires importants, s'accompagne d'une néphropathie spécifique, d'autres, au contraire, comme Hamburger et coll. (1) ne sont pas du tout convaincus de la réalité de cette association.

A l'occasion de quelques observations cliniques, il nous a paru utile de passer en revue les données les plus récentes concernant l'atteinte rénale dans cette affection rhumatismale et les mécanismes physiopathologiques généralement invoqués.

OBSERVATIONS

Obs. 1. — M. H., née en 1946, présente depuis 1963 une polyarthrite rhumatoïde traitée par anti-inflammatoires associés successivement à l'hydroxychloroquine (Plaquenil®), à l'aurothiopropanol-sulfonate de sodium (Allochrysin Lumière®) et à la D-pénicillamine (Kelatin®). En 1981, la symptomatologie articulaire s'aggrave, les paramètres inflammatoires sont perturbés. La fonction rénale s'altère (urée à 1,36 g/l, créatinine à 42 mg/l) et on observe une hématurie microscopique et une protéinurie modérée (500 mg/l), non sélective. Le taux de la fraction C₄ du complément est discrètement

abaissé (15 mg % — n : 16-50), les complexes immuns déterminés par la méthode du C_{1q} sont augmentés à 33,5 %. Les recherches d'anticorps antinucléaires et anti-DNA deviennent positives. La réaction au latex est « explosive » (1/712).

Une ponction-biopsie rénale est alors réalisée (fig. 1); outre des lésions glomérulaires focales et segmentaires de prolifération endocapillaire et des lésions diffuses d'épaississement des axes mésangiaux et des membranes basales, des lésions artériolaires et tubulointerstitielles ont été décelées. Un traitement par corticoïdes et Imuran® est alors instauré. La malade décédera cependant dans un état toxi-infectieux. L'autopsie rénale, outre les lésions de micro-angiopathie et de glomérulonéphrite, objectivera des lésions bilatérales de pyélonéphrite avec lithiase rénale gauche.

Cette observation illustre donc l'évolution d'une polyarthrite selon un mode lupique.

Obs. 2. — Il s'agit d'une femme de 51 ans (B. M.), atteinte de polyarthrite rhumatoïde depuis 1975. Cette affection, assez sévère d'emblée, sera traitée par divers anti-inflammatoires associés successivement aux sels d'or et au lévamisole (Ergamisol®). Devant l'échec de ce traitement, une corticothérapie à faible dose est entreprise depuis 1979.

En 1981, une protéinurie est décelée pour la première fois avec une concentration d'urée plasmatique discrètement augmentée. La biologie montre, outre la protéinurie non sélective inférieure à 1,5 g/l, un syndrome inflammatoire important, une réaction au latex positive au 80°. La biopsie rectale est négative, la scintigraphie rénale objective de petits reins, résultat confirmé par l'urographie intraveineuse qui montre un cortex rénal fort aminci et quelque peu bosselé, avec en outre des déformations des calices. En 1982, la polyarthrite s'aggrave

(1) Aspirant FNRS. (2) Chargé de Cours FNRS, Université de Liège, Institut de Médecine, Département de Clinique et de Pathologie médicales (Pr. H. Van Cauwenberge).

(3) Spécialiste des Hôpitaux, Université de Liège, Institut de Médecine, Département de Clinique et de Séméiologie médicales (Pr. A. Nizet).

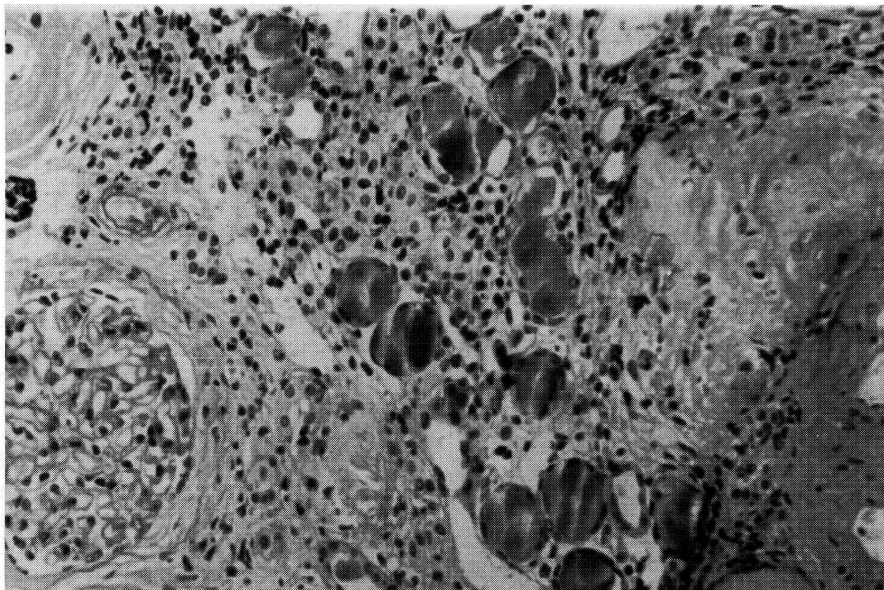


FIG. 1. Lésions rénales mixtes : glomérulaires (épaississements membranaires) vasculaires et tubulo-interstitielles (cylindres intratubulaires et infiltrats inflammatoires périlitubulaires). Hé-matoxyline, grossissement 40 X.

en dépit de la corticothérapie. On décèle alors des nodules rhumatoïdes, une éruption cutanée vésiculo-bulleuse, et des ulcères des jambes, dont les biopsies sont compatibles avec l'existence d'une vasculite à immuns-complexes. A ce moment, le test au C₁q est très positif (33 %) et la réaction au latex positive au 1.280°. Une hématurie est en outre décelée, couplée à la protéinurie, qui reste cependant stable. Le taux de la bêta-2-microglobuline urinaire est très augmenté. On s'oriente donc vers le diagnostic de néphropathie mixte : glomérulaire (protéinurie peu sélective et hématurie), tubulo-interstitielle (bêta-2-microglobuline urinaire fort accrue) et probablement vasculaire (la biopsie cutanée pouvant être un reflet probable de lésions rénales).

Obs. 3. — Elle concerne un homme de 55 ans (S. F.), souffrant de polyarthrite rhumatoïde depuis 1963, traité par anti-inflammatoires et sels d'or et, depuis 1972, par corticoïdes. Suite à une crise d'épilepsie, on découvre une perturbation majeure de la fonction rénale qui nécessitera une prise en charge en hémodialyse. Une ponction-biopsie rénale est alors réalisée qui objective une amyloïdose très

évoluée (fig. 2). A la biologie, le dosage des anticorps anti-DNA est inférieur à 25 U/ml, l'immunoélectrophorèse et la réaction au latex sont normales. Il n'y a pas de protéinurie de Bence-Jones. Le taux de C₃ est discrètement diminué : 79 mg % (valeurs normales supérieures à 89 mg %). La recherche des complexes immuns par la méthode au C₁q est légèrement positive : 11 %.

Obs. 4. — M^{me} W. J. est âgée de 56 ans quand elle consulte la policlinique de néphrologie pour exploration d'œdèmes surtout localisés aux membres inférieurs. Dans ses antécédents, on note une polyarthrite rhumatoïde peu invalidante, diagnostiquée un an auparavant et traitée par anti-inflammatoire et D-pénicillamine (Kelatin®). La biologie, prélevée à ce moment, permet de conclure à l'existence d'un syndrome néphrotique : protéinurie supérieure à 4 g/l, hypoprotéïnémie supérieure à 55 g/l, hypercholestérolémie supérieure à 7,6 g/l. Le taux des anticorps anti-DNA et du complément sont dans les limites de la normale. L'urographie intraveineuse ne montre pas d'altération morphologique ou fonctionnelle.

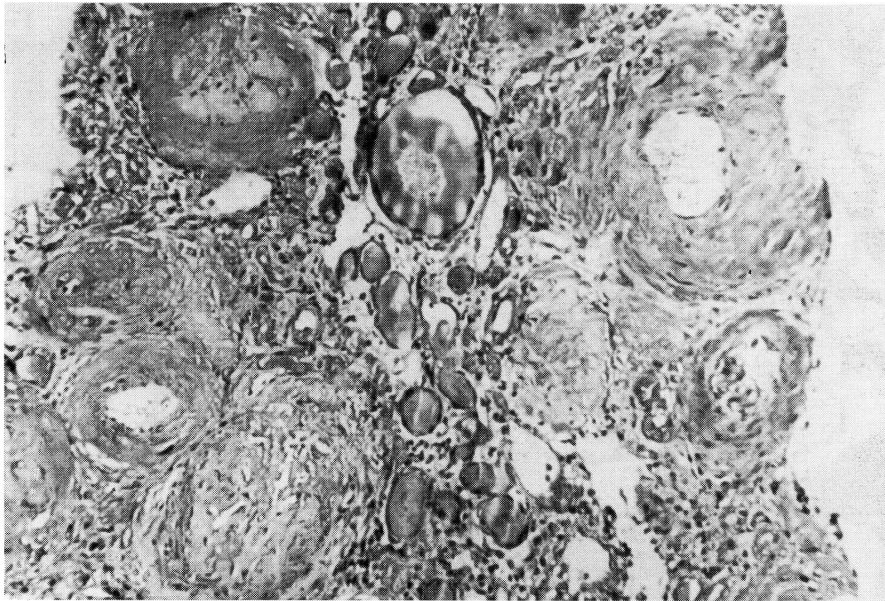


FIG. 2. Amyloïdose rénale : coloration à l'hématoxyline (grossissement 100 ×). On y voit aussi des lésions mixtes tubulaires, vasculaires et glomérulaires (rouge Congo positif).

Une ponction-biopsie rénale est réalisée, montrant un aspect compatible avec le diagnostic de glomérulonéphrite extramembraneuse. L'examen de la biopsie par la technique de l'immunofluorescence objective des dépôts granulaires d'IgG et de C₄ au niveau des membranes basales. L'arrêt de la pénicillamine et la prescription de corticoïdes permettront la guérison de cette protéinurie en moins d'un an (fig. 3 et 4).

Ces cas cliniques montrent :

1. que la polyarthrite rhumatoïde peut évoluer de façon très variable au moment du diagnostic de la néphropathie ;
2. que les traitements appliqués sont multiples ;
3. que les lésions rénales associées sont diverses et peuvent évoluer de manière très différente puisque l'on retrouve des lésions de glomérulonéphrite focale, de glomérulonéphrite extramembraneuse, d'amyloïdose et de néphrite mixte glomérulaire, tubulo-interstitielle et probablement vasculaire.

Il nous a donc paru intéressant sur la base de ces illustrations, de discuter des étiologies pos-

sibles de ces lésions en revoyant la littérature récente.

FRÉQUENCE DE L'ATTEINTE RÉNALE DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

Burry (2) relève une diminution de la filtration glomérulaire chez près de la moitié des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, altération qui paraît fonction de la durée et de la sévérité de l'affection rhumatismale (3). L'atteinte rénale paraît aussi particulièrement fréquente dans les polyarthrites rhumatoïdes compliquées d'un syndrome de Gougerot-Sjögren. Pour Duthie et coll. (4), l'insuffisance rénale constitue 10 % des causes de décès des sujets polyarthritiques. Pour Lawson et Mac Lean (5), cette fréquence s'élève à 35 %. Bien que ces études ne permettent que rarement d'attribuer l'atteinte rénale à une lésion anatomique précise, ou à une atteinte fonctionnelle secondaire aux drogues utilisées, elles démontrent cependant la fréquence de l'atteinte rénale et son rôle dans la survie de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.



FIG. 3. Glomérulonéphrite extramembraneuse (imprégnation argentique, grossissement 400 ×). Enraidissement des membranes basales avec parfois dépôts spéculés sur certaines membranes glomérulaires.

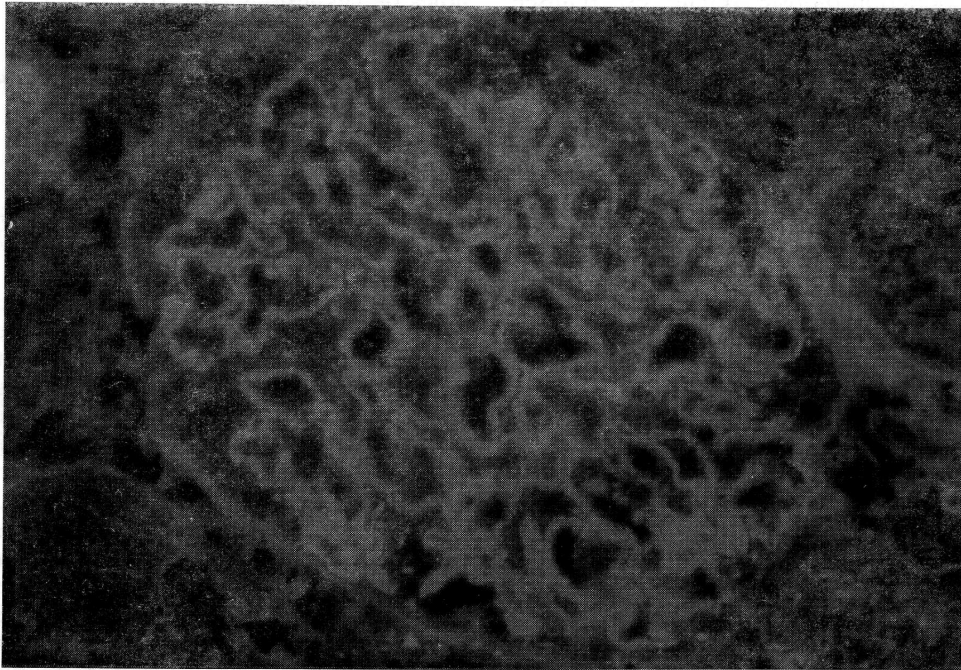


FIG. 4. Glomérulonéphrite extramembraneuse (immunofluorescence à l'aide d'un sérum anti-IgG).

NATURE DE L'ATTEINTE RÉNALE DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

La question de savoir s'il existe vraiment une atteinte rénale spécifique de la polyarthrite rhumatoïde reste discutée. L'augmentation de l'excrétion urinaire d'une enzyme tubulaire (la N-acétylglucosaminidase) dans les polyarthrites rhumatoïdes conduit Dieppe et coll. (6) à considérer la possibilité d'une atteinte tubulo-interstitielle propre à la maladie rhumatismale. Cependant, les séries de biopsies rénales sont rares et peu systématiques, les informations disponibles proviennent surtout d'autopsies qui, par définition, concernent des formes graves et ne donnent pas nécessairement une idée correcte de la fréquence et de la nature de l'atteinte rénale dans les formes cliniques les plus fréquemment rencontrées (tableaux I et II).

A. Amyloïdose et polyarthrite rhumatoïde

La fréquence de l'amyloïdose permet bien d'illustrer la prudence avec laquelle il faut interpréter les résultats de séries d'autopsies. En effet, si l'amyloïdose rénale se retrouve dans 11 à 22 % des cas, avec néphropathie à l'autopsie, sa fréquence est inférieure à 15 % dans une série de patients, atteints de polyarthrite rhumatoïde, non sélectionnés (12). L'amyloïdose est particulièrement fréquente chez l'homme après la cinquantaine. Elle apparaît habituellement après une évolution d'au moins 5 ans sans rémission de la maladie rhumatismale (13).

Dans la polyarthrite rhumatoïde, la substance amyloïde, composée notamment de deux protéines (AA et P), se dépose le long des fibres de réticuline au niveau des parois de petites artères du rein, apparaissant d'abord dans l'intima des artérioles ou entre l'endo-

TABLEAU I. *Rapports d'autopsies*

Nombre de patients polyarthritiques autopsiés	Présence de lésions rénales (en % nombre total de PR)	Décès par néphropathie (en % nombre total de PR)
Clausen 1961 (7)	80	35
Duthie 1964 (4)	230	17
Lawson 1966 (5)	61	72
Nanra 1973 (8)	22	82
Isomaki 1975 (9)	122	—
Delaire 1974 (11)	22	86,4
		—
		10
		34,3
		—
		22
		13,6

TABLEAU II. *Rapports d'autopsies. Pourcentage des types de lésions rénales rencontrées*

Nombre de patients autopsiés (avec lésions rénales)	Néphropathies tubulo-interstitielles (avec ou sans nécrose papille rénale)	Lésions vasculaires	Lésions glomérulaires	Amyloïdose
Clausen 1961 (7)	27	67 %	—	—
Lawson 1966 (5)	44	66 %	5 %	—
Burry 1971 (10)	22	27,3 %	—	—
Nanra 1973 (8)	18	72,2 %	—	—
Isomaki 1975 (9)	27	22 %	—	18 %
Delaire 1974 (11)	19	24 %	47 %	10 %
				22 %

thélium et la membrane basale des anses capillaires glomérulaires, ainsi que dans l'interstitium, souvent le long des basales tubulaires.

Dans le sérum de ces patients, on retrouve, à des taux élevés, deux protéines réagissant antigéniquement avec ces protéines AA et P. Pour Rosenthal et Sullivan (14), ces deux protéines, SAA et SAP, sont des globulines produites par les granulocytes lors d'infections aiguës ou chroniques et lors d'états inflammatoires prolongés. Ces protéines seraient normalement dégradées en protéines AA et P puis en peptides de plus petite taille, éliminés ensuite. Cette dégradation s'effectue à des vitesses métaboliques très variables selon les individus, ce qui explique que, chez certains, ces protéines puissent subsister et se déposer dans les tissus (15). Pour Benson et Kleiner (16) cependant, cette protéine SAA serait synthétisée dans les hépatocytes suite à l'action d'un facteur humoral sécrété dans l'inflammation. Eriksen et Benditt (17), quant à eux, suggèrent que cette protéine SAA ne serait rien d'autre qu'une apoprotéine intervenant dans la composition des lipoprotéines de haute densité. Certains auteurs (18) proposent de monitoriser le taux de SAA chez les sujets présentant une maladie prédisposant à l'amyloïdose. Outre l'augmentation de cette protéine SAA, le sérum des patients polyarthritiques peut présenter une diminution des capacités de dégradation de la protéine AA, suite à l'augmentation d'inhibiteurs plasmatiques des protéases (19). Cette activité dégradante du sérum migre, lors d'une électrophorèse sur gel d'agarose, avec la fraction albumine du plasma avec laquelle son taux est d'ailleurs corrélé. Notons que cette activité est présente dans les préparations d'albumine humaine. Une hypothèse alors avancée pour expliquer l'amyloïdose chez ces polyarthritiques serait que, suite à l'inflammation, le taux de SAA, précurseur de la protéine AA, augmenterait par suite d'un clivage protéolytique. En outre, suite à l'élévation d'inhibiteurs plasmatiques des protéases lors de cette inflammation, une diminution de la capacité dégradante du sérum pour cette protéine AA peut s'observer. Celle-ci pourrait se déposer dans les tissus. Lorsque le rein est atteint et qu'une protéinurie massive s'installe, il y aurait une perte urinaire supplémentaire, et d'albumine et de cette activité dégradante, entraînant ainsi un cercle vicieux

qui permettrait à de plus en plus de protéines AA d'encombrer les tissus.

Il peut exister une discordance entre l'importance des lésions anatomiques et la sévérité des manifestations cliniques. La plupart du temps, l'amyloïdose rénale se présente sous la forme d'une importante protéinurie fréquemment associée à une hématurie, réalisant souvent le tableau d'un syndrome néphrotique. L'évolution rapide vers l'insuffisance rénale est la règle. Au début, l'atteinte rénale peut aussi se manifester essentiellement sous la forme d'un déficit de concentration des urines, résistant à l'ADH, lié au dépôt de substance amyloïde au niveau des tubes collecteurs. Le décès survient généralement soit en insuffisance rénale, soit à la suite d'une infection bactérienne intercurrente.

La confirmation diagnostique est apportée par la biopsie rectale ou mieux rénale.

Le traitement est loin d'être codifié. Pour Rosenthal et Sullivan (14), la colchicine empêcherait la libération de la protéine SAA dans la circulation et ainsi arrêterait l'évolution de l'amyloïdose. Le diméthylsulfoxyde (DMSO), 15 g par jour *per os*, aurait pour Van Rijswijk et coll. (20) le même effet bien que, pour Ravid et coll. (21), cette substance fractionnerait les fibrilles d'amyloïde en sous-unités éliminées dans les urines. Ces traitements ne sont cependant pas satisfaisants. L'administration d'albumine humaine, contenant cette activité dégradante de la protéine AA, mériterait d'être testée.

Quelle que soit l'origine de cette amyloïdose, la prise en charge par hémodialyse au stade d'insuffisance rénale terminale, assure une suppléance symptomatique. A ce stade, le taux de survie à deux ans, proche des 50 %, est similaire à celui de la néphropathie diabétique (22). Certains auteurs (23, 24) ont été jusqu'à proposer dans ces cas des transplantations rénales avec cependant récurrences possibles des dépôts d'amyloïde dans le transplant, à localisation d'abord péricapillaire. Dans la série de Jones (25), la survie à 12 mois après transplantation est de 60 %. Quant à savoir si les traitements à visée immunosuppressive améliorent ou accentuent le développement de cette complication, le sujet reste discuté. Falck et coll. (26) rapportent la guérison d'un syndrome néphrotique développé, suite à une amyloïdose rénale, chez un polyarthritique, guérison attribuée à un traitement par

prednisolone et cyclophosphamide. Il s'agit cependant là d'une observation exceptionnelle ; habituellement, l'amyloïdose secondaire à la polyarthrite rhumatoïde constitue une contre-indication à la corticothérapie, par l'accélération de la formation de substance amyloïde qu'elle peut entraîner.

B. Vasculite et polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde peut s'accompagner de lésions vasculaires pouvant prendre trois aspects histologiques : une artériolite oblitérante (l'observation 1 en est une possibilité) avec infiltration de cellules mononucléées péri-vasculaires, une artériolite subaiguë souvent associée à un taux de facteur rhumatoïde élevé, à de nombreux nodules rhumatoïdes et à des ulcérations malléolaires bilatérales (lésions notées dans l'observation 2), et une artériolite nécrosante généralisée difficile à différencier de la périartérite noueuse avec d'ailleurs un pronostic identique (plus ou moins 30 % de survie à 5 ans). Rappelons que, pour Lawson et Mac Lean (5), la vasculite rénale s'observe dans près de 5 % des autopsiés avec lésions rénales.

Le mécanisme de ces lésions vasculaires fait intervenir le dépôt, dans la paroi vasculaire, de complexes immuns circulants avec activation du complément et l'inflammation qui en découle.

Lors de la manifestation clinique, notamment rénale (hématurie, protéinurie, insuffisance rénale), il existe souvent des perturbations biologiques évocatrices : facteurs antinucléaires, consommation du complément, éosinophilie, cryoglobulinémie.

La thérapeutique est à visée immunosuppressive. Les échanges plasmatiques trouvent ici un bon champ d'application (27, 28).

C. Glomérulonéphrite et polyarthrite rhumatoïde

On connaît la grande surface endothéliale des capillaires glomérulaires, la structure poreuse de l'endothélium et l'importance des immuns-complexes circulants dans la pathogénie des glomérulonéphrites chroniques. Il n'est donc pas étonnant de relever des lésions glomérulaires dans la polyarthrite rhumatoïde. Ces lésions sont cependant hétérogènes.

1. Des cryoglobulines mixtes IgM-IgG de type III (toutes ayant un caractère polyclonal) ont été décelées au niveau du liquide synovial et bien plus rarement au niveau des lésions de glomérulonéphrites chez les sujets polyarthritiques. Plus fréquemment, dans 50 % des polyarthrites rhumatoïdes compliquées de glomérulonéphrites membrano-prolifératives, on a pu mettre en évidence des cryoglobulines mixtes de type II (IgM ayant un caractère monoclonal) (29).

La difficulté dans ces glomérulonéphrites à immuns-complexes est l'isolement d'un antigène particulier responsable. En fait, le plus souvent, ces complexes immuns ne sont composés que d'immunoglobulines. Une explication possible de leur rôle pathogène repose sur l'intervention des anticorps anti-idiotypes (30). On sait que la polyarthrite rhumatoïde s'accompagne souvent d'une activation non spécifique de nombreux lymphocytes B, produisant une hypergammaglobulinémie polyclonale en partie liée à des anomalies de l'immunité cellulaire. Parmi ces immunoglobulines, il existe des auto-anticorps, dont les plus connus sont les facteurs rhumatoïdes dirigés contre les fragments constants des IgG ; mais les mieux représentés sont les immunoglobulines dirigées contre les déterminants variables ou idiotypiques de ces immunoglobulines. Certaines cryoglobulines seraient constituées de ces anticorps interagissant avec les déterminants idiotypiques d'autres immunoglobulines.

2. Sienknecht et coll. (31) rapportent aussi des glomérulonéphrites focales et mésangiales en présence du syndrome de Felty.

3. Ces glomérulonéphrites ne sont cependant pas l'apanage propre des formes sévères de polyarthrite rhumatoïde. Elles peuvent également, et même le plus souvent, être provoquées par des médicaments tels les sels d'or, la D-pénicillamine (Kelatin®), la pyrithioxine (Encephabol®) et le lévamisole (Ergamisol®). Plus récemment, les anti-inflammatoires non stéroïdiens ont aussi été incriminés.

L'or, résorbé à partir des sites d'injections de l'aurothiopropyl-sulfonate de sodium (Allochrysin Lumière®), s'accumule dans la touffe glomérulaire et les lysosomes des cellules tubu-

lares et provoque ainsi la libération dans la circulation sanguine, de protéines tubulaires proximales reconnues comme antigéniques par les cellules immunocompétentes. Les complexes immuns alors formés se déposent dans les glomérules provoquant, par activation du complément, une glomérulonéphrite. Dix pour cent des polyarthrites rhumatoïdes traitées par sels d'or présenteront une protéinurie allant, dans 1 % des cas, jusqu'au syndrome néphrotique. Cette fréquence serait plus grande encore dans les polyarthrites rhumatoïdes séronégatives (l'or formant avec le facteur rhumatoïde un complexe volumineux phagocyté plus facilement par le système réticulo-histiocytaire). Cette symptomatologie peut débiter à n'importe quel moment du traitement. L'arrêt des injections d'or est suivi de la guérison clinique en un à deux ans, avec ou sans corticothérapie associée. L'évolution vers l'insuffisance rénale est rare. Parfois cependant, l'or peut entraîner une nécrose tubulaire de mauvais pronostic. À côté de cette chrysothérapie injectable, il existe une forme orale, l'aurotriéthylphosphore (Auranofin®) qui serait moins toxique à ce point de vue (32).

D'un point de vue histologique, il s'agit le plus souvent d'une glomérulonéphrite extramembraneuse avec, en immunofluorescence, des dépôts granuleux diffus d'IgG, d'IgM et de C₃. Pour Newton et coll. (33), l'apparition d'une protéinurie modérée nécessite l'interruption du traitement jusqu'à la négativation des analyses urinaires. Dès que la protéinurie a disparu, le traitement par or peut être réinstauré. Renier (34) propose la mesure régulière du taux de complément lors du traitement par sels d'or pour détecter précocement la survenue de troubles rénaux : une diminution signifierait une évolution vers la néphrotoxicité.

La *D-pénicillamine* (Kelatin®) ou la *pyrithionine* (Encephabol®) ont aussi été impliquées dans la pathogénie des glomérulonéphrites le plus souvent extramembraneuses, mais parfois aussi à lésions glomérulaires minimes. Exceptionnellement, des cas de glomérulonéphrites sévères prolifératives extracapillaires avec atteinte pulmonaire ont été rapportés (35).

La fréquence de l'atteinte varie selon l'étude : 7 % pour Stein et coll. (36), 20 % pour Day et coll. (37a). Ces glomérulonéphrites se retrou-

vent aussi dans d'autres maladies traitées par la *D-pénicillamine* (Kelatin®) : maladie de Wilson, sclérodermie, cirrhose biliaire primitive. Elles s'observent le plus souvent après 6 à 12 mois de traitement. Pour certains, il existerait une relation avec la dose (surtout au-dessus de 900 mg/j) (37b), tandis que pour d'autres, il y aurait un lien entre les effets secondaires et la rapidité d'augmentation de la dose (38). D'autres, enfin, ont remarqué une plus grande néphrotoxicité quand un traitement antérieur par sels d'or s'était accompagné d'une protéinurie. Pour Dodd et coll. (39), un délai de 6 mois serait nécessaire entre l'administration des deux drogues pour éviter les récives. En fait, la protéinurie aux sels d'or et à la pénicillamine s'observe avec une fréquence 32 fois plus grande chez les sujets porteurs du groupe HLA-DRW₃, suggérant ainsi une prédisposition génétique à ce désordre (40, 41).

Les *anti-inflammatoires non stéroïdiens* (AINS) constituent une classe de médicaments largement prescrits dans la polyarthrite rhumatoïde. Outre les lésions tubulo-interstitielles, que nous décrirons plus loin, ils pourraient, par activation des lymphocytes T et production de lymphokines, être responsables d'un syndrome néphrotique réversible à l'arrêt de la drogue. Des cas de glomérulonéphrites extramembraneuses ont été décrits avec le diclofénac (Voltaren®) ou le fénoprofène (Fepron®) (42, 43, 44).

D. Néphropathie tubulo-interstitielle et polyarthrite rhumatoïde

1. Dans plus de 20 % des polyarthrites rhumatoïdes, on observe un syndrome de Gougerot-Sjögren, surtout chez les porteurs du groupe HLA-DR₄ et chez les femmes aux alentours de la ménopause. On objective alors généralement des nodules rhumatoïdes ainsi que divers anticorps antitissus.

Au niveau rénal, ce syndrome s'accompagne d'une infiltration lymphoïde périrubulaire et de dépôts d'IgG et de C₃ au niveau des cellules tubulaires, avec traduction clinique dans 25 % des cas.

La symptomatologie la plus fréquemment rencontrée est celle d'une acidose tubulaire distale. L'atteinte tubulaire peut être cependant plus diffuse, intéresser le tube contourné proximal et se présenter alors comme un syn-

drome de Fanconi. La bêta-2-microglobuline urinaire est à ce moment très augmentée.

Ce syndrome de Gougerot-Sjögren s'accompagne, plus rarement, de lésions de glomérulonéphrite extramembraneuse ou membranoproliférative ainsi que de lésions d'artérite nécrosante et d'artériolite. Ces dernières lésions, quand elles existent, se caractérisent par le développement très rapide d'une insuffisance rénale. L'atteinte tubulaire isolée est généralement bien tolérée et ne nécessite qu'un traitement symptomatique. Par contre, les corticoïdes ou d'autres thérapeutiques à visée immunosuppressive doivent être prescrits dans les formes graves avec atteinte vasculaire et/ou glomérulaire.

2. Chez près de 40 % des sujets polyarthritiques, on peut rencontrer des infections urinaires, le plus souvent asymptomatiques, mais qui peuvent se compliquer de pyélonéphrites. Ces infections urinaires sont favorisées par les altérations de la voie excrétrice, les lithiases urinaires et la corticothérapie.

3. A nouveau, les médicaments ont été impliqués dans la pathogénie de ces lésions tubulointerstitielles.

Les salicylés restent la base du traitement de la polyarthrite rhumatoïde. La relation entre ce traitement et la fréquence des néphropathies interstitielles reste discutée. Y a-t-il une relation de cause à effet ou s'agit-il d'une coïncidence ?

En 1968 déjà, Bulger et coll. (45) notaient une corrélation entre la diminution de la clearance de créatinine et la consommation d'acide acétylsalicylique (AA). Nanra et Kindcaid-Smith (8), examinant les reins de 22 patients décédés de polyarthrite rhumatoïde, observent une nécrose des papilles rénales dans près de 60 % des cas, associée à des signes de néphropathie interstitielle chronique, et émettent l'hypothèse d'une relation avec la prise de fortes doses d'AA pendant de longues périodes. Kimberly et Plotz (46) ont également montré que l'administration aiguë d'Aspirine® chez des patients atteints de polyarthrite entraîne une augmentation de la créatininémie qui se corrige dès l'arrêt de la thérapeutique. Enfin, Burry (2) a trouvé une corrélation entre l'incapacité de concentrer les urines, la durée de la polyar-

thrite rhumatoïde et la consommation d'Aspirine® seule ou associée à la phénacétine.

A cela, il faut opposer l'étude de la New Zealand Rheumatism Association (47) qui, chez 763 patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde, n'a pas observé de relations entre la prise isolée d'AA et la fréquence de la néphropathie aux analgésiques. De même, Macklon et coll. (48) n'ont pas observé de relation entre la dose et la durée de la prise d'AA et l'altération de la fonction rénale chez 17 polyarthritiques ayant consommé entre 5 et 20 kg d'AA. Plus récemment, Emkey et Mills (49) ont confirmé ces faits.

Ceci renforce encore certains auteurs dans l'idée que l'atteinte rénale est liée à la maladie rhumatismale elle-même plutôt qu'aux drogues utilisées. Rappelons que Sorensen (3) a noté une diminution de la clearance de créatinine, proportionnelle à la durée et à la gravité de la polyarthrite rhumatoïde et sans relation aucune avec le traitement administré. Il est cependant important de relever que les lésions anatomiques observées de néphropathies tubulointerstitielles, chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, sont identiques à celles décrites dans la néphropathie aux analgésiques. En particulier, la nécrose de la papille rénale, complication classique de la néphropathie aux analgésiques, est également très fréquente dans la polyarthrite rhumatoïde. Cependant, tenant compte de l'utilisation très large des analgésiques dans le traitement de la polyarthrite, on peut s'étonner de l'incidence relativement faible de l'atteinte rénale, plus faible en particulier que chez les céphalalgiques. Cette différence pourrait s'expliquer par l'intermittence du traitement antalgique dans la polyarthrite rhumatoïde, maladie évoluant par poussées, alors que chez les patients souffrant de céphalées, la prise est habituellement continue. Peut-être pourrait-on aussi expliquer cette différence par l'existence, dans la polyarthrite rhumatoïde, de facteurs protecteurs contre l'action de ces médicaments, par exemple par modification du métabolisme de ces drogues au niveau hépatique. Enfin, il apparaît que les associations AA-antalgiques, fréquemment utilisées chez les céphalalgiques, sont importantes pour le développement des lésions rénales. Ferguson et coll. (50) ont montré que sur les

161 patients ayant consommé plus de 1 kg d'AA seul, 0,3 % présentaient une nécrose des papilles rénales, alors que ce pourcentage s'élevait à 10,6 % lors de l'association d'AA avec de la phénacétine ou du paracétamol.

Comment expliquer cette néphrotoxicité potentielle ? Tout d'abord, on peut incriminer une action toxique directe. Le rein est un organe complexe, le seul permettant à une substance de se concentrer dans le liquide interstitiel, beaucoup plus que dans le plasma. Les salicylates, la phénacétine et son dérivé, le paracétamol, inhibent le shunt des hexoses monophosphates, supprimant ainsi le mécanisme protecteur contre les substances oxydantes dont le paracétamol (51). Autre mécanisme avancé et complémentaire du précédent, l'inhibition de la synthèse des prostaglandines par les AINS, prostaglandines dont on connaît le rôle dans la régulation du flux sanguin rénal. Des études microangiographiques rénales ont bien montré que lors de l'administration de ces drogues, le nombre et le diamètre des vasa recta diminuaient avec déficit d'apport sanguin au niveau de la papille médullaire rénale, déjà faiblement vascularisée dans les conditions normales. Une lésion médullaire sera dès lors particulièrement fréquente lors de la prise de ces médicaments dans les situations de déshydratation, d'hypovolémie, d'hypotension majeure ou de néphropathie préexistante, situations où les prostaglandines jouent un rôle capital dans la réponse du rein à la diminution du flux sanguin rénal. En outre, plus l'état de déshydratation s'aggrave, plus les métabolites des agents anti-inflammatoires s'accumulent dans la médullaire, à des concentrations de plus en plus importantes.

Un dernier mécanisme, allergique, est de plus en plus souvent incriminé pour expliquer le pouvoir néphrotoxique de ces drogues. Certains AINS tels le naproxène (Naprosyne[®], Apranax[®]), le fénoprofène (Fepron[®]), l'alclofénac (Mervan[®]), l'indométacine (Indocid[®]), la tolmétine (Tolectin[®]) et le sulindac (Clinoril[®]) provoqueraient une insuffisance rénale aiguë par atteinte interstitielle allergique. Celle-ci s'accompagne d'un syndrome néphrotique suite à la stimulation de l'immunité cellulaire, avec production de lymphokines et augmentation de la perméabilité glomérulaire. Ces insuffisances

rénales aiguës sont rapidement réversibles à l'arrêt du traitement. En microscopie optique, l'interstitium est bourré d'éosinophiles. En microscopie électronique, les pédicelles des cellules glomérulaires sont fusionnés (44, 52).

En cas de néphropathie interstitielle, il conviendra donc de limiter la prise de médicaments néphrotoxiques tels ces anti-inflammatoires, éviter toute déshydratation, corriger une acidose, traiter une hypertension artérielle ou une infection urinaire. Certains ont même été jusqu'à proposer la prise régulière de composés à groupe-SH tels la cystéine, l'acétylcystéine ou la méthionine, afin d'augmenter la production hépatique et la fourniture rénale de glutathion, pouvant ainsi contre-balancer le déficit en substances réductrices rénales nécessaires pour neutraliser les agents oxydants (51).

L'arrêt de l'exposition aux toxiques permet de stabiliser les lésions rénales, voire même d'observer une amélioration fonctionnelle, surtout si ces mesures sont prises précocement. En effet, si la clearance de créatinine est inférieure à 30 millilitres par minute, l'évolution est généralement péjorative.

CONCLUSIONS

L'atteinte rénale est fréquente dans la polyarthrite rhumatoïde et ce, même dans les formes d'apparence banale, peu évolutives. Dans 10 à 34 % des cas (4, 5), la néphropathie peut même être la cause du décès. La nature même de la lésion rénale peut être extraordinairement variée.

A ce jour, il n'existe que peu d'arguments en faveur d'une seule lésion rénale spécifique de la maladie rhumatismale. Le plus souvent, l'atteinte du rein est le fait des drogues utilisées, antalgiques, anti-inflammatoires, immunomodulateurs. Ces lésions sont favorisées par une néphropathie préalable, une déshydratation, ou encore une infection urinaire. L'amyloïdose rénale n'est pas exceptionnelle, et son pronostic reste malheureusement extraordinairement sévère. L'atteinte glomérulaire ou vasculaire, indépendante de tout médicament administré, est plus exceptionnelle, et ne s'observerait que dans les formes les plus sévères, à bilan immunologique fortement perturbé. Le traitement de ces complications rares se con-

fond avec celui des formes malignes de la polyarthrite rhumatoïde, et comprend l'administration de corticoïdes, d'immunosuppresseurs, voire la réalisation d'échanges plasmatiques ou de lymphoplasmaphèreses.

RÉSUMÉ

Savoir si la polyarthrite rhumatoïde s'accompagne de lésions rénales spécifiques reste controversé, bien que l'atteinte rénale s'observe, dans cette affection, dans 17 à 86 % des cas et est même une cause importante de décès (dans 10 à 34 % de ces cas).

A la lumière de quelques observations cliniques, une revue de la littérature est réalisée, montrant à souhait la grande diversité de nature et de gravité de l'atteinte rénale dans cette affection rhumatismale.

Les lésions les plus fréquemment rencontrées sont la néphropathie tubulo-interstitielle (22 à 72 % des néphropathies), surtout secondaire aux traitements instaurés ou aux infections urinaires, non exceptionnelles; l'amyloïdose n'est pas rare non plus (11 à 22 % des observations autopsiques avec atteinte rénale).

Les atteintes vasculaires s'observent dans 5 à 47 % de ces cas, le plus souvent dans les formes les plus graves de cette affection rhumatismale. C'est également vrai pour les lésions glomérulaires (10 à 18 % des cas), qui, cependant, sont le plus souvent la conséquence des traitements instaurés.

REMERCIEMENTS

Nous tenons à témoigner notre reconnaissance à M^{lle} Y. Beckers pour la dactylographie de ce manuscrit.

BIBLIOGRAPHIE

- HAMBURGER, J., CROSNIER, J., GRUNFELD, J. P. — La polyarthrite rhumatoïde et le syndrome de Sjögren, in *Néphrologie*. Flammarion Médecine, Paris, 1979, Vol. 2, 783-792.
- BURRY, H. C. — Reduced glomerular filtration rate in rheumatoid arthritis. *Ann. rheum. Dis.*, 1972, **31**, 65-68.
- SORENSEN, A. W. S. — The kidney function in patients with rheumatoid arthritis. *Acta rheum. scand.*, 1973, **9**, 122-140.
- DUTHIE, J. J., BROWN, P. E., TRUELOVE, L. H., BARAGAR, F. D., LAWRIE, A. J. — Course and prognosis in rheumatoid arthritis. *Ann. rheum. Dis.*, 1964, **23**, 193-202.
- LAWSON, A. A., MAC LEAN, N. — Renal disease and drug therapy in rheumatoid arthritis. *Ann. rheum. Dis.*, 1966, **25**, 441-449.
- DIEPPE, P. A., DOYLE, D. V., BURRY, H. C., TUCKER, S. M. — Renal diseases in rheumatoid arthritis. *Brit. med. J.*, 1976, I, 611-612.
- CLAUSEN, E., PEDERSEN, J. — Necrosis of the renal papillae in rheumatoid arthritis. *Acta med. scand.*, 1961, **170**, 631-633.
- NANRA, R. S., KINDCAID-SMITH, P. — Experimental and clinical analgesic nephropathy with aspirin, in HASCHEK, Ed., *International Symposium on problems of phenacetine abuse*, 1973, 89-114.
- ISOMAKI, H. A., MUTRU, O., KOOTA, K. — Death rate and causes of death in patients with rheumatoid arthritis. *Scand. J. Rheum.*, 1975, **4**, 205-208.
- BURRY, H. C. — Renal disorders in rheumatoid arthritis. *Rheum. phys. Med.*, 1971, **11**, 2-9.
- DELAIRE, M., KAHN, M. F., MOREL-MAROGER, L., MERY, J. P., DE SEZE, S. — Le rein dans la polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : étude anatomique. *Rev. Rhum.*, 1974, **41**(2), 105-111.
- LENDER, M., WOLF, E. — Incidence of amyloidosis in rheumatoid arthritis : some clinical observations. *Scand. J. Rheum.*, 1972, **1**, 109-112.
- SIEGMETH, W., EBERL, R. — *A propos de la pathogénie de manifestations viscérales dans la polyarthrite chronique évolutive*. Documentation Geigy, 1975, 63.
- ROSENTHAL, C. J., SULLIVAN, L. — Serum amyloid A. Evidence for its origin in polymorphonuclear leucocytes. *J. clin. Invest.*, 1978, **62**(2), 1181-1186.
- FRANKLIN, E. C. — Some involved problems in the amyloid diseases. *Amer. J. Med.*, 1979, **66**, 365-367.
- BENSON, M. D., KLEINER, E. — Synthesis and secretion of serum amyloid protein A (SAA) by hepatocytes in mice treated with casein. *J. Immunol.*, 1980, **124**, 495-499.
- ERIKSEN, N., BENDITT, E. P. — Isolation and characterization of the amyloid-related apoprotein (SAA) from human high density lipoprotein. *Proc. nat. Acad. Sci., USA*, 1980, **77**, 6860-6864.
- DE BEER, F. C., FAGAN, E. A., HUGHES, G. R., MALLYA, R. K., LANGHAM, J. G., PEPYS, M. B. — Serum amyloid A protein concentration in inflammatory diseases and its relationship to the incidence of reactive systemic amyloidosis. *Lancet*, 1982, II, 231-234.
- MAURY, C. P., TEPPA, A. M. — Mechanism of reduced amyloid A degrading activity in serum of patients with secondary amyloidosis. *Lancet*, 1982, II, 234-237.
- VAN RIJSWIJK, M. H., DONKER, A. J., RUINEN, L., MARRINK, J. — Treatment of renal amyloidosis with dimethylsulfoxyde. *Proc. E. D. T. A.*, Ed. ROBINSON, R. H., HAWKINS, J. B., NAIK. Pitman medical Publishing, London, 1979, **16**, 500-505.
- RAVID, M., KEDAR, I., SOHAR, E. — Effect of a single dose of DMSO on renal amyloidosis. *Lancet*, 1977, I, 730-731.

22. GURLAND, H. J., BRUNNER, F. P., CHANTLER, C., JACOBS, C., SCHAEERER, K., SELWOOD, N. H., SPIES, G., WING, A. J. — Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe, in ROBINSON, R. H., VEREERSTRAETEN, P., HAWKINS, J. B., Ed., *Dialysis and transplant association*, Pitman medical Publishing, London, 1976, **13**, 22.
23. HULBACK, B., FALCK, H., TORNROTH, T., WALLENUS, M., LINDSTRO, M., PASTERNAK, A. — Renal transplantation in amyloidosis. *Acta med. scand.*, 1979, **205**, 169-172.
24. LIGHT, P. D., HALL-GRAGGS, M. — Amyloid deposition in a renal allograft in a case of amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Amer. J. Med.*, 1979, **66**, 532-536.
25. JONES, N. F. — Renal amyloidosis : pathogenesis and therapy. *Clin. Nephrol.*, 1976, **6**(5), 459-464.
26. FALCK, H. M., TORNROTH, T., SKIFVARS, B., WEGELIUS, O. — Resolution of renal amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Acta med. scand.*, 1979, **205**, 651-656.
27. GOLDMAN, J. A., CASEY, H. L., MCILWAIN, H., KIRBY, J., WILSON, C. H., MILLER, S. B. — Limited plasmapheresis in rheumatoid arthritis with vasculitis. *Arthr. and Rheum.*, 1979, **22**, 1146-1150.
28. WALLACE, D., GOLDFINGER, D., LOWE, C., NICHOLS, S., WEINER, J., BRACHMAN, M., KLINENBERG, J. R. — A double-blind, controlled study of lymphoplasma-pheresis versus sham apheresis in rheumatoid arthritis. *New Engl. J. Med.*, 1982, **306**, 1406-1410.
29. CORDONNIER, D., VIATEL, P., MARTIN, H., RENVERSEZ, J. Ch., CHENAIS, F., MICOIN, C., STOEBNER, P. — Cryoglobulines et glomérulonéphrites. Etudes particulières des cryoglobulines mixtes à composant monoclonal IgM, in *Actualités néphrologiques de l'Hôpital Necker*. Flammarion, Paris, 1977, 349-359.
30. LAMBERT, P. H., GOLDMAN, M., ROSE, L. M. — Glomérulonéphrites à complexes immuns provenant des interactions idiotypiques entre molécules d'immunoglobulines. *Néphrologie*, 1982, **3**, 109-110.
31. SIENKNECHT, C. W., WROWITZ, M. B., PRUZANSKI, W., STEIN, H. B. — Felty's syndrome, clinical and serological analysis of 34 cases. *Ann. rheum. Dis.*, 1977, **36**, 500-507.
32. GOTTLIEB, N. L. — Gold compounds in rheumatoid arthritis, clinical and pharmacokinetic correlates. *J. Rheum.*, 1979, **6**, 51-55.
33. NEWTON, P., SWINBURN, W. R., SWINSON, D. R. — Proteinuria with gold therapy. *Brit. J. Rheum.*, 1983, **22**(1), 11-17.
34. RENIER, J. C. — Médications à action lente dans la polyarthrite rhumatoïde : IV. Les sels d'or. *Rev. Rhum.*, 1982, **49** (Suppl.), 9-10.
35. MCCORNICK, J. N., WOOD, P., BELL, D. — Penicillamine induced Goodpasture's syndrome, in *Penicillamine research in rheumatoid disease*. E. MUNTHE, Ed. Merck Sharp and Dohme symposium at Spatind, 1976, 268.
36. STEIN, H. B., PATTERSON, A. C., OFFER, R. C. — Adverse effects of D-penicillamine in rheumatoid arthritis. *Ann. intern. Med.*, 1980, **92**, 24-29.
- 37a. DAY, A. T., GOLDING, J. R., LEE, P. N., BUTTERWORTH, A. D. — Penicillamine in rheumatoid disease, a long term study. *Brit. med. J.*, 1974, **1**, 180-183.
- 37b. VIGNON, E., LEVY-BENCHETON, A., BRESSOT, C. — Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde par la D-penicillamine. *Lyon méd.*, 1978, **240**, 477-481.
38. HARKNESS, J. A., BLAKE, D. R. — Pénicillamine nephropathy and iron. *Lancet*, 1982, **II**, 1368-1369.
39. DODD, M. J., GRIFFITHS, I. D., THOMPSON, M. — Adverse reactions to D-penicillamine after gold toxicity. *Brit. med. J.*, 1980, **280**, 1498-1503.
40. SMITH, P. J., SWINBURN, W. R., SWINSON, D. R., STEWART, I. M. — Influence of previous gold toxicity on subsequent development of penicillamine toxicity. *Brit. med. J.*, 1982, **285**, 595-596.
41. WOOLEY, P. H., GRIFFIN, J., PANAYI, G. S. — HLA-DR antigens and toxic reactions to sodium aurothiomalate and D-penicillamine in patients with rheumatoid arthritis. *New Engl. J. Med.*, 1980, **303**, 300-302.
42. FILLASTRE, J. P., MERY, J. Ph., DRUET, Ph. — Néphropathies glomérulaires médicamenteuses. *Néphrologie*, 1983, **4**, 1-9.
43. FINKELSTEIN, A., FRALEY, D. S., STACHURA, I., FELDMAN, H. A., GANDY, D. R., BOURKE, E. — Fenoprofen nephropathy : lipid nephrosis and interstitial nephritis : a possible T-lymphocyte disorder. *Amer. J. Med.*, 1982, **57**, 81-87.
44. TORRES, V. E. — Present and future of the non steroidal anti-inflammatory drugs in nephrology. *Mayo Clin. Proc.*, 1982, **57**, 389-393.
45. BULGER, R. J., HEALEY, L. A., POLINSKY, P. — Renal abnormalities in rheumatoid arthritis. *Ann. rheum. Dis.*, 1968, **27**, 339-344.
46. KIMBERLY, R. P., PLOTZ, P. H. — Aspirin-induced depression of renal function. *New Engl. J. Med.*, 1977, **296**, 418-424.
47. NEW ZEELAND RHEUMATISM ASSOCIATION STUDY. — Aspirin and the kidney. *Brit. med. J.*, 1974, **I**, 593-596.
48. MACKLON, A. F., CRAFT, A. W., THOMPSON, M., KERR, D. N. — Aspirin and analgesic nephropathy. *Brit. med. J.*, 1974, **I**, 597-600.
49. EMKEY, R. D., MILLS, J. A. — Aspirin and analgesic nephropathy. *J. amer. med. Ass.*, 1982, **247**, 55-57.
50. FERGUSON, I., JOHNSON, F., REAY, B., WIGLEY, R. — Aspirin, phenacetin and the kidney. A rheumatism clinic study. *Med. J. Aust.*, 1977, **1**, 950-954.
51. SCHREINER, G. E., MCANALLY, J. F., WINCHESTER, J. F. — Clinic analgesic nephropathy. *Arch. intern. Med.*, 1981, **141**, 349-357.
52. ROXE, D. M. — Toxic nephropathy from diagnostic and therapeutic agents. Review and commentary. *Amer. J. Med.*, 1980, **69**, 759-766.

**

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au D^r J. M. Krzesinski, Département de Clinique et de Pathologie médicales, Hôpital de Bavière, 4020 Liège.